

Kardio & Metabolic Update

Hirslanden Klinik, Zürich

KARDIOVASKULÄRES RISIKO BEI DIABETIKERN: UPDATE 2020



Peter Wiesli

SGED EMPFEHLUNGEN: UPDATE 2019



Einleitung

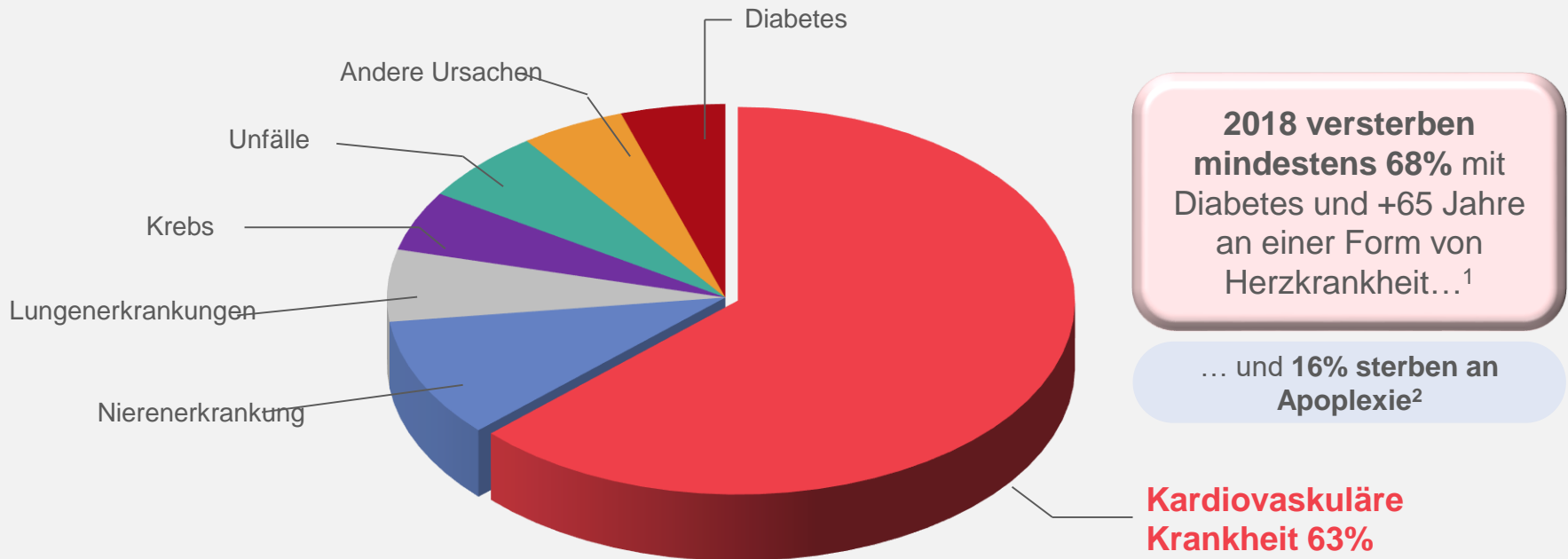
Kardiovaskuläre Endpunkt Studien

Wahl des richtigen Medikamentes

Take home message

2/3 aller Patienten mit Typ 2 Diabetes versterben an kardiovaskulärer Ursache

Todesursache bei Patienten mit Diabetes (Männer, 40–59 Jahre, 1972–1999)



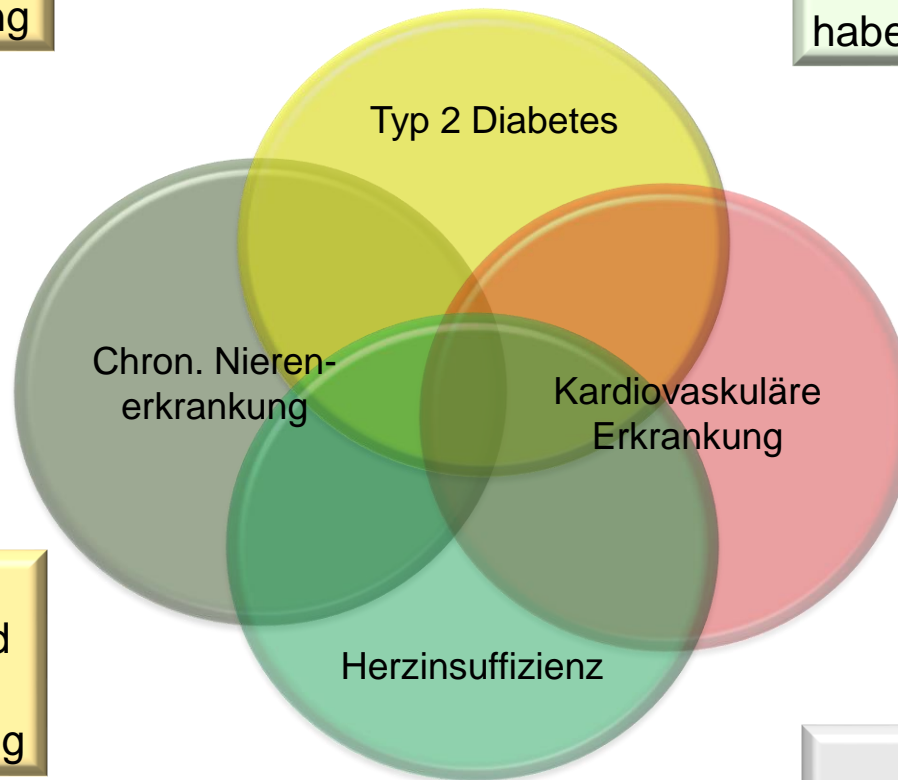
1. Laing, 1999. BSC TCT Symposium

2. Heart.org. [<https://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters/cardiovascular-disease--diabetes>]. Accessed Oct 2018.

Viele Komorbiditäten bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

25% Typ 2 Diabetes mit chron. Nierenerkrankung

6.4% der Schweizer haben Typ 2 Diabetes



1/3 der Patienten mit T2D haben KHK

30-50% Patienten mit Herzinsuffizienz und T2D haben chron. Nierenerkrankung

25% Patienten mit T2D haben Herzinsuffizienz

SGED EMPFEHLUNGEN: UPDATE 2019



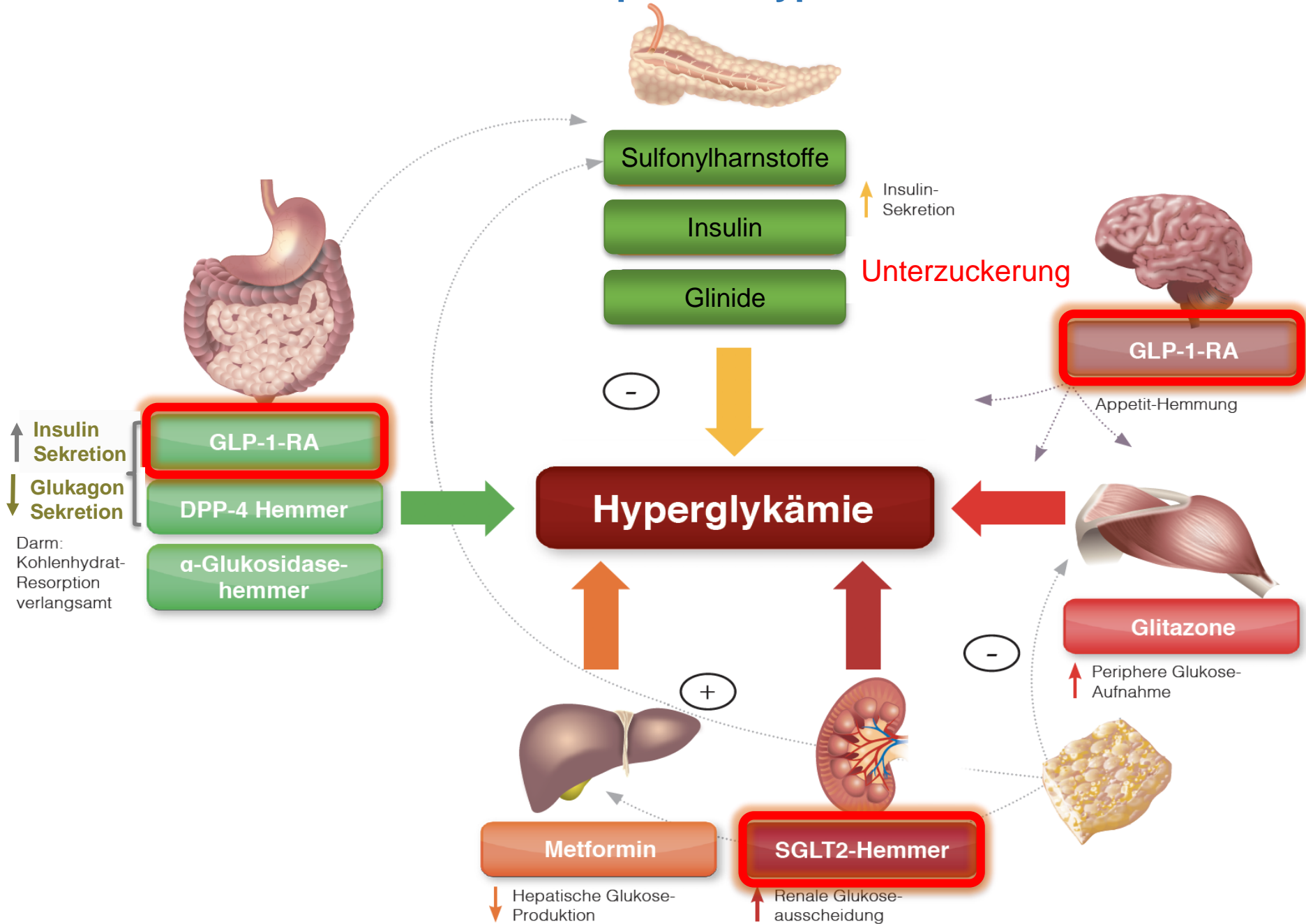
Einleitung

Kardiovaskuläre Endpunkt Studien

Wahl des richtigen Medikamentes

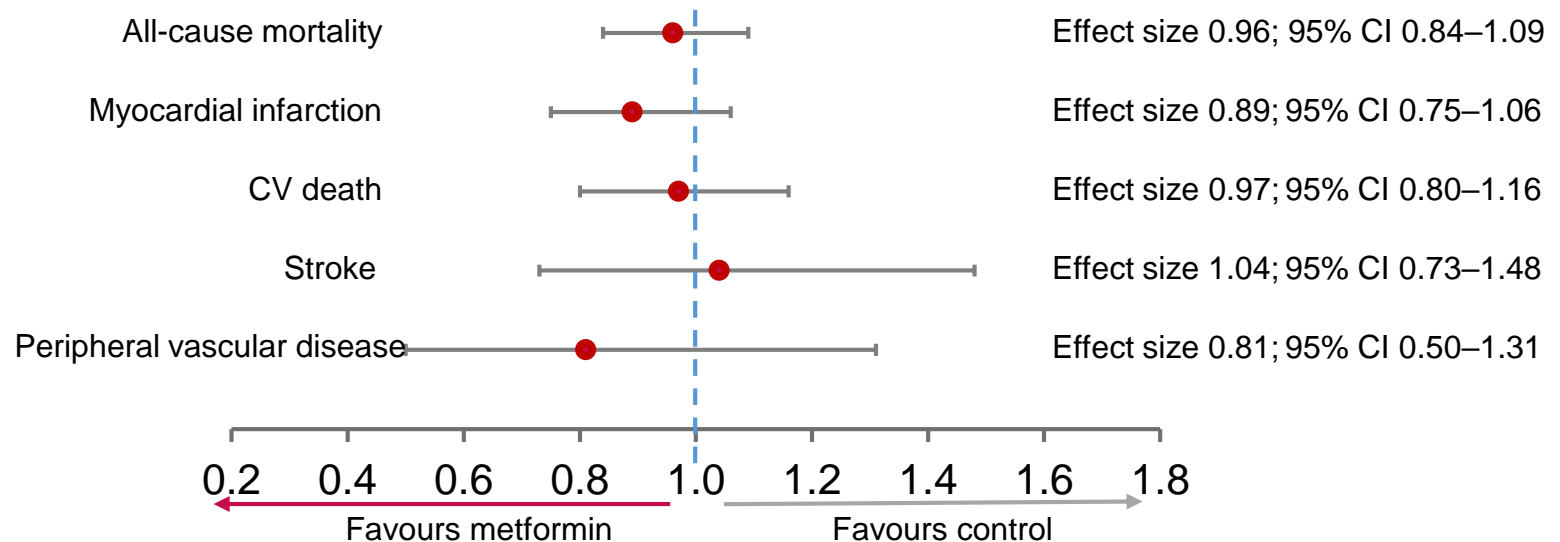
Take home message

Medikamentöse Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus



Evidenz für Metformin?

Kardiovaskulärer Nutzen von Metformin ist nicht klar belegt¹, aber alle kardiovaskulären Endpunktstudien auf Basis von Metformin



Vergleich 13 randomisierte Studien in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte: Metformin vs. Diät, Lifestyle oder Placebo. Alle kardiovaskulären Endpunkte (Ausnahme Apoplexie) zeigen leichten, nicht signifikanten Vorteil von Metformin

^aData were identified and pooled from 10 articles reporting 13 trials; only 4 trials compared metformin with placebo and reported data on CV outcomes

CI, confidence interval; CV, cardiovascular

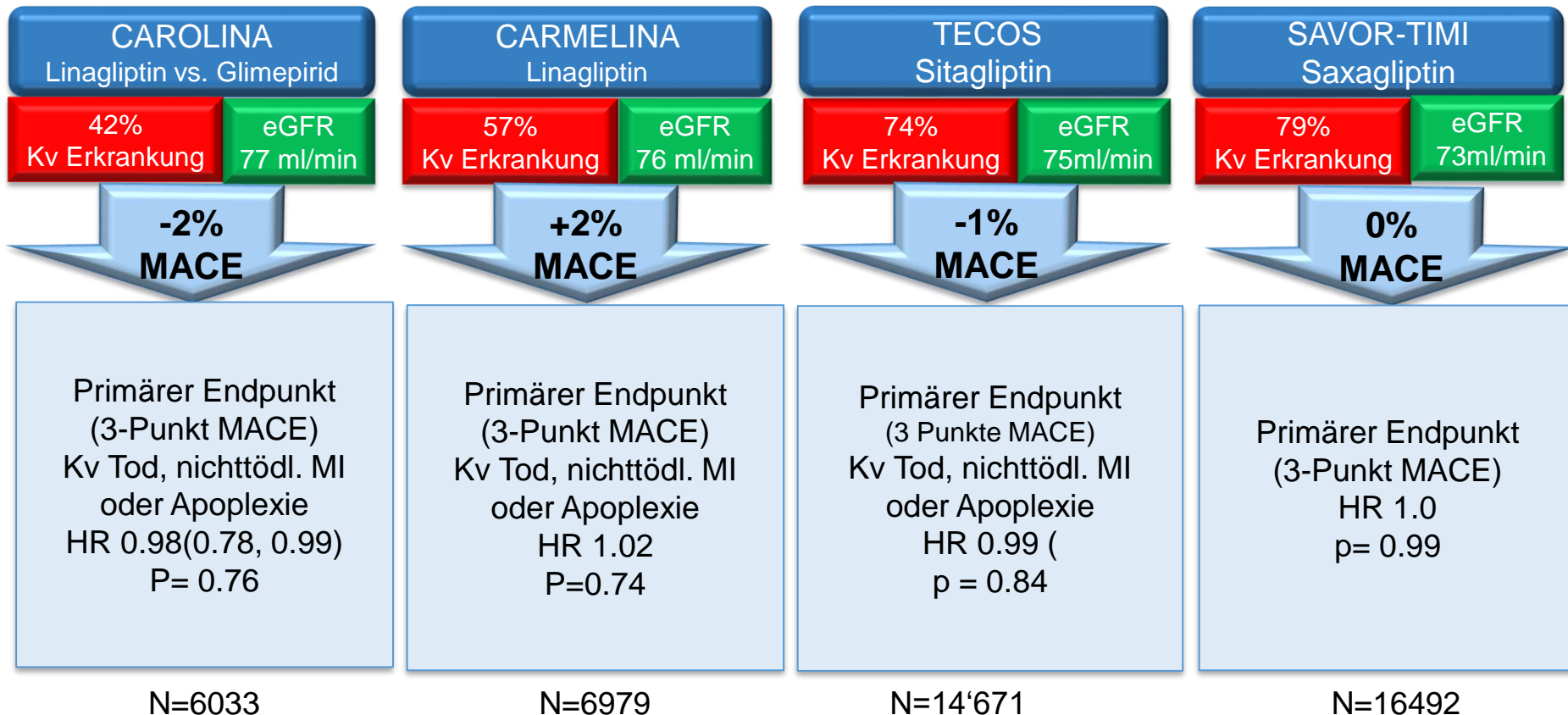
1. Griffin SJ *et al. Diabetologia* 2017;60:1620–9

Kardiovaskuläre Endpunktstudien

seit 2008 von der FDA verlangt für alle neuen Diabetesmedikamente

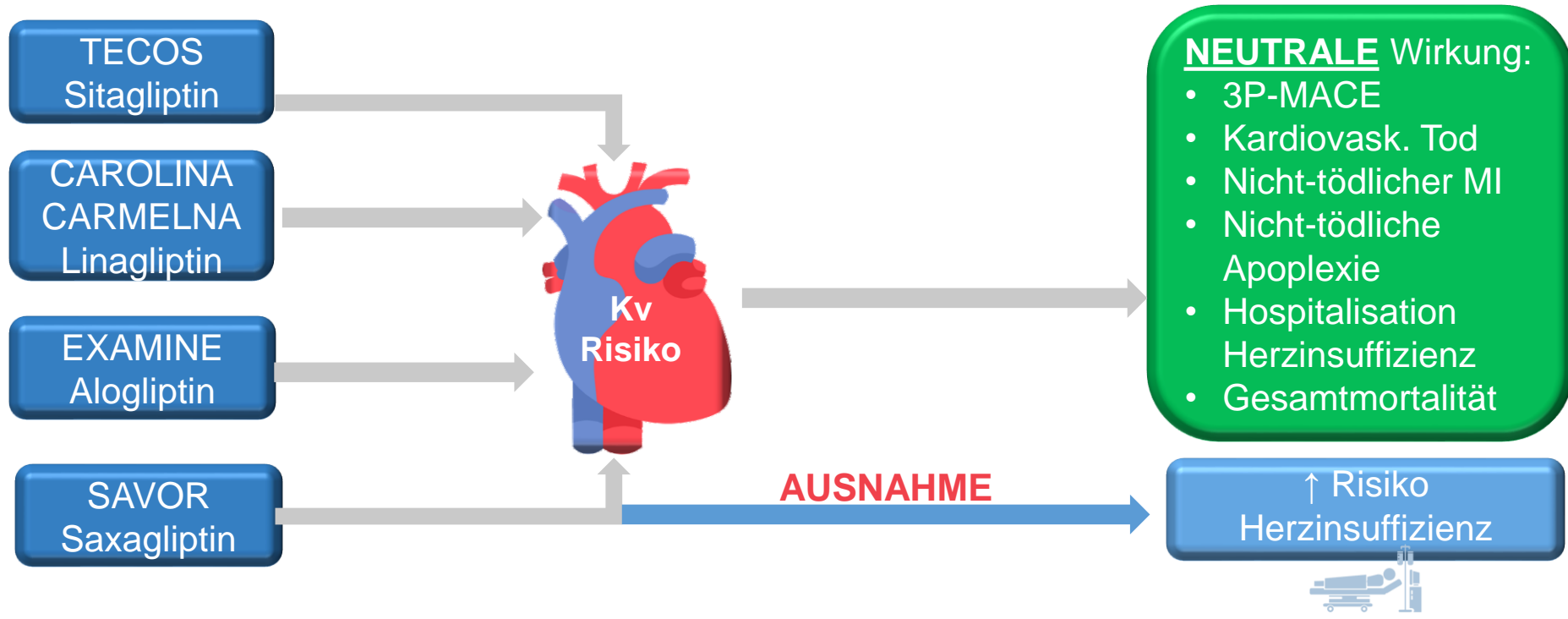


Zusammenfassung primäre Endpunkte der DPP-4 Hemmer: **kein Effekt auf MACE**



Rosenstock J. et al. ADA 2019 oral presentation
 Rosenstock J. JAMA 2019, 321: 69
 Greene JB, NEJM 2015;373:232
 Scirica et al. N Engl J Med 2013;369:1317–26.

DPP-4 Hemmer: neutraler Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse



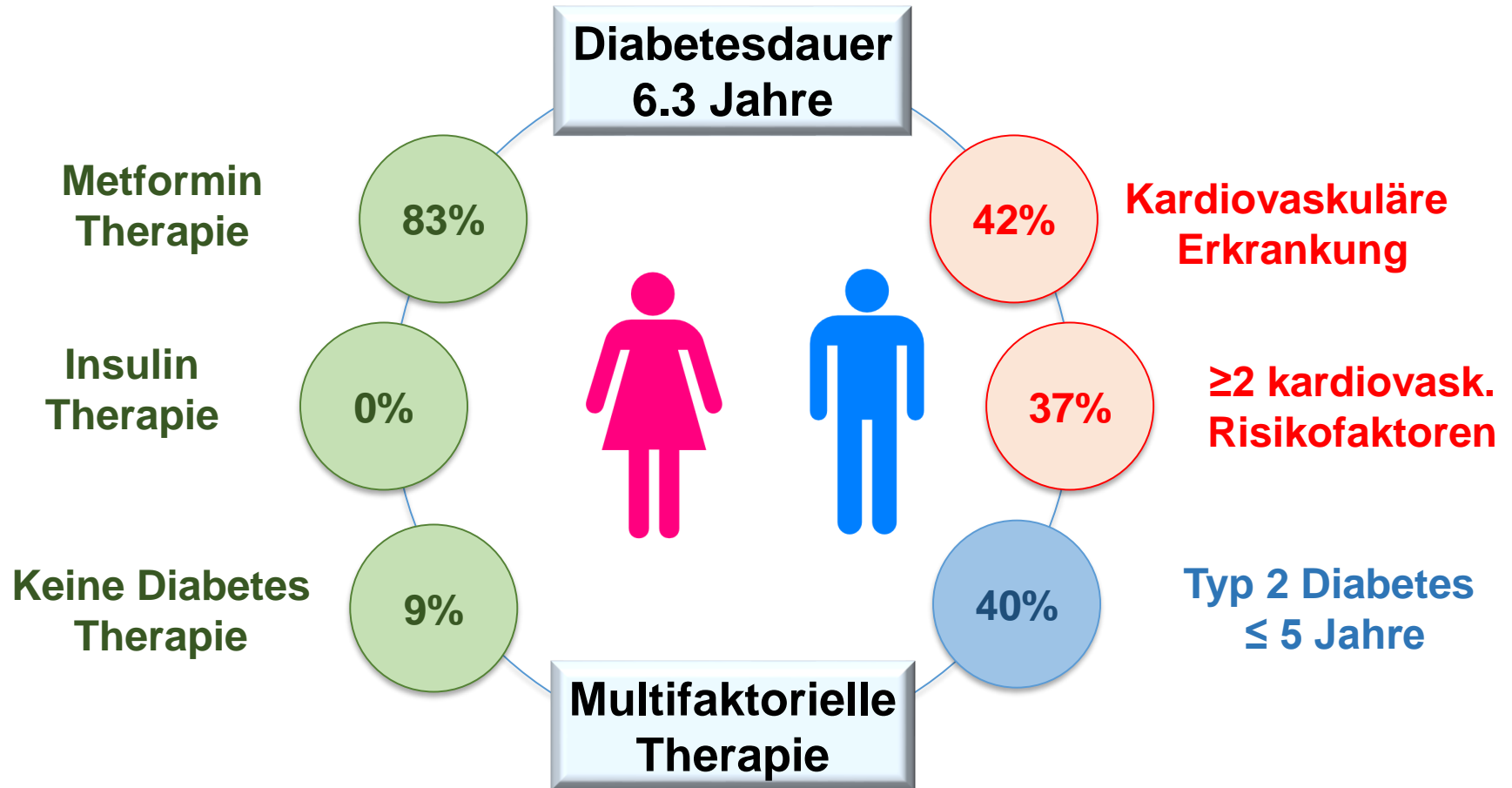
Die Effekte von DPP-4 Hemmern auf kardiovaskuläre Ereignisse sind neutral, aber gewisse Zweifel bezüglich Herzinsuffizienz¹⁻⁵

3P-MACE, 3-point major adverse CV event; CV, cardiovascular; CVOT, CV outcomes trials; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; HHF, hospitalisation for heart failure; MI, myocardial infarction.

1. Scirica et al. N Engl J Med 2013;369:1317–26. 2. White et al. N Engl J Med 2013;369:1327–35. 3. Bethel et al. Diabetes Obes Metab 2015;17:1395–402. 4. Green et al. N Engl J Med 2015;373:232–42. 5. Son and Kim. Diabetes Metab J 2015;39:373–83. ■

CAROLINA Studie: Linagliptin vs. Glimепирид

Einschluss von Patienten mit frühem Diabetes und erhöhtem kardiovask. Risiko



CAROLINA Studie

CAROLINA (n=6033)	
Vergleich mit	Glimepirid
KV Erkrankung	42%
HbA1c (Einschluss)	7.2%
Makroalbuminurie	4.3
Diabetesdauer	6.3 Jahre
Insulin (Einschluss)	0%
Studiendauer	6.3 Jahre



Hypoglykämie und Gewicht in CAROLINA Studie

Linagliptin vs. Glimepirid

HbA1c Baseline: 7.2%

Gesamte Hypoglykämien: 3.6 x höher
10.6 vs. 37.7% ($p < 0.0001$)

Schwere Hypoglykämien: 7.3 x höher
0.3 vs. 2.2% ($p < 0.0001$)

**NNH
über 6 Jahre**

3

45

**Gewicht: -1.0 vs. +0.6 kg
Differenz: 1.6 kg**

Erhöhte Hypoglykämie und Gewichtszunahme mit Sulfonylharnstoffen in randomisierten Studien (Metanalysen mit >18'000 Patienten)

Metanalyse mit 11'198 Patienten in 27 randomisierten Studien
Risiko 2.63 (95% CI 0.76, 9.13)

Metanalyse mit 11'198 Patienten in 27 randomisierten Studien
1.99 kg (95% CI 0.86, 3.12)

Metanalyse mit 6'236 Patienten in 31 randomisierten Studien
Risiko 2.41 (95% CI 1.14, 4.10, 9.13)

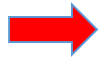
Metanalyse mit 6'236 Patienten in 31 randomisierten Studien
2.31 kg (95% CI 1.31, 3.32)

~2.5 x ↑
Erhöhte Hypoglykämierate

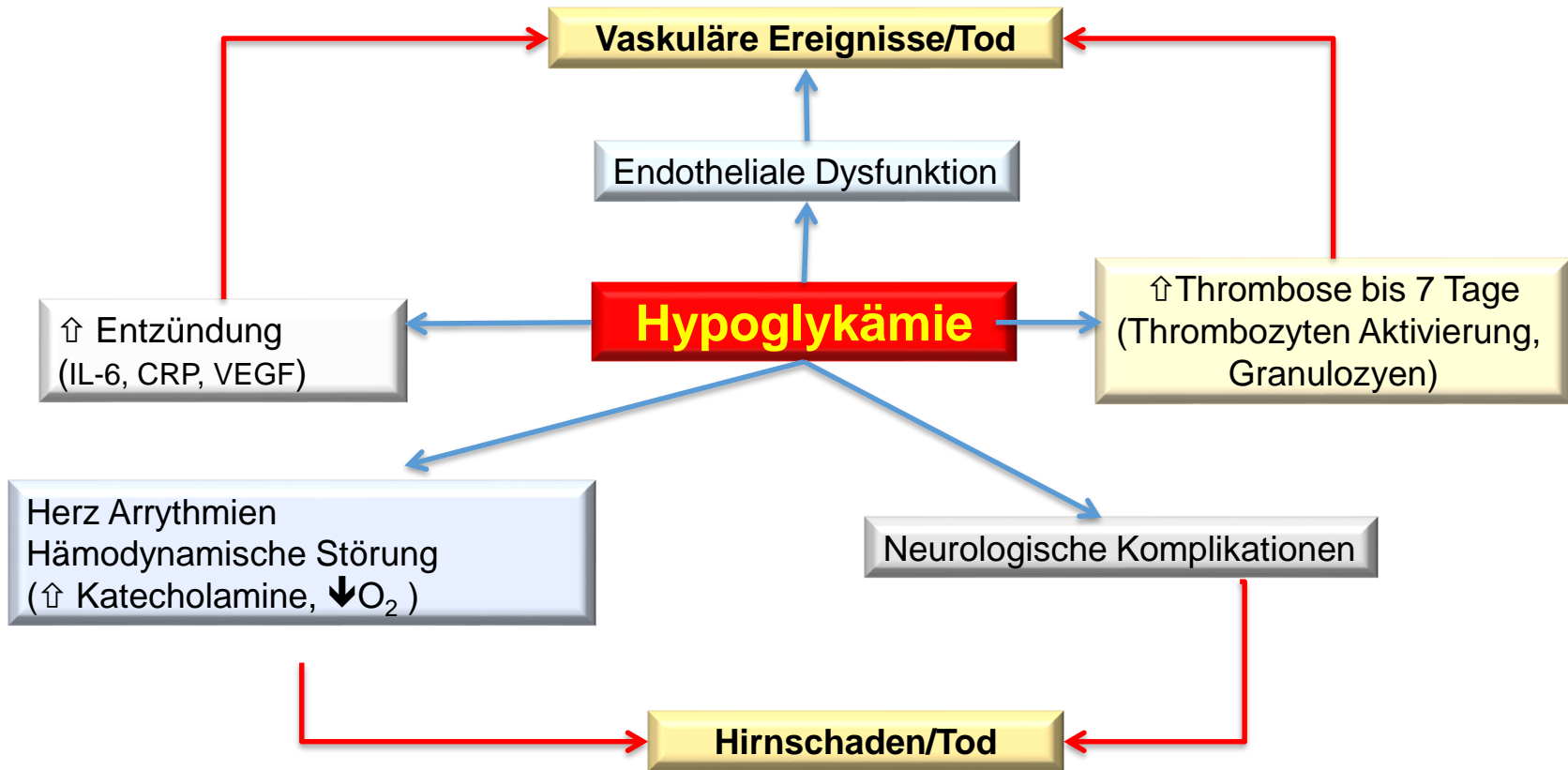
~2 kg ↑
Gewichtszunahme

Bedenken des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien und Gewichtszunahme

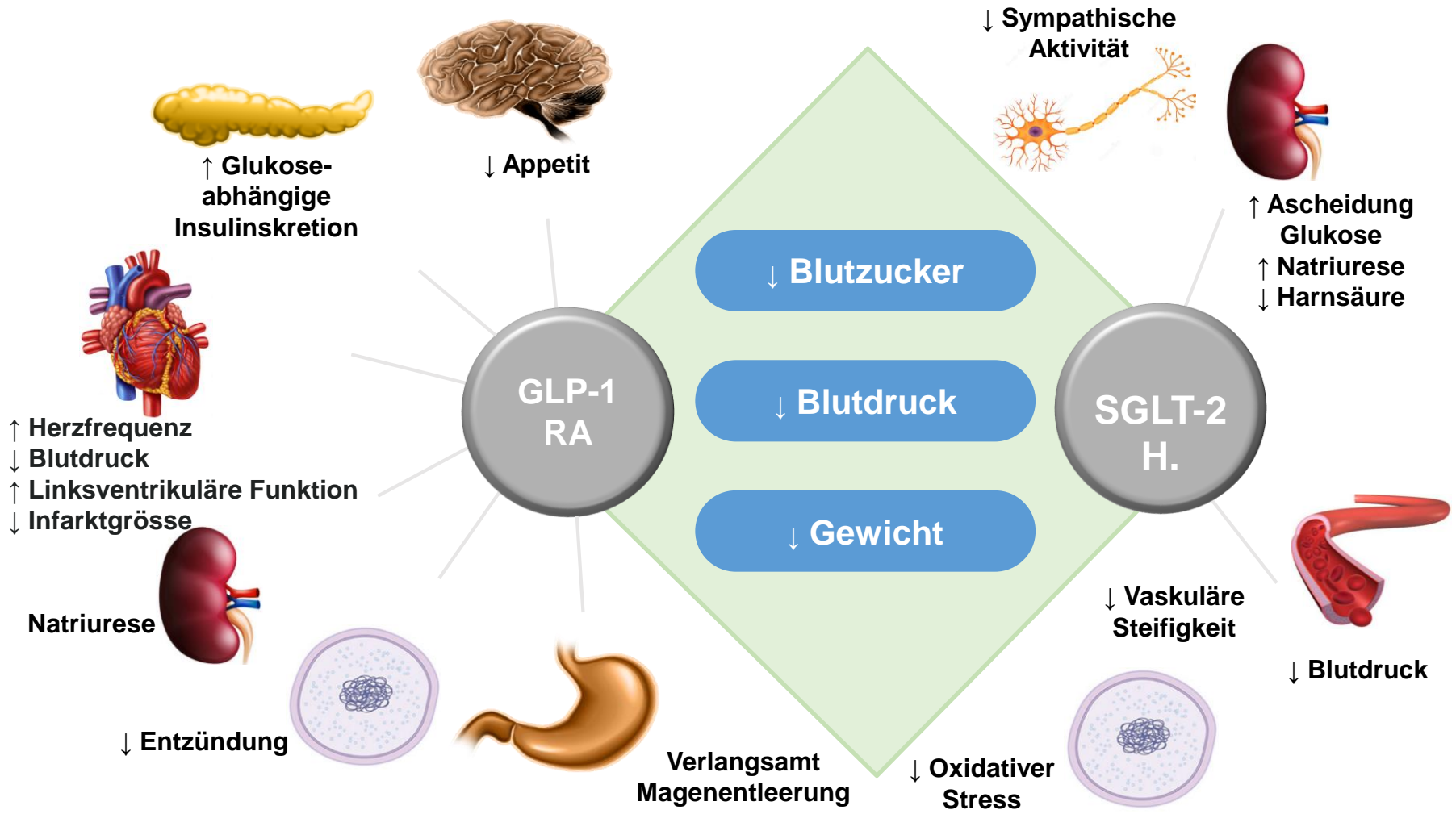
Medication	Risk hypoglycemia	Weight
GLP-1 RA	↔	↓↓
SGLT-2 Hemmer.	↔	↓
DPP-4 Hemmer	↔	↔
Metformin	↔	↔
Pioglitazon	↔	↑↑
Insulin und GLP-1 RA	↑	↔↓
Sulfonylharnstoffe	↑	↑
Insulin (DEVOTE, Switch 2)	↑- ↑↑	↑
Insulin und Sulfonylharn.	↑↑↑	↑↑↑



Hypoglykämie und kardiovaskuläre Ereignisse



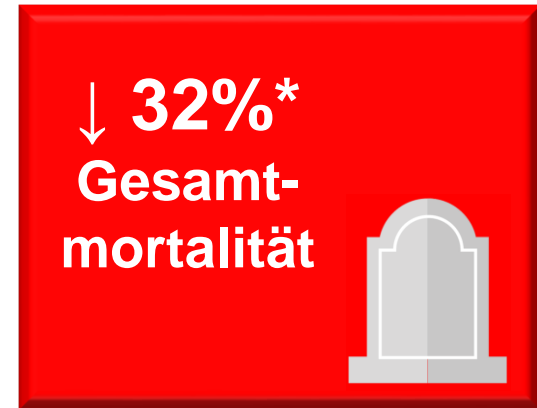
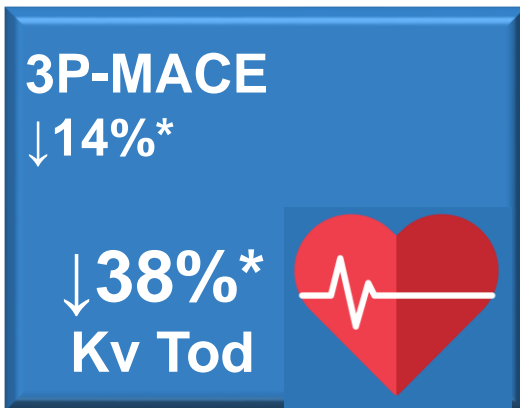
GLP1 RA und SGLT2 Hemmer decken viele pathophysiologische Defekte beim Typ 2 Diabetes ab



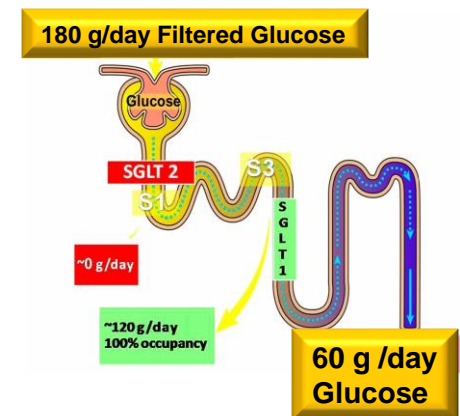
1. Drucker DJ, et al. Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation: the 2014 Banting Lecture *Diabetes*. 2015;64:317-326. 2. Campbell JE, et al. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17:819-837. 3. Baggio LL, et al. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-2157. 4. Ussher JR, et al. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014;114:1788-1803. 5. Cherney et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2014 Jan 29;13:28. 6. Del Prato et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 581-590, 2015.

SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin: EMPA-REG OUTCOME® = erste Endpunktstudie mit Nutzen

Signifikante Reduktion 3-Punkte MACE, kardiovaskulärer Tod, Hospitalisation für Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität beim **SGLT-2 Hemmer Empagliflozin** versus Placebo.

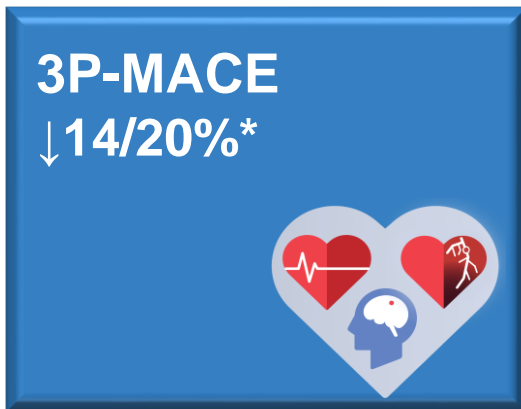


* $P < 0.05$



Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28.

SGLT-2 Inhibitor Canagliflozin: CANVAS/CANVAS-R und CREDENCE



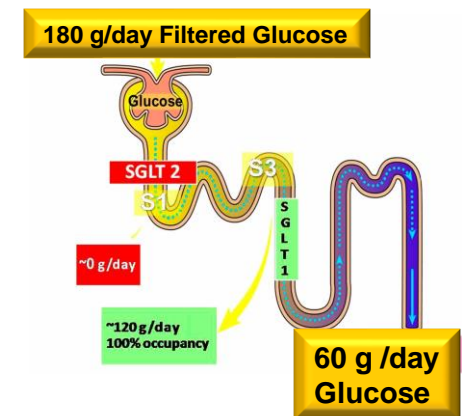
* $P < 0.01$ superiority



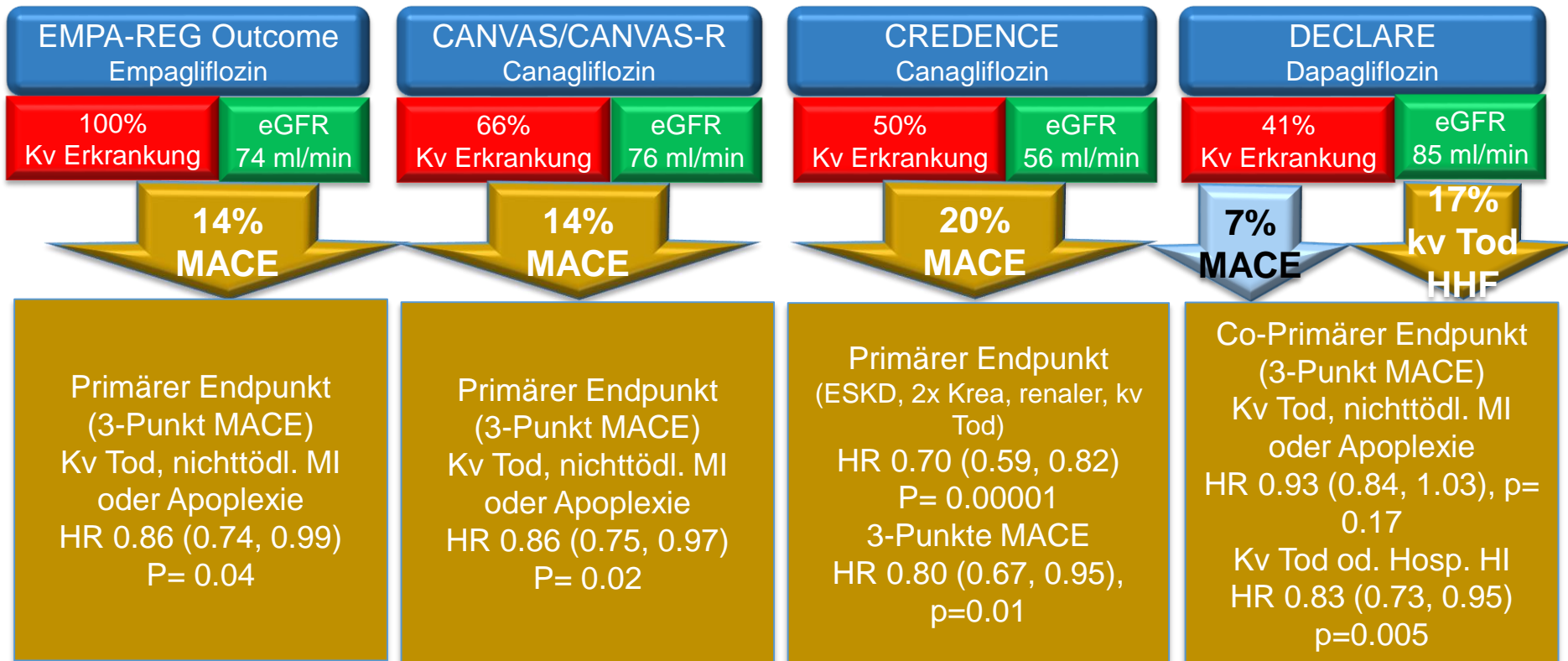
** not significant

3P-MACE, 3-point major adverse cardiovascular event; CV, cardiovascular; NS, not significant.

Perkovic V et al. NEJM 2019;380:2295-
Neal et al. N Engl J Med. 2017;377:644–57



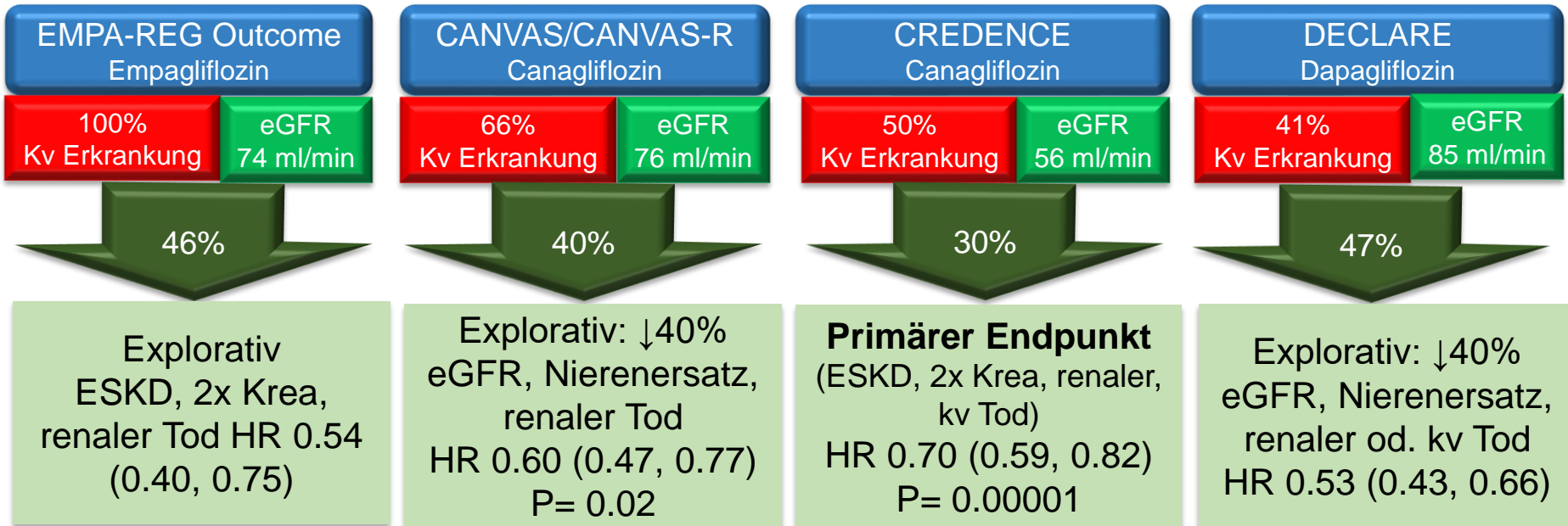
Zusammenfassung primäre Endpunkte der SGLT-2 Hemmer



Zinman B et al., N Engl J Med 2015; 373:2117-28
 Neal B et al, N Engl J Med 2017; 377:644-57
 Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019;380: 347-57
 Perkovic V et al. NEJM 2019;380:2295-2306

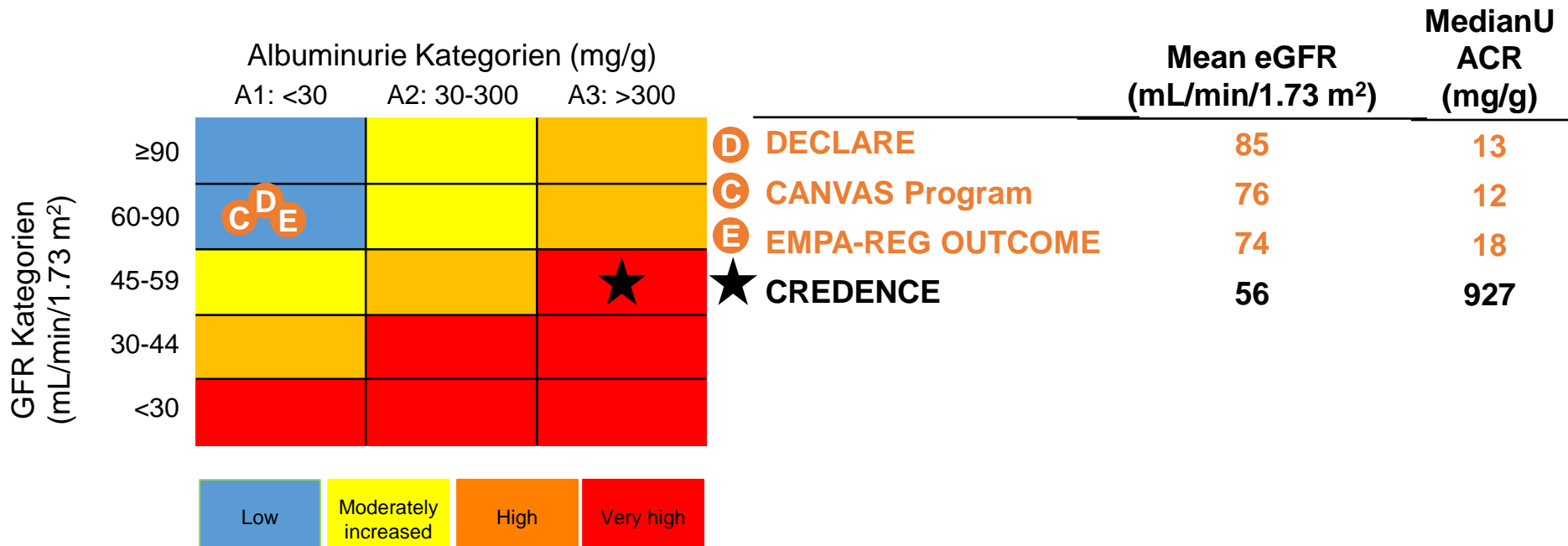
Zusammenfassung primäre/explorativen Endpunkte der SGLT-2 Hemmer

Progression Nephropathie



Zinman B et al., N Engl J Med 2015; 373:2117-28
Neal B et al, N Engl J Med 2017; 377:644-57
Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019;380: 347-57
Perkovic V et al. NEJM 2019;380:2295-2306

Höheres renales Risiko bei CREDENCE



Indikationen für SGLT-2 Hemmer mit unterschiedlicher e-GFR

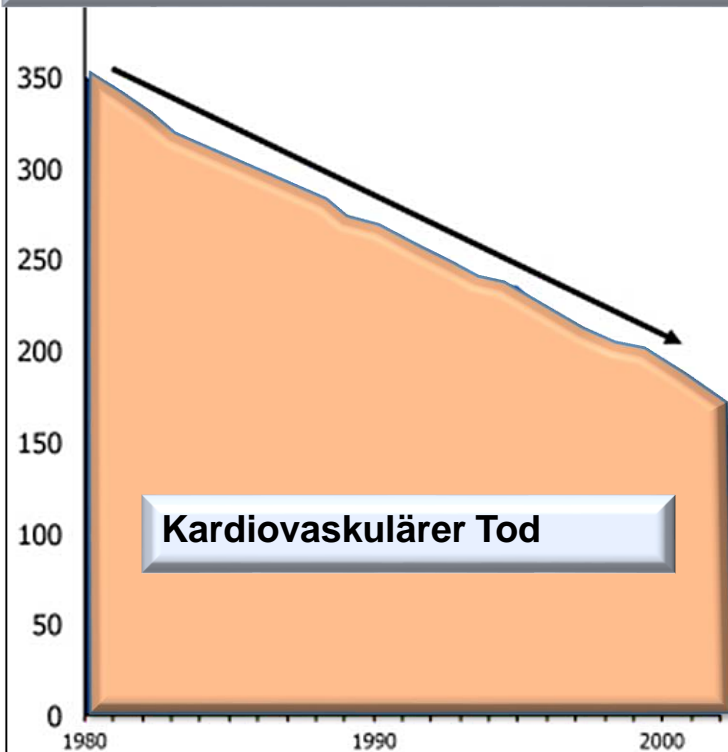


• Produkt	Offizielle Empfehlungen	Daten aus kv Endpunktstudien
• Empagliflozin	• > 45 ml/min	• EMPA-REG: > 30 ml/min
• Canagliflozin	• > 45 ml/min	• CREDENCE: > 30 ml/min
• Dapagliflozin	• > 45 ml/min	• DECLARE: > 60 ml/min
• Ertugliflozin	• > 60 ml/min	• VERTIS > 30 ml/min (falls positiv)

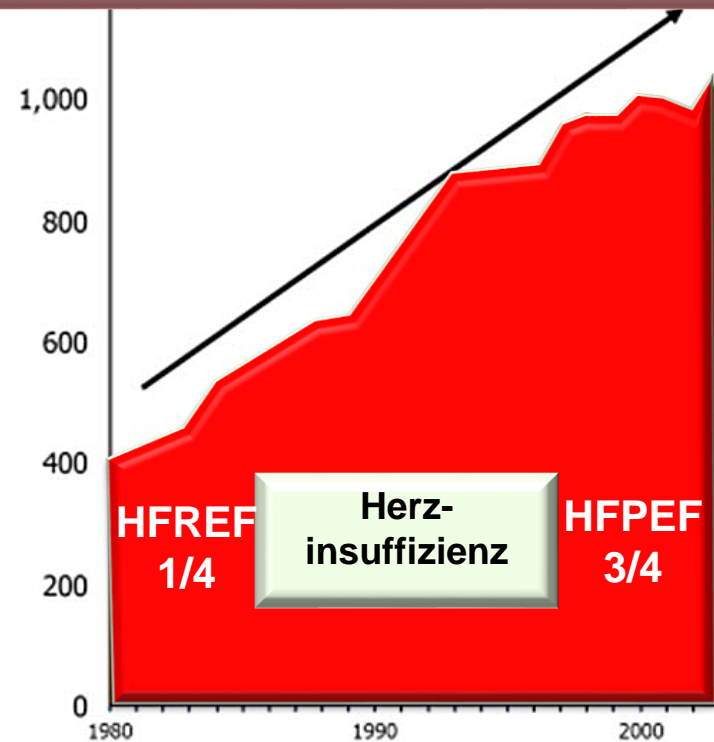
- Tiefere Nierenfunktion: geringerer Effekt SGLT-2 H. auf Glukosesenkung
- **Positive Wirkung auf Erhaltung der e-GFR und Verbesserung oder Vermeidung Herzinsuffizienz und 3-Punkte MACE bleibt erhalten**

Neues Paradox in kardiovaskulärer Medizin

Reduktion kardiovaskulärer Tod
um 1/2....

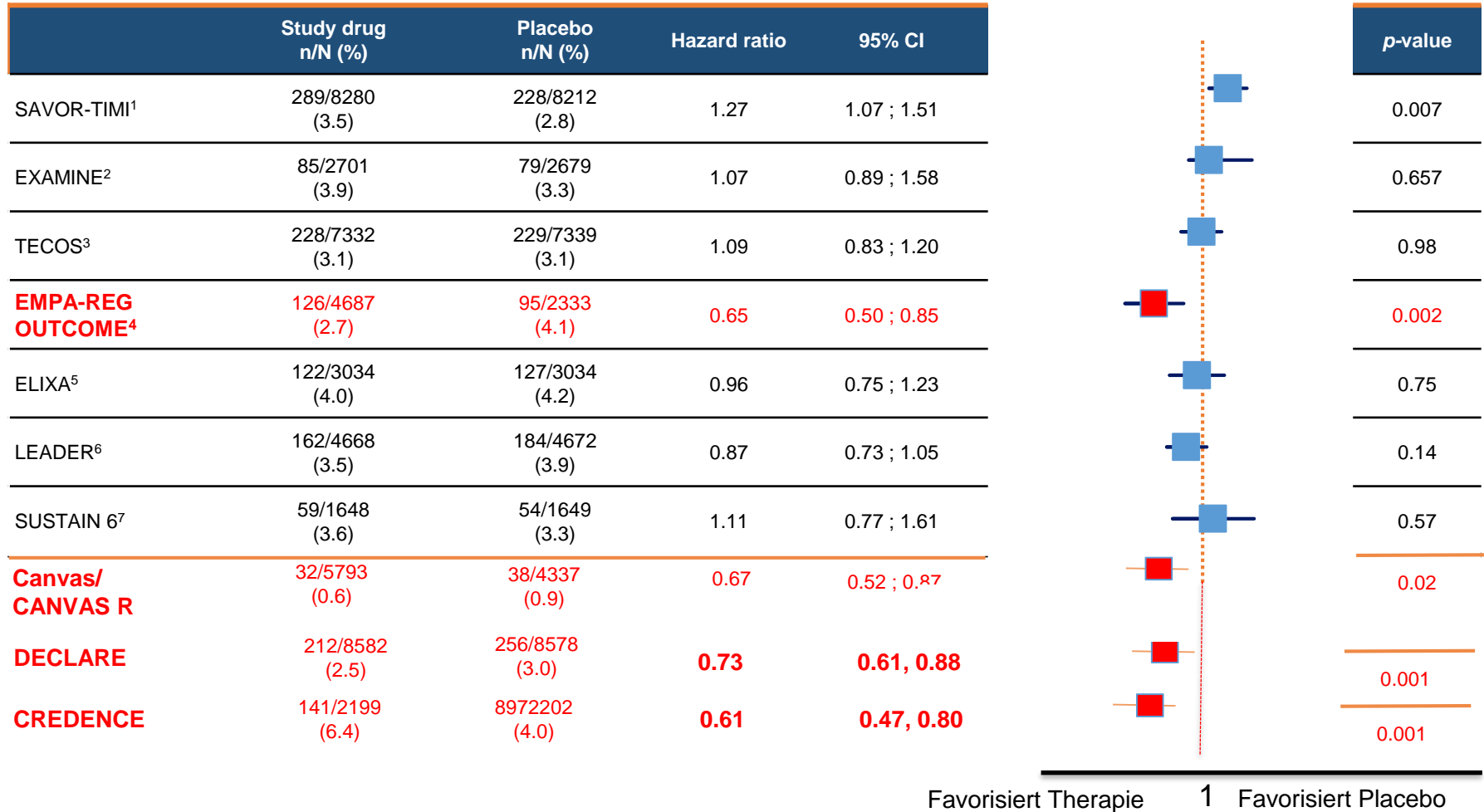


aber Herzinsuffizienz
verdreifacht



Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz bei kardiovaskulären Endpunktstudien^{1,2}

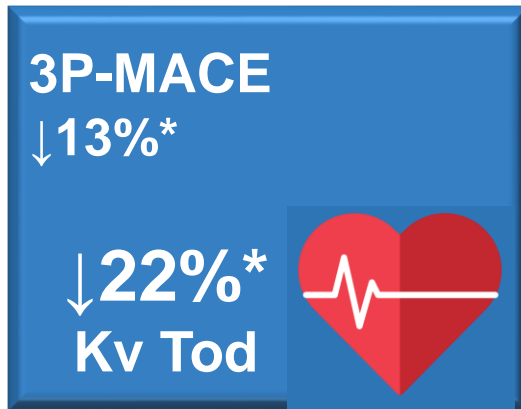
nur SGLT-2 Inhibitoren (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin) überlegen



1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317–1326; 2. White WB et al. Am Heart J 2011;162:620–626; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232–242; 4. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128; 5. Bentley-Lewis R et al. Am Heart J 2015;169:631–638.e7; 6. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–322. 7. Marso SP et al. N Engl J Med 2016; doi:10.1056/NEJMoa1607141 8. Neil B et al, N Engl J Med 2017; 377:644-657 9. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019; 380:347-357 10. Perkovic V. et. NEJM 2019

GLP-1 Rezeptor Agonisten: Liraglutid

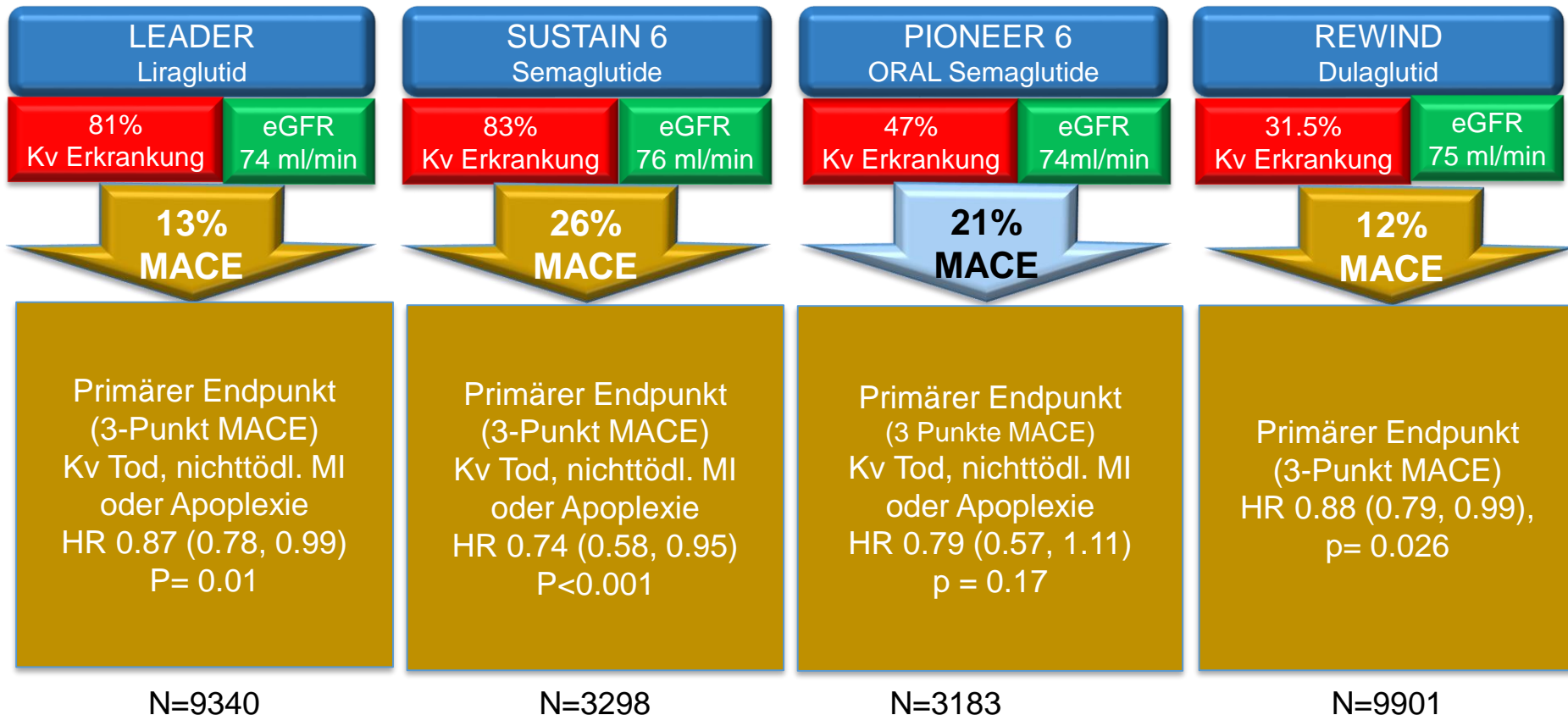
LEADER Studie= **zweite Endpunktstudie mit Nutzen**



* $P < 0.05$



Zusammenfassung primäre Endpunkte der GLP-1 RA



Mann JFE et al. *N Engl J Med* 2017;377:839–848; 4.
 Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844
 Husain M. et al. *N Engl J Med* 2019 online
 Gerstein HC et al. *Lancet* 2019, online June 9

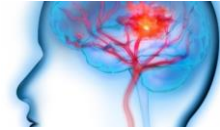
Kardiovaskulärer Nutzen für GLP-1 Rezeptor Agonisten



3P-MACE



Kardiovask. Tod



Apoplexie



Mortalität

LEADER¹

Liraglutide (Victoza®)



—



SUSTAIN^{2*}

Semaglutide (Ozempic®)



—



—

EXSCEL^{3*}

Exenatide SR (Bydureon®)

—

—

—

—

ELIXA^{4*}

Lixisenatide (Lyxumia®)

—

—

—

—

REWIND

Dulaglutide (Trulicity®)



—

—

—

PIONEER 6⁵

Oral Semaglutide (16 months)

—

—

—

—

-21%

-51%

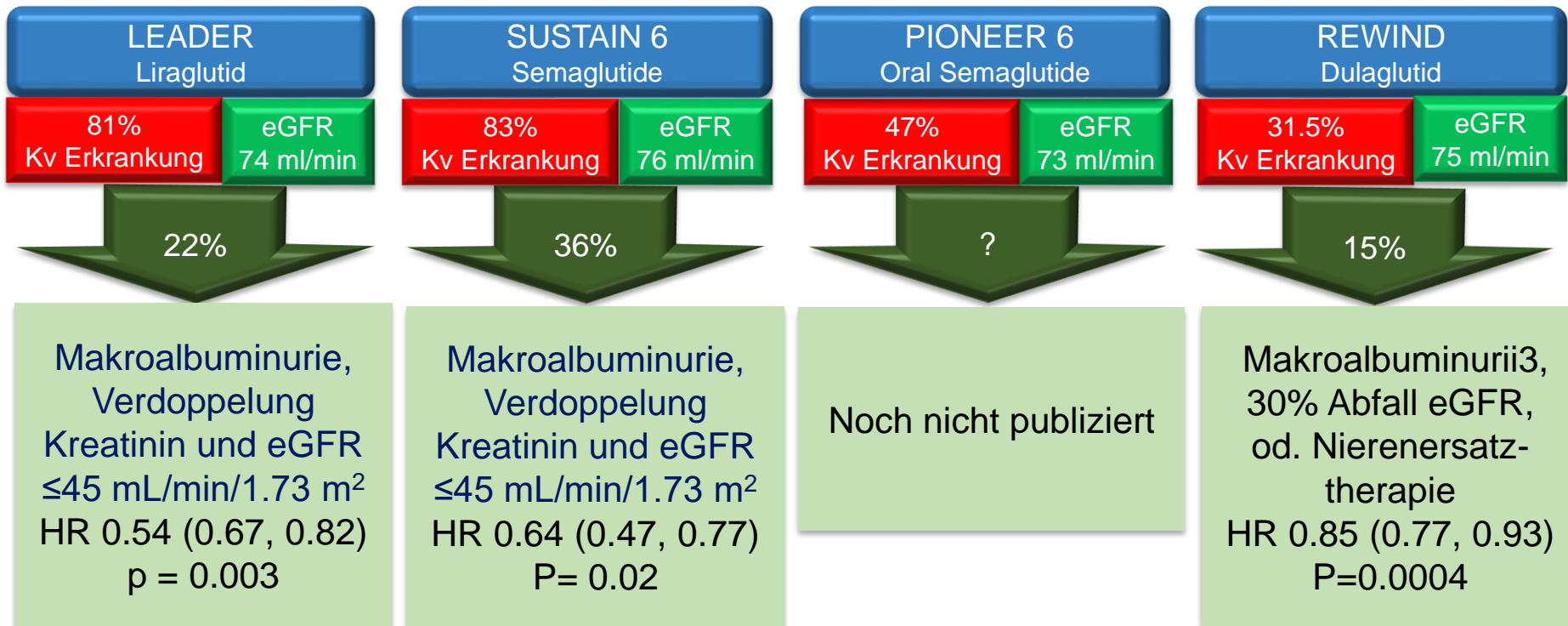
-26%

-49%



1. Marso et al. N Engl J Med 2016;375:311.
2. Marso et al. N Engl J Med 2016;375:1834.
3. Holman et al. N Engl J Med 2017;377:1228–39.
4. Pfeffer et al. N Engl J Med 2015;373:2247–57
5. NEJM, 2019 online June 11

Zusammenfassung primäre/explorativen Endpunkte der GLP-1 RA Progression Nephropathie



Mann JFE et al. *N Engl J Med* 2017;377:839–848; 4.
 Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844
 Husain M. et al. *N Engl J Med* 2019 online
 Gerstein HC et al. *Lancet* 2019, online June 9

SGED EMPFEHLUNGEN: UPDATE 2019



Einleitung

Kardiovaskuläre Endpunkt Studien

Wahl des richtigen Medikamentes

Take home message

Der Patient steht im Zentrum

Ziele

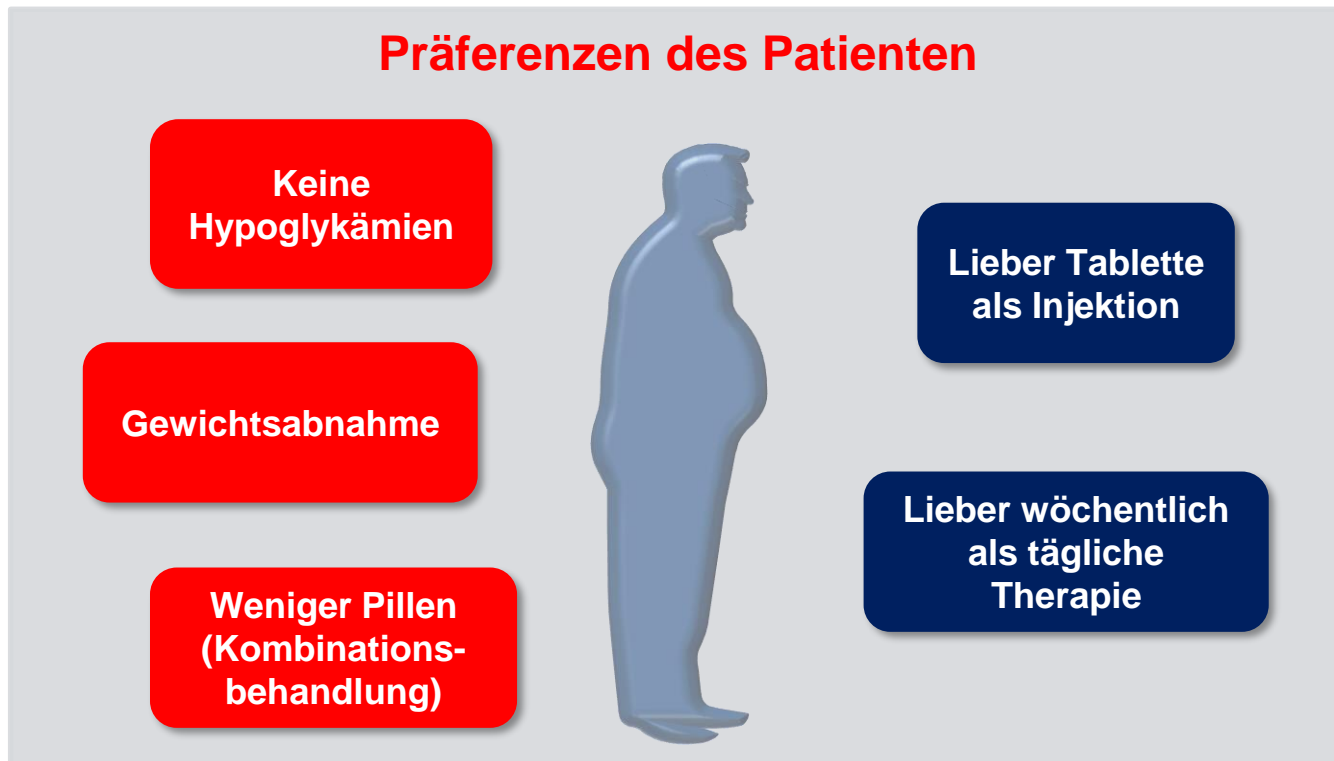
Behandlung

Komplikationen vermeiden
Lebensqualität verbessern



Präferenzen des Patienten

Zu berücksichtigende Kriterien bei der Wahl blutzucker-senkender Medikamente



Zu berücksichtigende Kriterien bei der Wahl blutzucker-senkender Medikamente

Therapieziele des Arztes

Reduktion der
Mortalität

Keine
Hypoglykämien

Alter und
Diabetesdauer

Reduktion mikro-
und makrovaskulärer
Erkrankungen

Keine
Gewichtszunahme

Wirksamkeit
(HbA_{1c}-Senkung)

Kontraindikationen:
Nierenfunktion,
Herzinsuffizienz

Sicherheit und
Nebenwirkungen

Kosten und
Vergütung durch
Krankenkassen



Multifaktorielle Therapie

Lifestyle Intervention = sehr wichtig
Multifaktorielle Therapie:
Hypertonie, Lipide, Rauchstopp und Diabetes

Erstlinien Diabetes Therapie = Metformin,
falls eGFR >30 ml/min
Frühe Kombinationstherapie (wie bei Hypertonie)

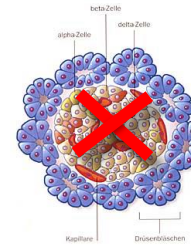


Schweizer Empfehlungen 2016

4 klinische Fragen



1. Insulin Mangel?



2. eGFR < 60/45/30 ml/min?



3. Kardiovaskuläre Erkrankung?



Systolic
dysfunction



Diastolic
dysfunction



4. Herzinsuffizienz?



SGED Empfehlung 2020?

1. Insulin Mangel?

~25% aller Patienten

Wichtigste Frage, sollte immer erste Frage sein

2. eGFR < 60 ml/min?

~25% aller Patienten



Nephroprotektion

**SGLT-2 Hemmer
GLP-1 RA**

3. Kardiovaskuläre Erkrankung?

~20-25% aller Patienten
~50% asymptomatisch

Diagnose in Praxis
= schwierig

**SGLT-2 Hemmer
GLP-1 RA**

4. Herzinsuffizienz?

~ 10% aller Patienten
~25% asymptomatisch

Diagnose in Praxis
= schwierig

SGLT-2 Hemmer

HFREF
1/4



Systolic dysfunction



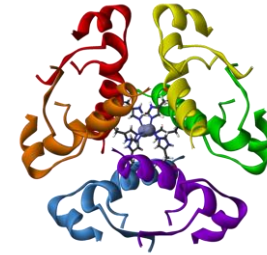
Diastolic dysfunction

HFPEF
3/4

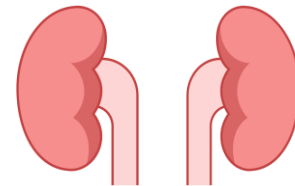
Schweizer Empfehlungen 2020

3 Fragen

Notwendigkeit von Insulin?



Nierenfunktion (e-GFR)?



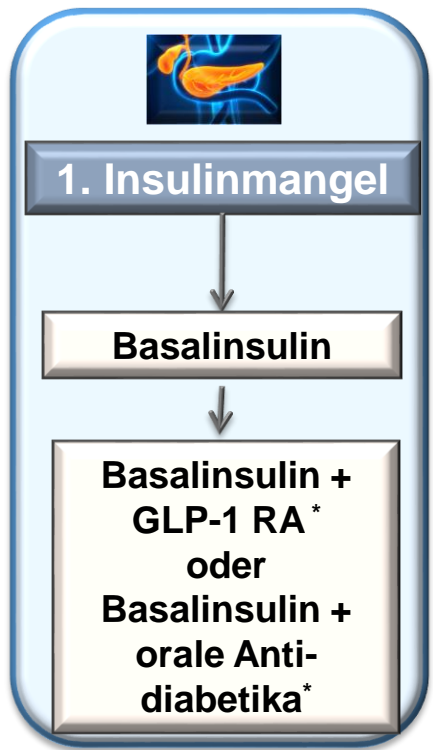
Therapie oder Prävention
Herzinsuffizienz?



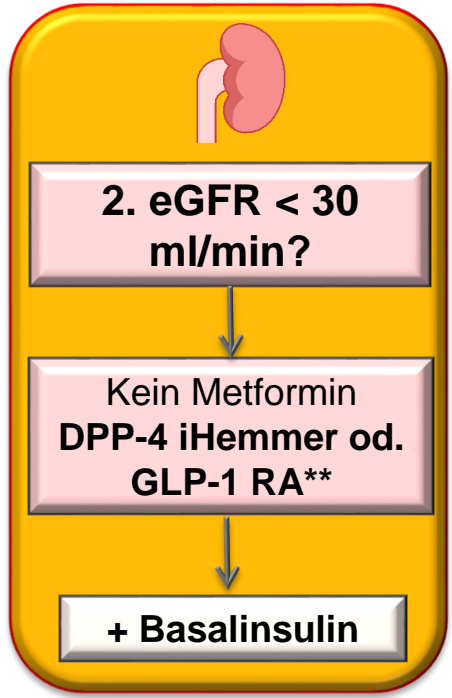
Empfehlungen der SGED 2020 (in Vernehmlassung)



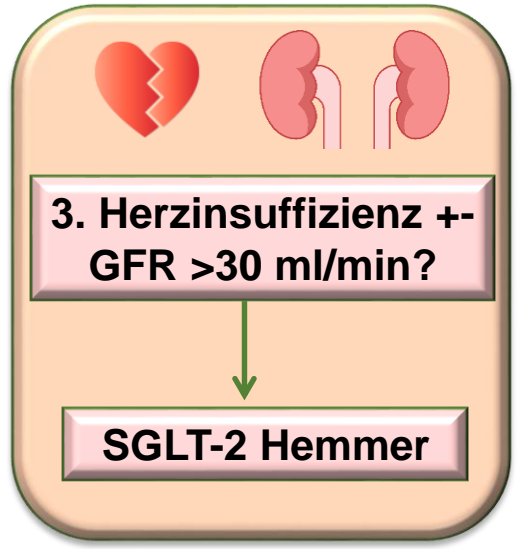
Motivation für Änderung Lebensstil = sehr wichtig
Multifaktorielle Behandlung:
Hypertonie, Lipide, Rauchstopp + Diabetes



* keine Sulfonylharnstoffe



** BMI > 28

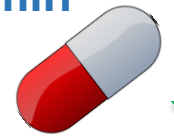


Erstlinien Diabetes Medikation = Metformin, falls eGFR >30 ml/min



Frühe Kombinationstherapie

Bevorzugt: GLP-1 RA und SGLT-2 Hemmer



(Nutzen: kardio-renale Endpunkte, Gewichtsverlust + keine Hypoglykämie)

KARDIOVASKULÄRES RISIKO BEI DIABETIKERN: UPDATE 2020



Vielen Dank