Kantonsspital St.Gallen

Endokrinologie Diabetologie

Universität Zürich[UZH]

Moderne Therapie des Typ 2 Diabetes

EndoPoint St. Gallen

Update Endokrinologie, Diabetologie und Lipidologie

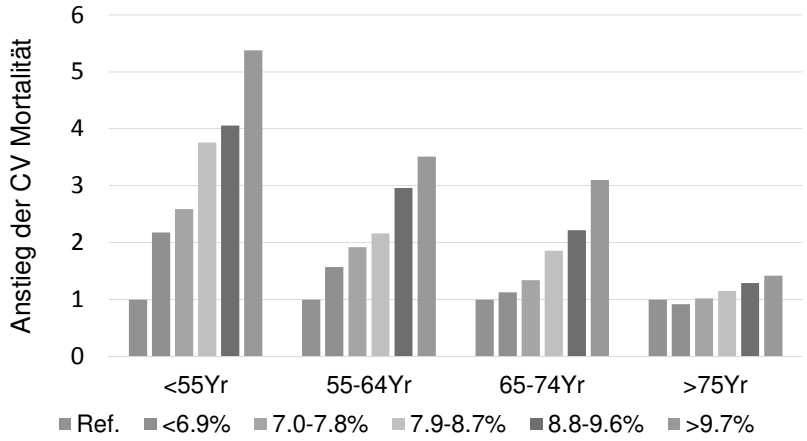
13. Februar 2020

Prof. Dr. Michael Brändle, M.Sc.
Chefarzt Allgemeine Innere Medizin / Hausarztmedizin, KSSG

Agenda

- **Einleitung**
  - **Epidemiologie**
  - **Therapieziele und Therapiemöglichkeiten**
- **Moderne Diabetestherapie - Kriterien**
  - **Reduktion mikro- & makrovaskulärer Ereignisse**
  - **Therapie-Empfehlungen / Guidelines**
  - **Multifaktorielle Therapie**

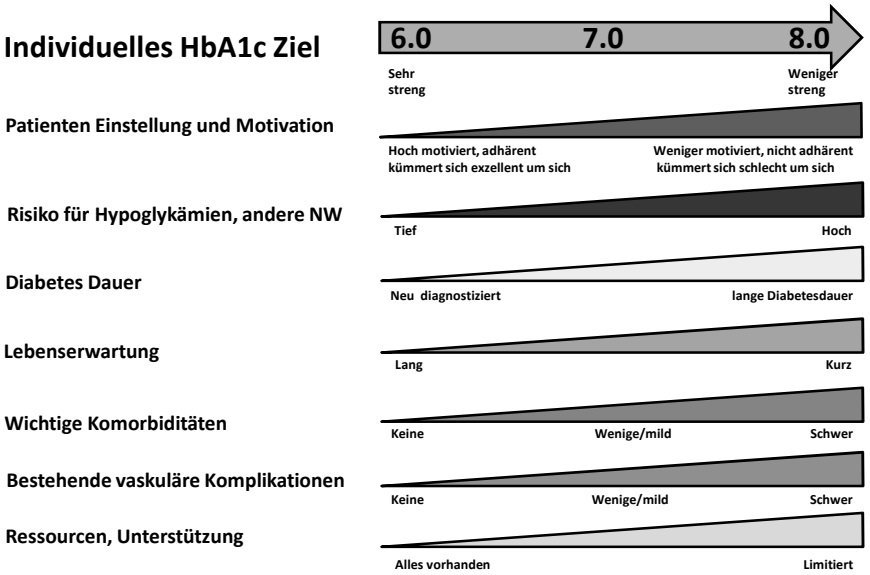
Kardiovaskuläre Mortalität in Abhängigkeit der Glykämie und des Alters



Swedish National Diabetes Register 1998-2011
Mittlerer Follow-up für Patienten und Kontrollen 4.6 and 4.8 Jahre

Tancredi M et al., ***N Engl J Med*** 2015;373:1720-32.

Individuelle Therapieziele – HbA1c-Ziel



Adaptiert von Ismail-Beigi F et al.. ***Ann Intern Med***. 2011;154:554-559.

Weitere Aspekte bei der Therapiewahl

- Reduktion der Mortalität
- Keine Gewichtszunahme
- Alter und Diabetesdauer
- Reduktion der mikro- und makrovaskulären Komplikationen
- Keine Hypoglykämien
- Wirksamkeit HbA1c-Senkung
- Kontraindikationen Niereninsuffizienz
- Sicherheit und Nebenwirkungen
- Kosten

Antidiabetische Therapie - Wirkgruppen

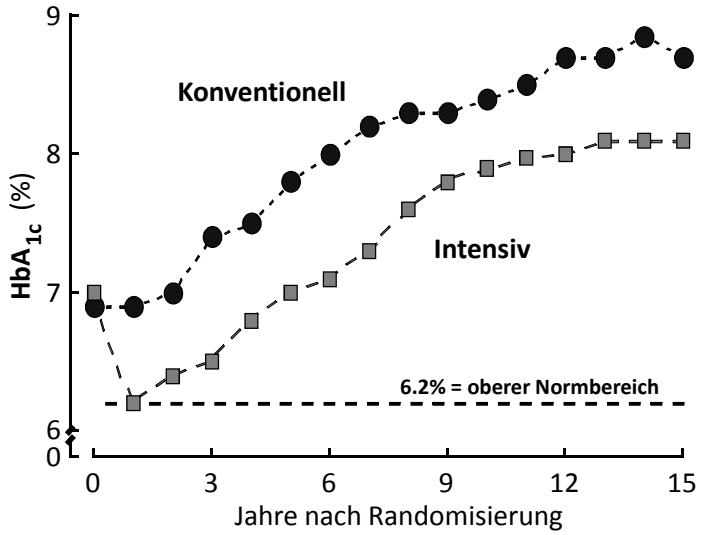
1. **Sulfonylharnstoffe**
2. **Metformin**
3. **α-Glucosidase-Hemmer**
4. **Glinide**
5. **Thiazolidinedione (Glitazone)**
6. **Incretine** **(DPP IV-Hemmer & GLP-1-R-Agonisten)**
7. **SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)**
8. **Insuline – Insulinanaloga**

Reduktion der mikro- und makrovaskulären Komplikationen

Therapie

Effekt der guten BZ-Kontrolle auf die Entwicklung von mikrovaskulären Erkrankungen bei neudiagnostiziertem Diabetes

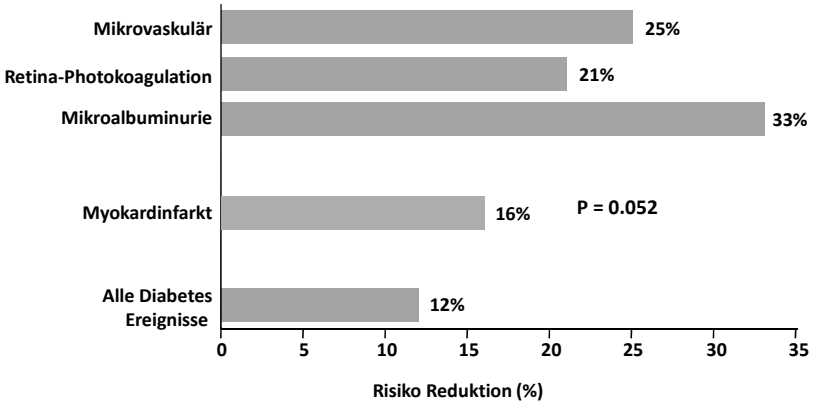
Evidenz aus Studien - UKPDS



UKPDS Group (UKPDS 33) ***Lancet*** 352: 837-65, 1998

Evidenz aus Studien - UKPDS

Signifikante Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen



UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. ***Lancet***. 1998;352:837-853.

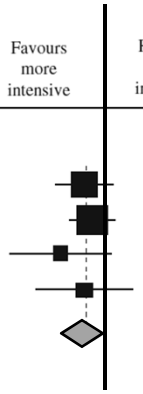
Reduktion der mikro- und makrovaskulären Komplikationen

Therapie

Effekt der guten BZ-Kontrolle auf die Entwicklung von makrovaskulären Erkrankungen bei langjährigem Diabetes

Intensive Blutzuckerkontrolle und CV-Ereignisse

Trials	Number of events (annual event rate, %) More intensive	Less intensive	ΔHbA_{1c} (%)	Hazard ratio (95% CI)
Major cardiovascular events				
ACCORD	352 (2.11)	371 (2.29)	−1.01	0.90 (0.78–1.04)
ADVANCE	557 (2.15)	590 (2.28)	−0.72	0.94 (0.84–1.06)
UKPDS	169 (1.30)	87 (1.60)	−0.66	0.80 (0.62–1.04)
VADT	116 (2.68)	128 (2.98)	−1.16	0.90 (0.70–1.16)
Overall	1,194	1,176	−0.88	0.91 (0.84–0.99) (Q=1.32, p=0.72, I^2=0.0%)



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

Sicherheit und Nebenwirkungen

Therapie / Sicherheit

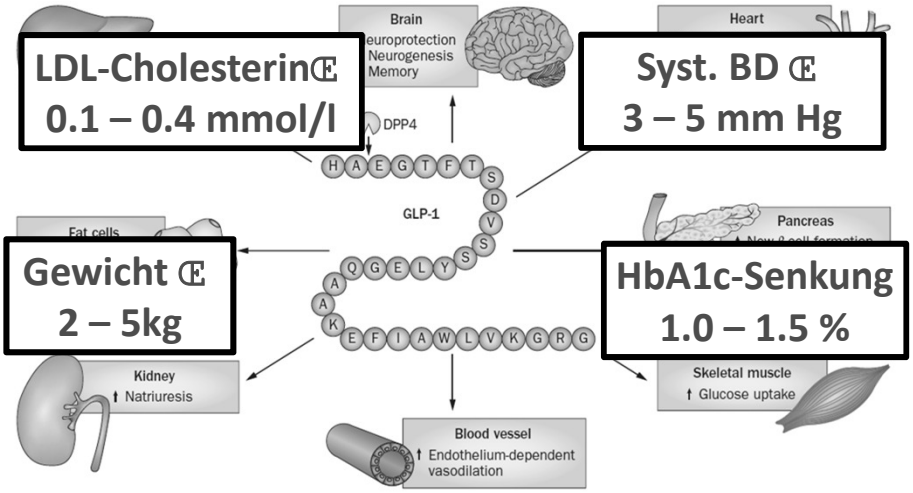
Effekt von neuen Antidiabetika auf makrovaskuläre Erkrankungen bei

- **etablierter kardiovaskulärer Erkrankung**
- **oder deutlich erhöhtem kv Risiko**

Keine Gewichtszunahme

Wirksamkeit HbA1c-Senkung

Effekte und Endpunktstudien GLP-1 RA



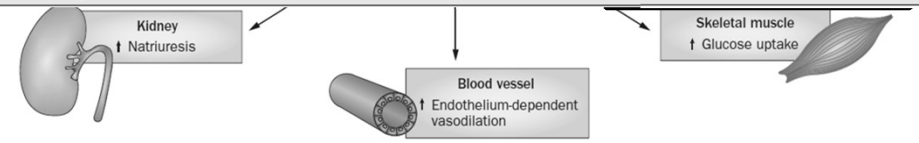
Htike Z.Z. Et al. ***Diabetes Obes Metab*** 2017; 19:524–536

Reduktion der Mortalität

Reduktion der mikro- & makrovaskulären Komplikationen

Endpunktstudien GLP-1 RA

GLP-1 RA: Study name	No. of patients	Median follow-up (years)	% with CV disease*	Primary composite CV outcome HR (95% CI)	P value
Lixisenatide: ELIXA	6068	2.1	100%	1.02 (0.89 to 1.17)	0.81
Liraglutide: LEADER	9340	3.8	81%	0.87 (0.78 to 0.97)	0.01
Semaglutide: SUSTAIN-6	3297	2.1	60%	0.74 (0.58 to 0.95)	0.02
Exenatide QW: EXSCEL	14752	3.2	73.1%	0.91 (0.83 to 1.00)	0.06
Albiglutide: Harmony	9463	1.6	100%	0.78 (0.68 to 0.90)	0.0006
Dulaglutide: REWIND	9901	5.4	31.5%	0.88 (0.79 to 0.99)	0.026
Oral semaglutide: PIONEER 6	3183	1.3	84.7%	0.79 (0.57 to 1.11)	0.17

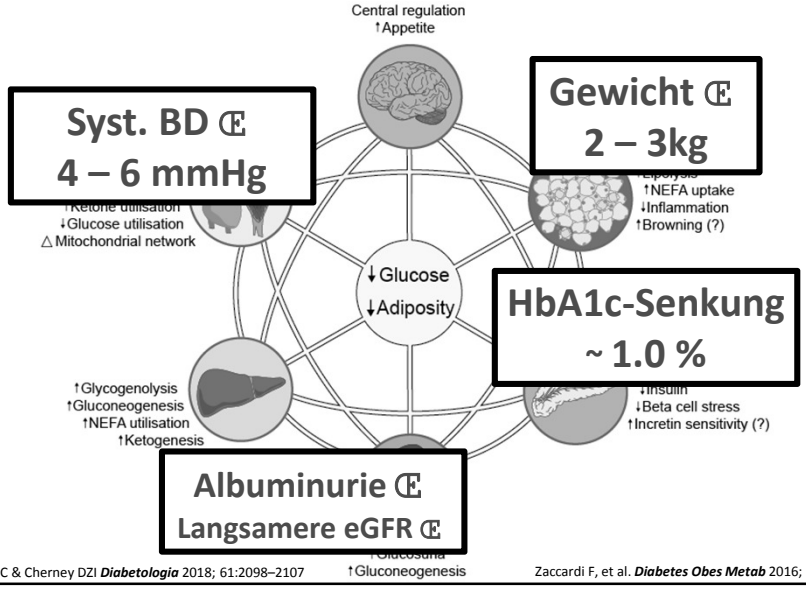


Htike Z.Z. Et al. ***Diabetes Obes Metab*** 2017; 19:524–536
Sheahan KH, et al. ***Postgrad Med J*** 2019 e pub

Keine Gewichtszunahme

Wirksamkeit HbA1c-Senkung

Effekte und Endpunktstudien SGLT2-Hemmer



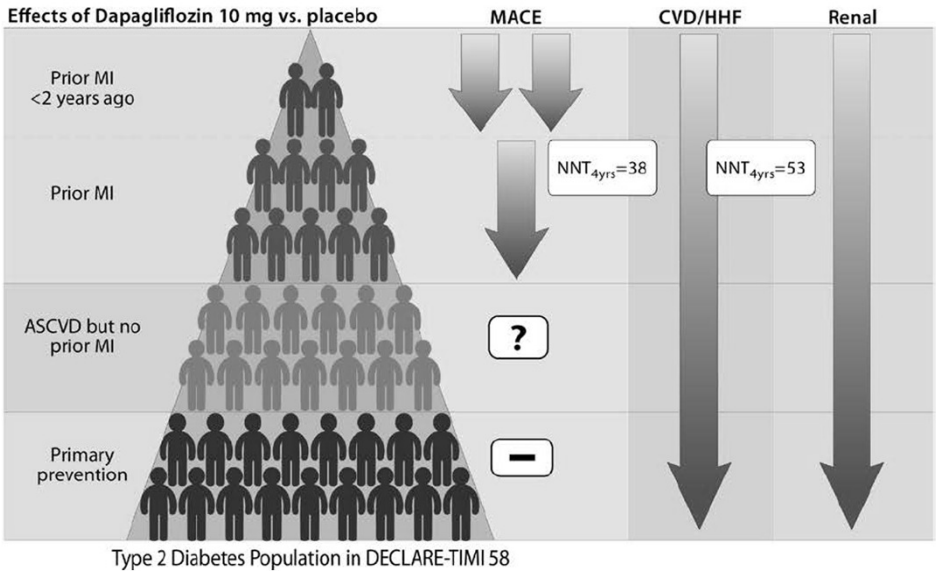
Thomas MC & Cherney DZI ***Diabetologia*** 2018; 61:2098–2107

Zaccardi F, et al. ***Diabetes Obes Metab*** 2016; 18:783-794

Reduktion der mikro- & makrovaskulären Komplikationen

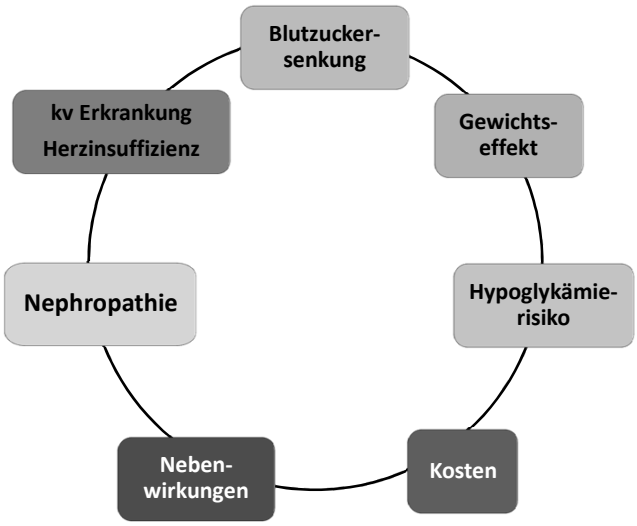
Reduktion der Mortalität

Effekte von Dapagliflozin stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko



Verma S. and McMurray J.J.V. ***Circulation.*** 2019;139:2537–2541

Auswahlkriterien für Therapie nach Metformin

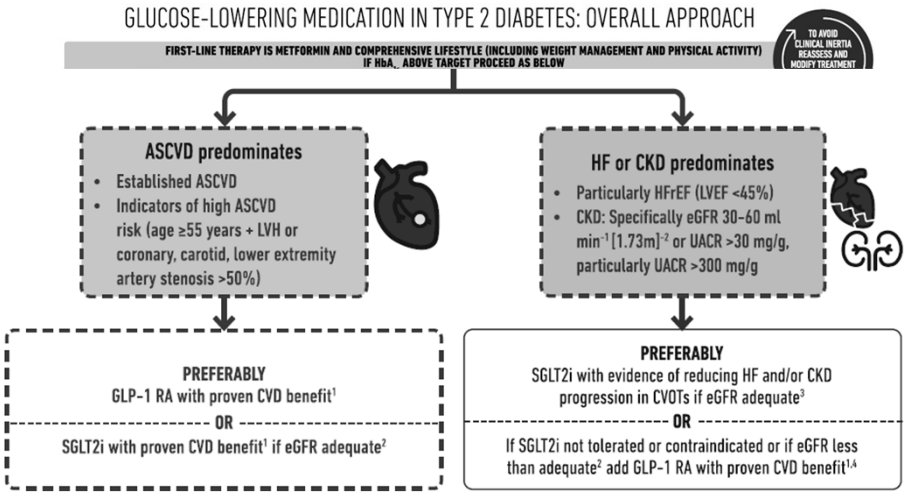


Effekte der Wirksubstanzen auf Therapiekriterien

Wirkstoff-klasse	Reduktion kardiovask. Komplkationen	Relative HbA_{1c} Senkung (Effektivität)	Nieren-insuffizienz (e-GFR <45 / <30 mlmin)	Hypo-glykämie-risiko	Effekt auf Körper-gewicht	Applika-tion	Tages-kosten
Metformin	(Langzeit)		+ /-			oral	$
SGLT-2 Hemmer		-	+ /-			oral	$$
GLP-1 R Agonisten		( )	+ /-			Injektion	$$$
DPP-4 Hemmer			+ /+			oral	$$
Insulin (i.d.R. basal)			+ /+	æ æ	æ æ	Injektion	$ - $$ (Art/ Dosis)
Sulfonyl-harnstoffe			-/-	æ	æ	oral	$

www.sgedssed.ch

EASD / ADA Guidelines



Buse J et al. ***Diabetes Care*** / ***Diabetologia*** December 19, 2019, published online

SGED Guidelines 2019

Schweiz. Gesell. für Endokrinologie und Diabetologie

Relevante Fragen und Entscheidungen für Therapiewahl

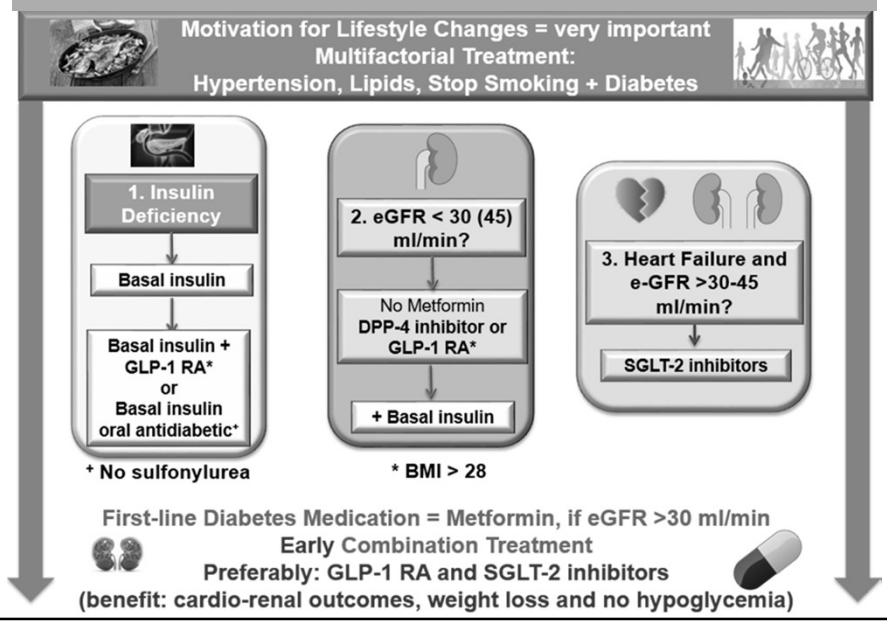
1. **HbA1c-Ziel individuell festlegen**
2. **Insulinmangel ausschliessen**
3. **Metformin als Primärtherapie ausser:**
   - **eGFR < 30ml/min**
4. **Nierenfunktion beurteilen**
   - **eGFR < 30 ml/min? DPP-4-H. oder GLP-1-RA ± Insulin**
   - **eGFR > 30 ml/min und < 45 ml/min?**
     Zu Metformin: SGLT-2, GLP-1-RA, DPP-4 Hemmer ± Insulin

SGED Guidelines 2019

Relevante Fragen und Entscheidungen für Therapiewahl

5. **Patienten mit kv-Erkrankung oder hohem kv-Risiko**
   - **Frühzeitige Therapie mit SGLT2-I oder GLP-1-RA**
6. **Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz**
   - **Frühe Kombination SGLT2-Hemmer & Metformin**
7. **Therapie-Intensivierung bei erhöhten Zielwerten**
8. **Lifestyle-Modifikation und Medikation regelmässig überprüfen und Lebensstiländerungen unterstützen**

SGED Guidelines 2019



Therapie

Multifaktorielle Therapie

Glykämie & Hypertonie & Dyslipidämie & Rauchstopp

ESC Guidelines 2019

Risk factor	Target
BP	• Target SBP 130 mmHg for most adults, <130 mmHg if tolerated, but not <120 mmHg • Less-stringent targets, SBP 130 - 139 in older patients (aged >65 years)
Glycaemic control: HbA1c	• HbA1c target for most adults is <7.0% (<53 mmol/mol) • More-stringent HbA1c goals of <6.5% (48 mmol/mol) may be suggested on a personalized basis if this can be achieved without significant hypoglycaemia or other adverse effects of treatment • Less-stringent HbA1c goals of <8% (64 mmol/mol) or ≤9% (75 mmol/mol) may be adequate for elderly patients (see *section 6.2.1*)
Lipid profile: LDL-C	• In patients with DM at very high CV risk,[a] target LDL-C to <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) • In patients with DM at high risk,[a] target LDL-C to <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) • In patients with DM at moderate CV risk,[a] aim for an LDL-C target of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL)
Smoking	Cessation obligatory

ESC Guidelines ***European Heart Journal;*** (2019) 00, 1-69

Kardiovaskuläre Risiko-Kategorien

Very high risk	Patients with DM **and** established CVD **or** other target organ damage[b] **or** three or more major risk factors[c] **or** early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

© ESC 2019

[b]Proteinuria, renal impairment defined as eGFR >_30 mL/min/1.73 m2, left ventricular hypertrophy, or retinopathy.
[c]Age, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Therapieziele der weiteren kardiovaskulären RF

Blutdruck **(bei allen)** **<140/<90 mmHg**

bei Proteinurie/< 65 Jahre **<130/<80 mmHg**

Lipide

LDL-Cholesterin **< 2.5 mmol/l (moderates Risiko)**

< 1.8 mmol/l (hohes Risiko)

< 1.4mmol/l (sehr hohes Risiko)

Nikotin-Stopp

Zusammenfassung

- **GLP-1-R-A und SGLT2-I mit attraktiven Wirkmechanismen**
  - **Potente HbA1c-Senkung ohne relevante Hypoglykämien**
  - **Gewichtsreduktion und BD-Senkung**
- **Signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen mit**
  - **Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutide, Semaglutide, Dulaglutide**
- **SGLT2-Hemmer reduzieren Albuminurie & stablisieren eGFR**
- **Möglicher Einsatz der SGLT2-I bei chronischer Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz mit/ohne Diabetes**

Zusammenfassung

- **Neu-diagnostizierter Diabetes optimale Blutzuckerkontrolle HbA1c < 7%; keine Hypoglykämien**
- **Langjähriger Diabetes mit Komplikationen BZ-Kontrolle nicht ausser acht lassen; HbA1c um 7% - 7.5%**
- **Zentrale Fragen zur Therapiewahl:**
  - **Insulinmangel?**
  - **Niereninsuffizienz / Nephropathie? (< 30ml/min; > 30 ml/min)**
  - **Kardiovaskuläre Erkrankung?**
  - **Herzinsuffizienz?**
- **Aggressive Therapie der übrigen kv-Risikofaktoren**