

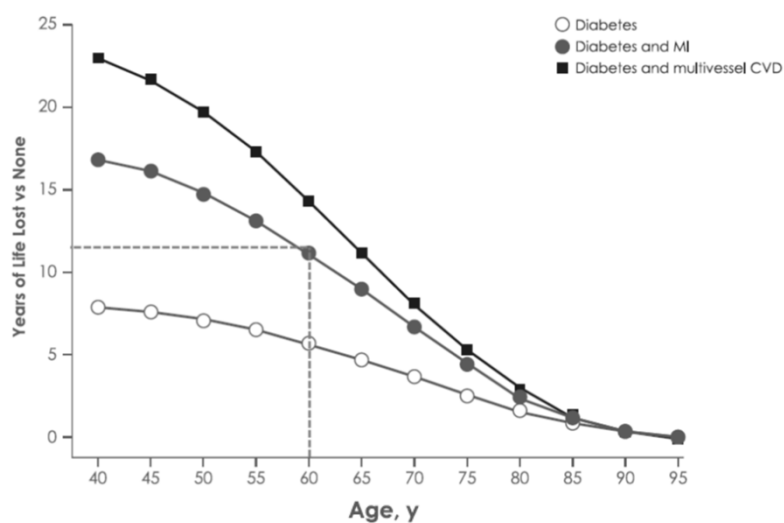


Innovationen in der Primärprävention unserer Diabetespatienten

Harald Stingl

Landesklinikum Melk
Abteilung für Innere Medizin
Endokrinologie und Stoffwechsel

Diabetiker mit und ohne CVD haben ein deutlich reduzierte Lebenserwartung



* male, 60 years of age with history of MI or stroke
The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA. 2015;314(1):52-60.

Warum verschreiben wir eine Therapie?

1. **Starke klinische Wirkung**
2. **Starke “Evidence”: Outcome Studien**
3. **Wenig Nebenwirkungen**
4. **Erstattungsfähigkeit**

Leitlinien der ÖDG 2016

**wiener
klinische
wochenschrift**

The Central European Journal of Medicine

128. Jahrgang 2016

Wien Klin Wochenschr (2016) 128 [Suppl 2]: S37–S228
© Springer-Verlag Wien 2016

Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2016

Gastherausgeber: Österreichische Diabetes Gesellschaft
Koordinator Ausschuss Leitlinien: Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Präsident: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

**Diabetes
mellitus**



Leitlinien für
die Praxis
2016

Kurzfassung

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
heilen, helfen, forschen

Leitlinien ÖDG 2016 Metformin

Klasse	HbA1c	Hypo	Vorteile	Nachteile
Metformin	↓↓	nein	Gewichtsneutralität Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	KI und GI Nebenwirkungen

Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)

↓ = <1,0% HbA1c Senkung, ↓↓ = 1,0-2% HbA1c Senkung, ↓↓↓ = >2,0% HbA1c Senkung

Biguanide sind chemisch verwandt mit dem Alkaloid Galegin, das sich in der Geißraute, der „Galega officinalis“, findet

Metformin führt zur Vermehrung von *Akkermansia muciniphila*



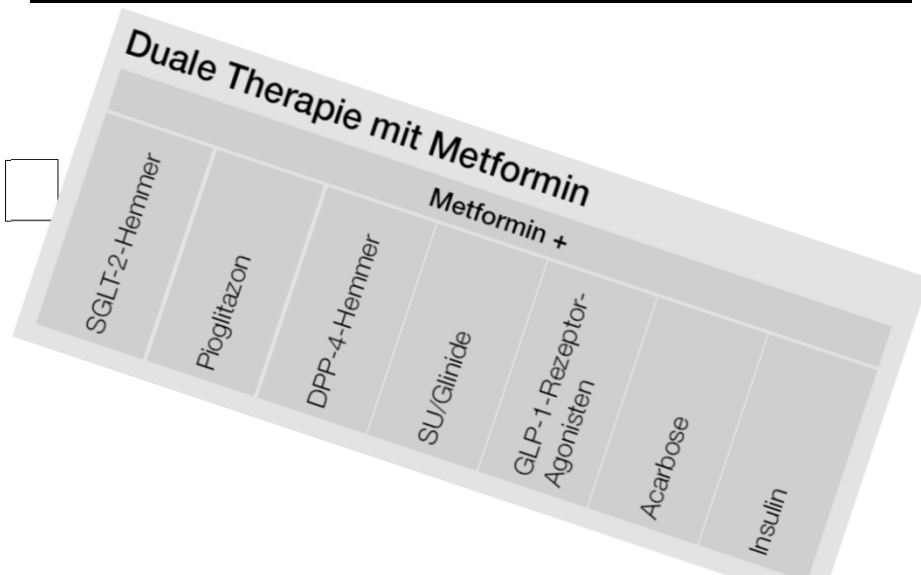
Kochrezept 1

1. Zusätzlich zur Diät:

Man verordne eine Tablette

2. Diese Tablette sollte Metformin sein.
(UKPDS Evidence)

Metformin und danach?



ÖDG Leitlinien für die Praxis 2016

The NEW ENG

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

OR

ORIGINAL ARTICLE

Saxagliptin and Alogliptin after Acute Coronary Syndrome

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Benjam
Eugene B
Boaz Hirsh

Matthe
Nihar R. Desz
Kausik K

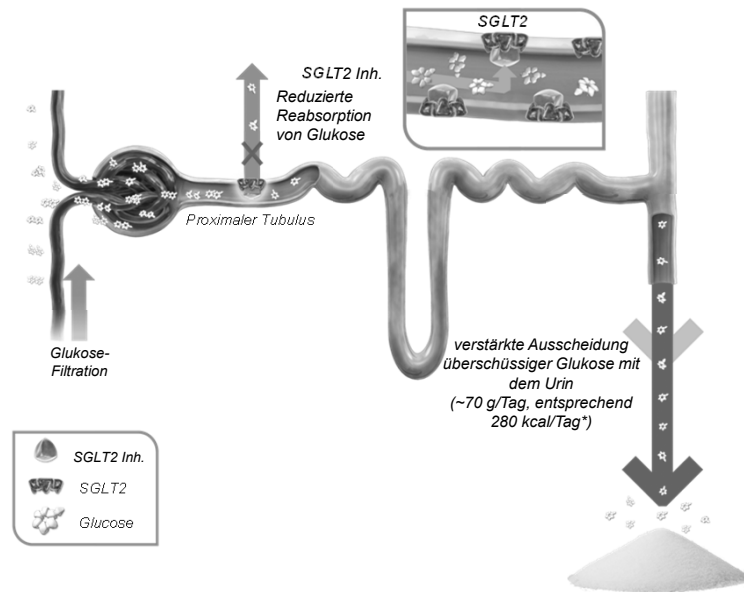
ORIGINAL ARTICLE

Kardiovaskuläres Outcome nicht schlechter - aber auch nicht besser!

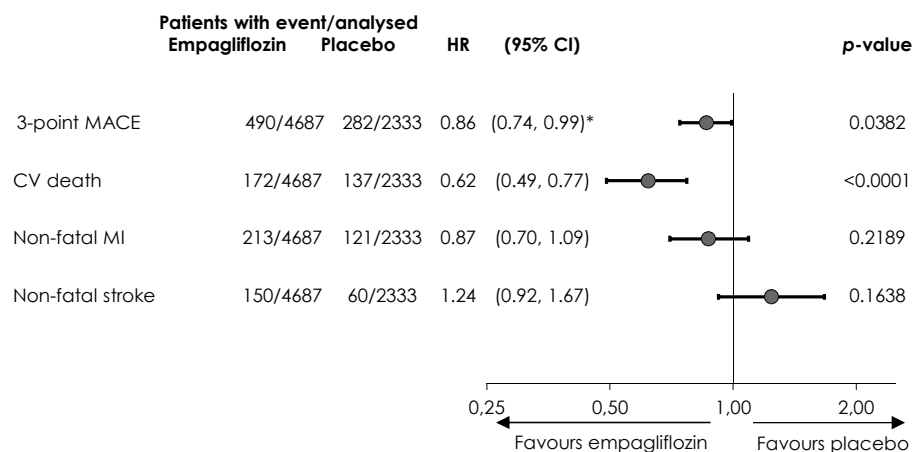
... m.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D.,
John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S.,
Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D.,
Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc.,
Michael J. Pencina, Ph.D., Eberhard Standl, M.D., Ph.D., Peter P. Stein, M.D.,
Shailaja Suryawanshi, Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D.,
Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Rury R. Holman, M.B., Ch.B.,
for the TECOS Study Group*

ABSTRACT

Glukoseausscheidung durch SGLT-2 Hemmung



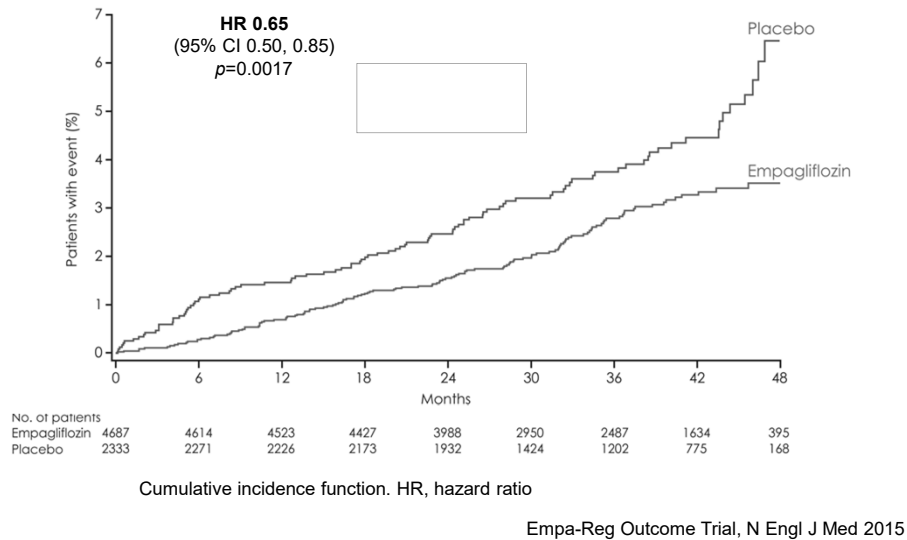
Empa-Reg: CV death, MI and stroke



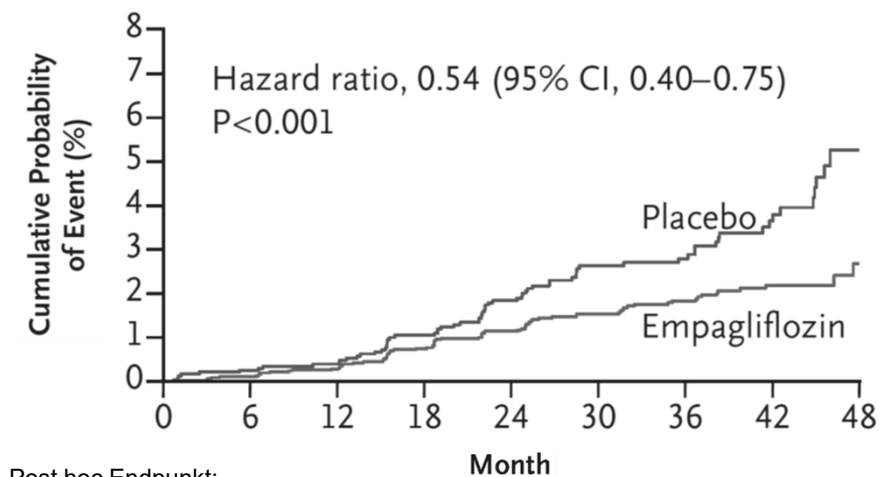
Cox regression analysis. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event;
 HR, hazard ratio; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction
 *95.02% CI

Empa-Reg Outcome Trial, N Engl J Med 2015

Empagliflozin: Spitalsaufnahmen wegen Herzinsuffizienz



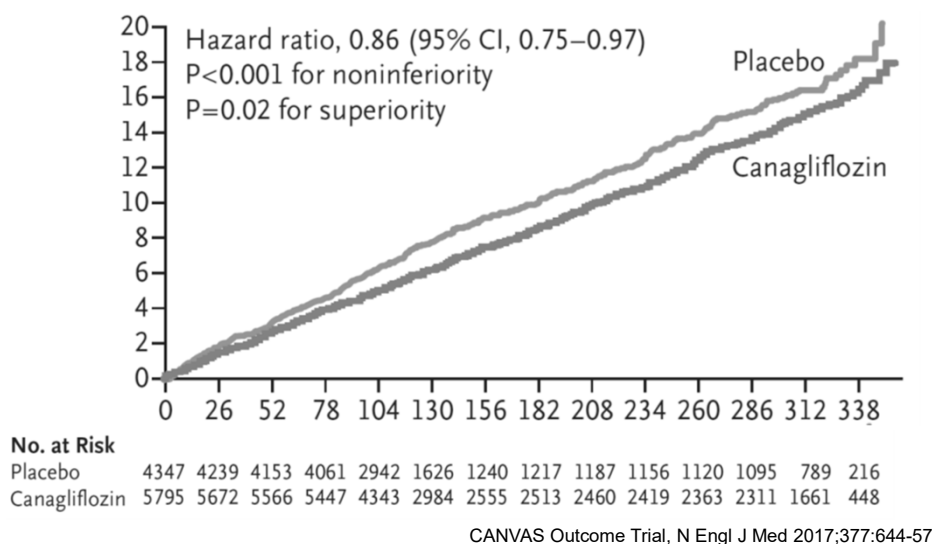
Empagliflozin reduziert Dialyse und renalen Tod



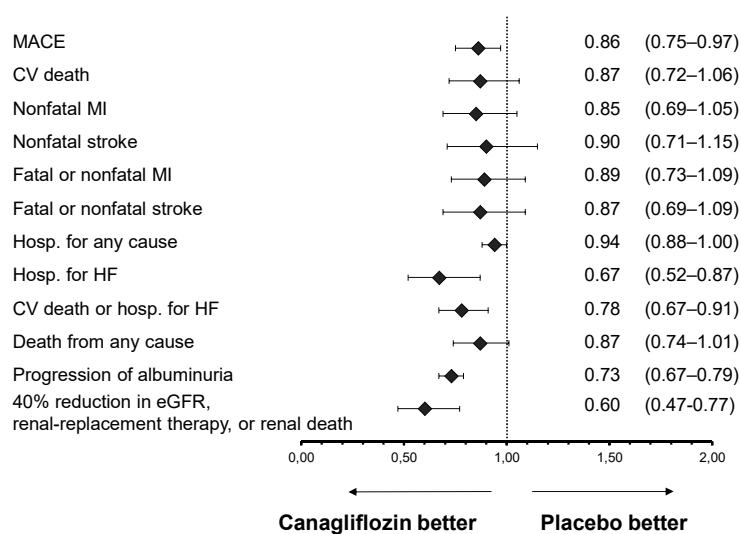
Post hoc Endpunkt:
Verdopplung des Serum Kreatinins
Dialysebeginn
Tod aus renaler Ursache

Wanner et al, Empa-Reg Outcome Trial, N Engl J Med 2016;375:323-34

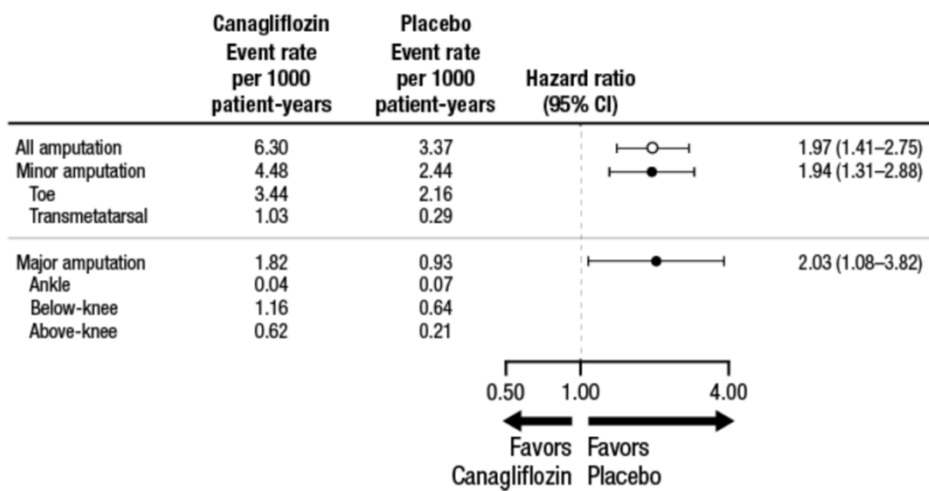
Canagliflozin: komb. Endpunkt (CV Tod, MCI, Insult)



Canagliflozin: Endpunkte



Canagliflozin: Amputationsraten



CANVAS Outcome Trial, N Engl J Med 2017;377:644-57

Offene Fragen zu SGLT2 Hemmern:

Sicherheit:

- ☐ Amputationen?
- ☐ Frakturen?
- ☐ Blasenkarzinom?
- ☐ DKA?

Wirkung:

- ☐ Patienten ohne etablierte CV Erkrankung (Primärprävention)?

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

Dapagliflozin (Forxiga): DECLARE-TIMI 58

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*

ABSTRACT

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE-TIMI 58: breites Patientenprofil

Manifeste CV Erkrankung

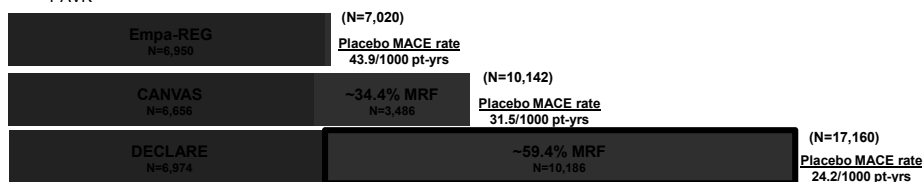


- Ischämische Herzkrankheit
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- PAVK

CV Risikofaktoren

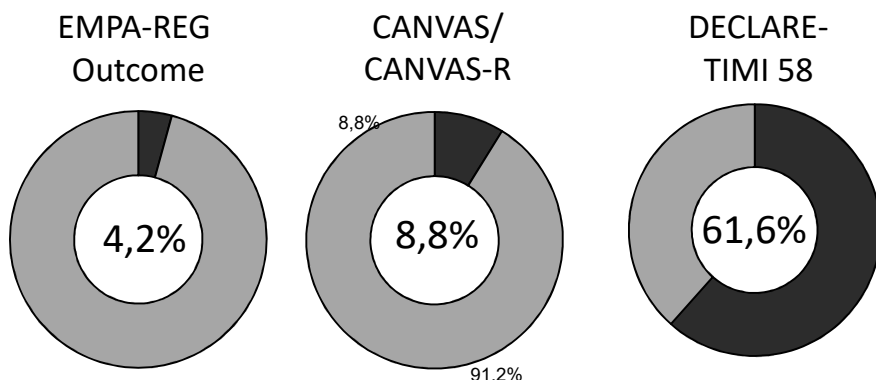


- Raucher
- Hypertonie
- Dyslipidämie



1. Einarson TR, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83; 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–657; 4. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102–1110; 5 Wiviott SD, et al. *N Engl J Med* 2018;xxx:xxx–xxx

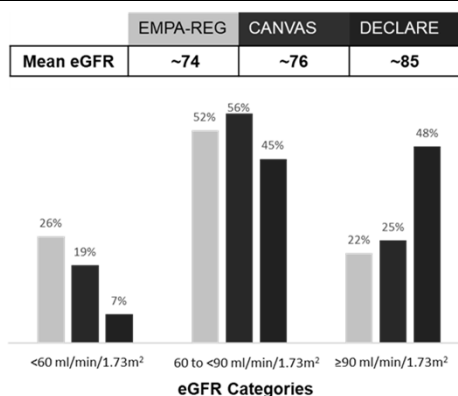
DECLARE-TIMI 58 – ein breites Patientenkollektiv



...der Patienten der NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, USA) Datenbank hätten die Studieneinschlusskriterien erfüllt

Wittbrodt ET, et al. WCIR 2017 Poster 49

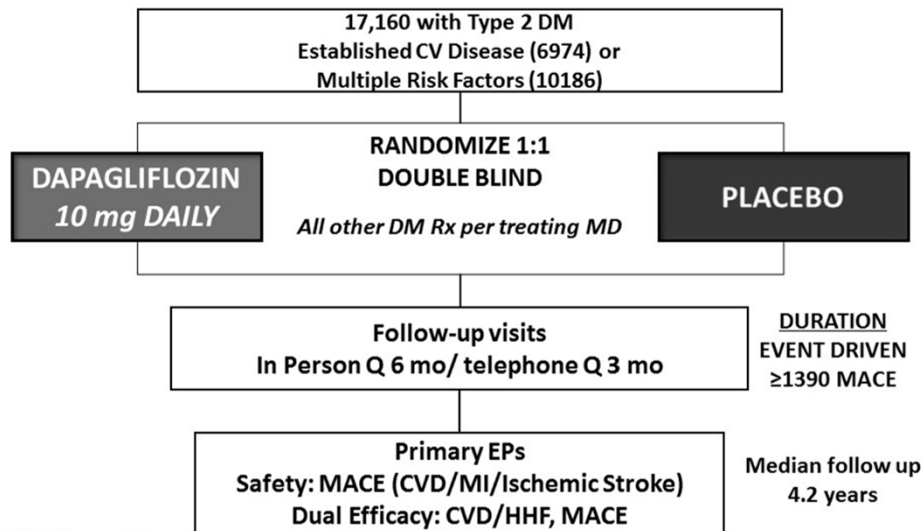
DECLARE-TIMI 58 – ein gesünderes Patientenkollektiv



	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
Mean eGFR	~74	~76	~85
MACE Eventrate pro 1000 Patientenjahre im Placebo Arm	43,9	31,5	24,2

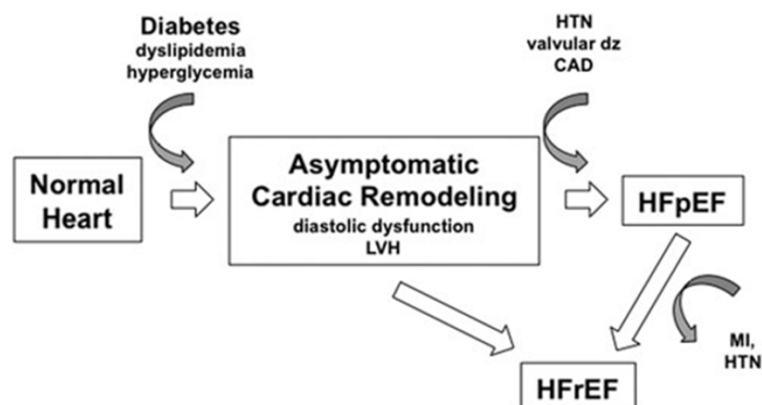
Zinman, B, et al.; N Engl J Med; 2015; 373; 2117-2128. Neal, B, et al.; N Engl J Med; 2017; 377; 644-657. Wiviott, DS, et al.; N Engl J Med; 2018; doi 10.1056/NEJMoa1812389; [Epub ahead of print].

DECLARE TIMI 58 – Studiendesign



Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

Herzinsuffizienz als Studien-Endpunkt?



Schilling et al. Antioxidants & Redox Signaling Volume 22, Number 17, 2015

DECLARE TIMI 58 – Einschlusskriterien

Diagnosis of T2DM, HbA1c 6.5-12%, CrCl ≥ 60 ml/min

AND

Established ASCVD (Secondary prevention)

Ischemic heart disease
Cerebrovascular disease
Peripheral Artery Disease

Or

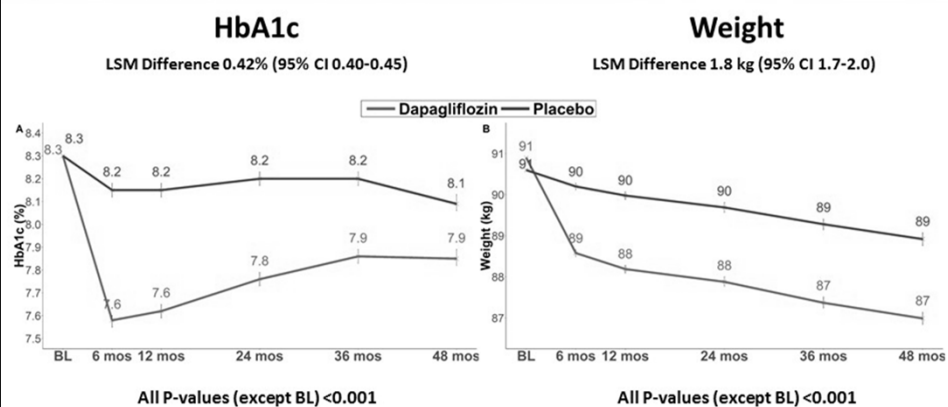
Multiple risk factors for ASCVD (Primary prevention)

Men ≥ 55 yrs and women ≥ 60 yrs with at least one additional risk factor:

Dyslipidemia
Hypertension
Current Tobacco use

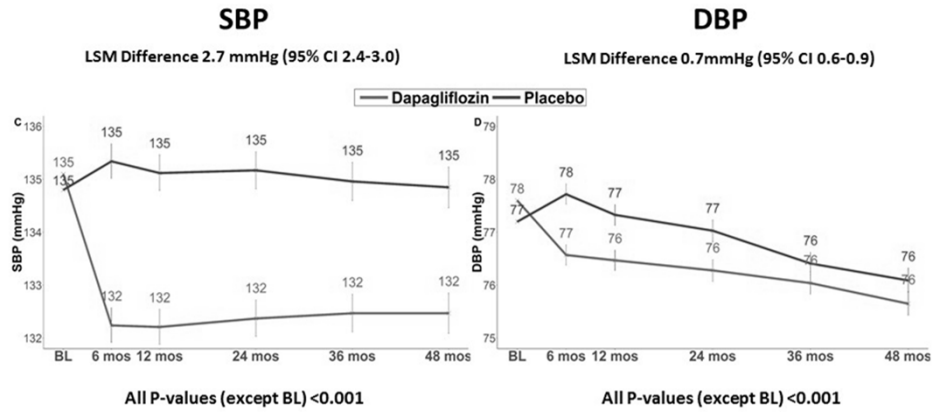
Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – Ergebnisse



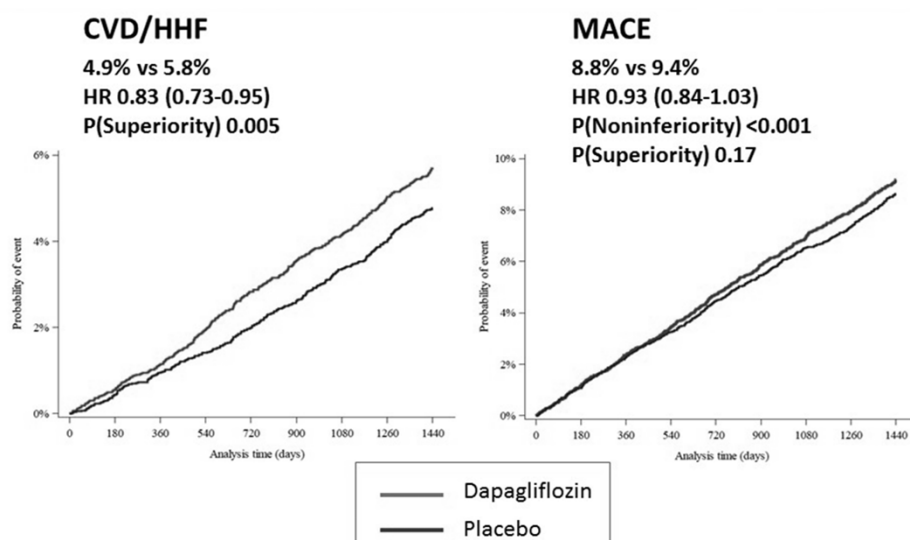
Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – Blutdruck



Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – Primäre Endpunkte



Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – Sek. Endpunkte

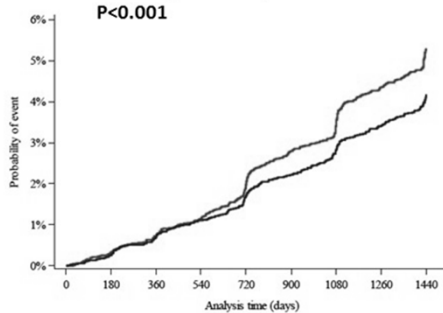
Renal Composite EP

40%↓ eGFR, ESRD, Renal or CV death

4.3% vs. 5.6%

HR 0.76 (0.67-0.87)

P<0.001

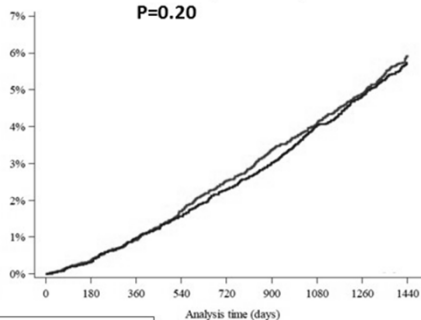


All-Cause Mortality

6.2% vs 6.6%

HR 0.93 (0.82-1.04)

P=0.20



— Dapagliflozin
— Placebo

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – Endpunkt-Komponenten

	Dapagliflozin	Placebo			
	rate/1000	rate/1000	Hazard Ratio (95% CI)		P value
	patient-yr	patient-yr			
CV death/HHF	12.2	14.7	0.83 (0.73-0.95)		0.005*
MACE	22.6	24.2	0.93 (0.84-1.03)		<0.001** 0.17*
40% decrease in eGFR to <60 ml/min/m2, ESRD, or renal or CV death	10.8	14.1	0.76 (0.67-0.87)		
All-cause death	15.1	16.4	0.93 (0.82-1.04)		
HHF	6.2	8.5	0.73 (0.61-0.88)		
Myocardial infarction	11.7	13.2	0.89 (0.77-1.01)		
Ischemic Stroke	6.9	6.8	1.01 (0.84-1.21)		
CV death	7.0	7.1	0.98 (0.82-1.17)		
Non-CV death	6.0	6.8	0.88 (0.73-1.06)		
40% decrease in eGFR to <60 ml/min/m2, ESRD, or renal death	3.7	7.0	0.53 (0.43-0.66)		

0.40 0.50 1.0 1.5
Favors Dapagliflozin ← → Favors Placebo

*P for superiority, **P for non-inferiority

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – “Primär-” vs. Sekundärprävention

Outcomes	Dapagliflozin Events per 1000 pt years	Placebo Events per 1000 pt years	Hazard Ratio (95% CI)	P value for interaction
CV death/HHF	12.2	14.7	0.83 (0.73-0.95)	0.99
ASCVD	19.9	23.9	0.83 (0.71-0.98)	
MRF	7.0	8.4	0.84 (0.67-1.04)	
MACE	22.6	24.2	0.93 (0.84-1.03)	0.25
ASCVD	36.8	41.0	0.90 (0.79-1.02)	
MRF	13.4	13.3	1.01 (0.86-1.20)	

0.50 1.0 1.5
Favors Dapagliflozin ← → Favors Placebo

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – Subgruppen

	CVD/HHF			
	Dapagliflozin n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	HR (95%-CI) P Value for Interaction
Total Cohort	417/8582	496/8578	0.83 (0.73-0.95)	
Risk Group				0.99
ASCVD	272/3474	325/3500	0.83 (0.71-0.98)	
MRF	145/5108	171/5078	0.84 (0.67-1.04)	
History of HF				0.60
Yes	142/852	172/872	0.79 (0.63-0.99)	
No	275/7730	324/7706	0.84 (0.72-0.99)	
eGFR				0.37
≥90 mL/min/1.73m ²	163/4137	163/4025	0.96 (0.77-1.19)	
60 - <90 mL/min/1.73m ²	199/3838	252/3894	0.79 (0.66-0.95)	
<60 mL/min/1.73m ²	55/606	81/659	0.78 (0.55-1.09)	

0.50 1.0 1.5
Favors Dapagliflozin ← → Favors Placebo

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

DECLARE TIMI 58 – Sicherheit

	Dapagliflozin (%)	Placebo (%)	Between Group Comparison
Treatment emergent SAE	34.1	36.2	P<0.001
Treatment emergent AE leading to drug D/C	8.1	6.9	P=0.01
Major Hypoglycemia	0.7	1.0	P=0.02
Diabetic Ketoacidosis* (DKA)	0.3	0.1	P=0.02
Amputation	1.4	1.3	NS
Fracture	5.3	5.1	NS
Acute Kidney Injury	1.5	2.0	P=0.002
Symptoms of volume depletion	2.5	2.4	NS
Genital infection (SAE, DAE)	0.9	0.1	P<0.001
Urinary tract infection (SAE, DAE)	1.5	1.6	NS
Fournier's Gangrene	0.01	0.08	NS
Cancer of Bladder*	0.3	0.5	P=0.02

*CEC Adjudicated

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

Meta-Analyse SGLT2 Hemmer

Articles

SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials



Thomas A Zelniker, Stephen D Wiviott, Itamar Raz, Kyungah Im, Erica L Goodrich, Marc P Bonaca, Ofri Mosenzon, Eri T Kato, Avivit Cahn, Remo H M Furtado, Deepak L Bhatt, Lawrence A Leiter, Darren K McGuire, John P H Wilding, Marc S Sabatine

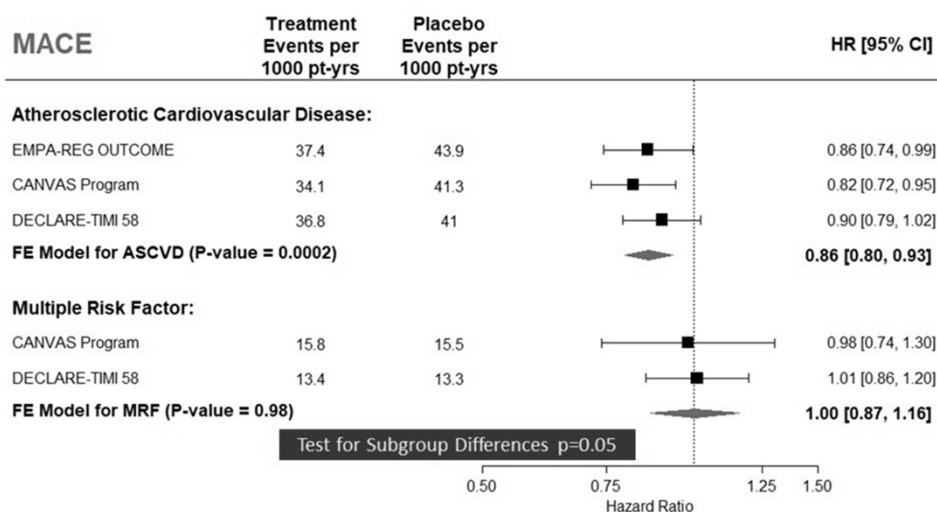
Summary

Background The magnitude of effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) on specific cardiovascular and renal outcomes and whether heterogeneity is based on key baseline characteristics remains undefined.

Published Online
November 10, 2018

Wiviott et al, N Engl J Med published online Nov 10th 2018

Meta-Analyse SGLT2 Hemmer Events bei "Primär-" vs. Sekundärprävention

Zelniker et al, Lancet published online Nov 10th 2018

Euglykämische diabetische Ketoazidose

Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors

Julio Rosenstock¹ and Ele Ferrannini²

Diabetes Care 2015;38:1638–1642 | DOI: 10.2337/dc15-1380

- EMA Statement 2015: 101 Fälle weltweit, (2013– 2015) in 0.5 Millionen Patientenjahren
- FDA statement 2015: 73 cases 2013– 2015
- 23 Fälle in der Literatur publiziert, teils im Rahmen des ANVAS Programmes
 - in mehr als 50 % Hinweise auf "Off Label Use"
 - bei DM1, LADA, pankreopriver Diabetes; INSULINMANGEL!
 - in den meisten Fällen in Zusammenhang mit Alkohol oder schwerer Erkrankung, bzw. Volumendepletion
- Bei Dapagliflozin und Empagliflozin <0,1%
(Daten von AstraZeneca und Boehringer Ingelheim; n> 31.000)

Rosenstock and Ferrannini 2015;38:1638-1642

Aktuelle “Evidence” SGLT2 Hemmer nach 3 großen randomisierten Endpunktstudien

- SGLT2 Hemmer dürften moderate Effekte auf atherosklerotische Endpunkte haben, wobei hier am ehesten Patienten mit schon bestehender CVD profitieren.
- SGLT2 Hemmer reduzieren das Risiko für Herzinsuffizienz unabhängig von einer diesbezüglichen Anamnese, d.h. auch bei bisher Herzgesunden.
- SGLT2 Hemmer reduzieren die Entwicklung der diabetischen Nephropathie.
- Eine (euglykämische) diabetische Ketoazidose ist sehr selten, tritt v.a. bei Insulinmangel auf, kann durch SGLT2 Hemmer begünstigt werden und erfordert rasches Handeln (Insulin, Flüssigkeit....).

Das Bild wird klarer

Sicherheit:

- ☒ Amputationen?
- ☒ Frakturen?
- ☒ Blasenkarzinom?
- ☐ DKA? selten →
Aufklärung/richtiger
Einsatz

Wirkung:

- ☒ Patienten ohne etablierte
CV Erkrankung
(Primärprävention)?
*v.a. Herzinsuffizienz,
renale Endpunkte*

Metformin und danach?

➤ Duale Therapie mit Metformin

Metformin +							
Duale Therapie	SGLT-2 H	Pioglitazon	DPP 4 H	SU/Glinide	GLP 1 Ra	Acarbose	Insulin

➤ Tripeltherapie mit Metformin

Metformin +					
SGLT-2 H +	Pioglitazon +	DPP-4-H +	SU/Glinide +	GLP-1-Ra* +	Insulin +
SU/Glinide oder	SU/Glinide oder	SU/Glinide oder	Pioglitazon oder	SU/Glinide oder	Pioglitazon oder
Pioglitazon oder	DDP-4-H oder	Pioglitazon oder	DDP-4-H oder	Pioglitazon oder	DPP-4-H oder
DPP-4 H oder	SGLT-2 H* oder	SGLT-2 H oder	SGLT-2 H* oder	Insulin oder	SGLT-2 H* oder
Insulin oder	Insulin oder	Insulin	Insulin oder	SGLT-2 H*	GLP-1-Ra*
GLP-1-Ra*	GLP-1-Ra*		GLP-1-Ra*		

* die Kombination von GLP-1-Ra und SGLT-2 H ist derzeit noch nicht zugelassen
Prinzipiell kann Acarbose in jeder Kombination eingesetzt werden

Kochrezept 2

3. Dann gib etwas anderes dazu.

➤ Duale Therapie mit Metformin

Metformin +							
Duale Therapie	SGLT-2 H	Pioglitazon	DPP 4 H	SU/Glinide	GLP 1 Ra	Acarbose	Insulin

➤ Tripeltherapie mit Metformin

Metformin +					
SGLT-2 H +	Pioglitazon +	DPP-4-H +	SU/Glinide +	GLP-1-Ra* +	Insulin +
SU/Glinide oder	SU/Glinide oder	SU/Glinide oder	Pioglitazon oder	SU/Glinide oder	Pioglitazon oder
Pioglitazon oder	DDP-4-H oder	Pioglitazon oder	DDP-4-H oder	Pioglitazon oder	DPP-4-H oder
DPP-4 H oder	SGLT-2 H* oder	SGLT-2 H oder	SGLT-2 H* oder	Insulin oder	SGLT-2 H* oder
Insulin oder	Insulin oder	Insulin	Insulin oder	SGLT-2 H*	GLP-1-Ra*
GLP-1-Ra*	GLP-1-Ra*		GLP-1-Ra*		

* die Kombination von GLP-1-Ra und SGLT-2 H ist derzeit noch nicht zugelassen
Prinzipiell kann Acarbose in jeder Kombination eingesetzt werden

4. Bevorzuge Substanzen, die
kardiovaskuläre Ereignisse senken:
SGLT2 Hemmer
GLP-1 Agonisten
Pioglitazon

Ich danke für die Aufmerksamkeit!

