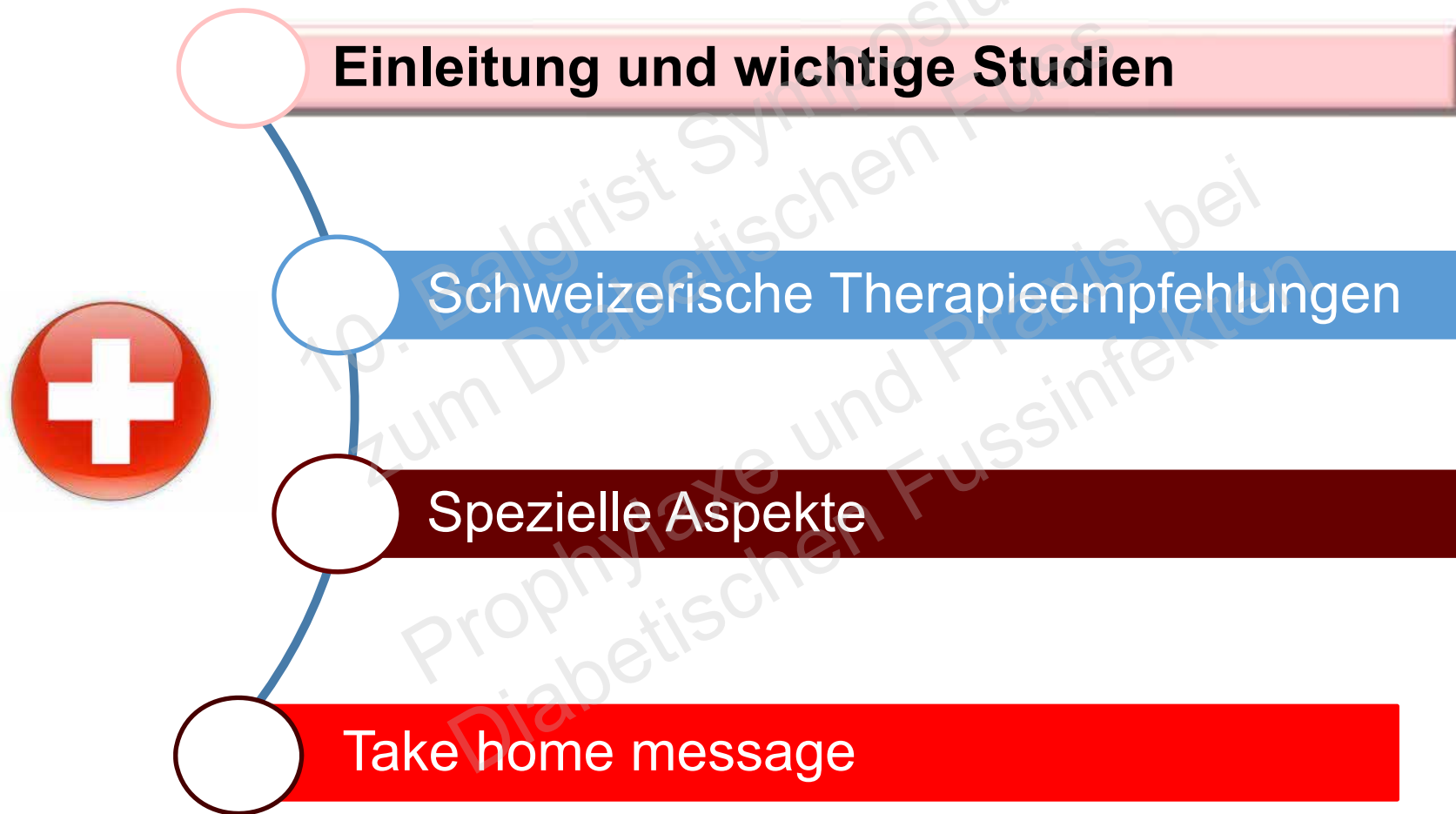


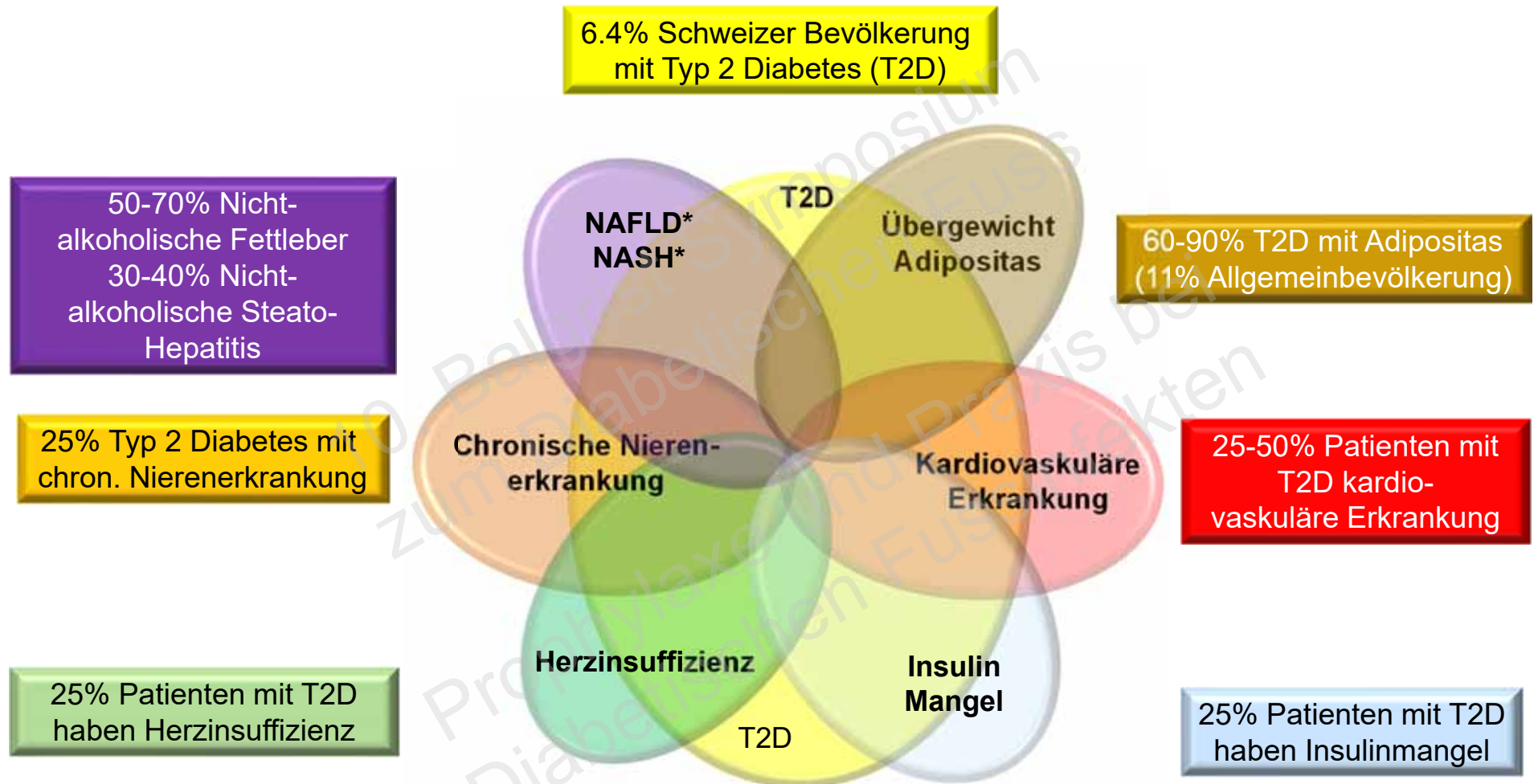
ZUKUNFTSAUSSICHTEN: MODERNE ANTIDIABETIKA ZUR PRÄVENTION VON FOLGEKOMPLIKATIONEN



Zukunftsaussichten Diabetes



Komorbidiäten bei Typ 2 Diabetes



Was ist der wichtigste Parameter für Folgekomplikationen bei Diabetes?

HbA1c Jahre

- Kumulative Exposition:
 - Jedes HbA1c > 6.0% wird über die Jahre gezählt
- HbA1c von 10% über 10 Jahre:
 - $(10-6) * 10 = 40$ HbA1c Jahre
- Nach 60-70 HbA1c Jahre treten die meisten Folgekomplikationen auf
- Bei Typ 2 Diabetes: Diabetesdiagnose um 10 Jahre verpasst, ca. 10-20 HbA1c Jahre

HbA1c-Jahre und Spätkomplikationen bei Typ 1 Diabetes mellitus

1 Jahr HbA1c 1% über 6.0% = 1 HbA1c Jahr

Benötigte Zeitspanne für die meisten mikrovaskulären Komplikationen:

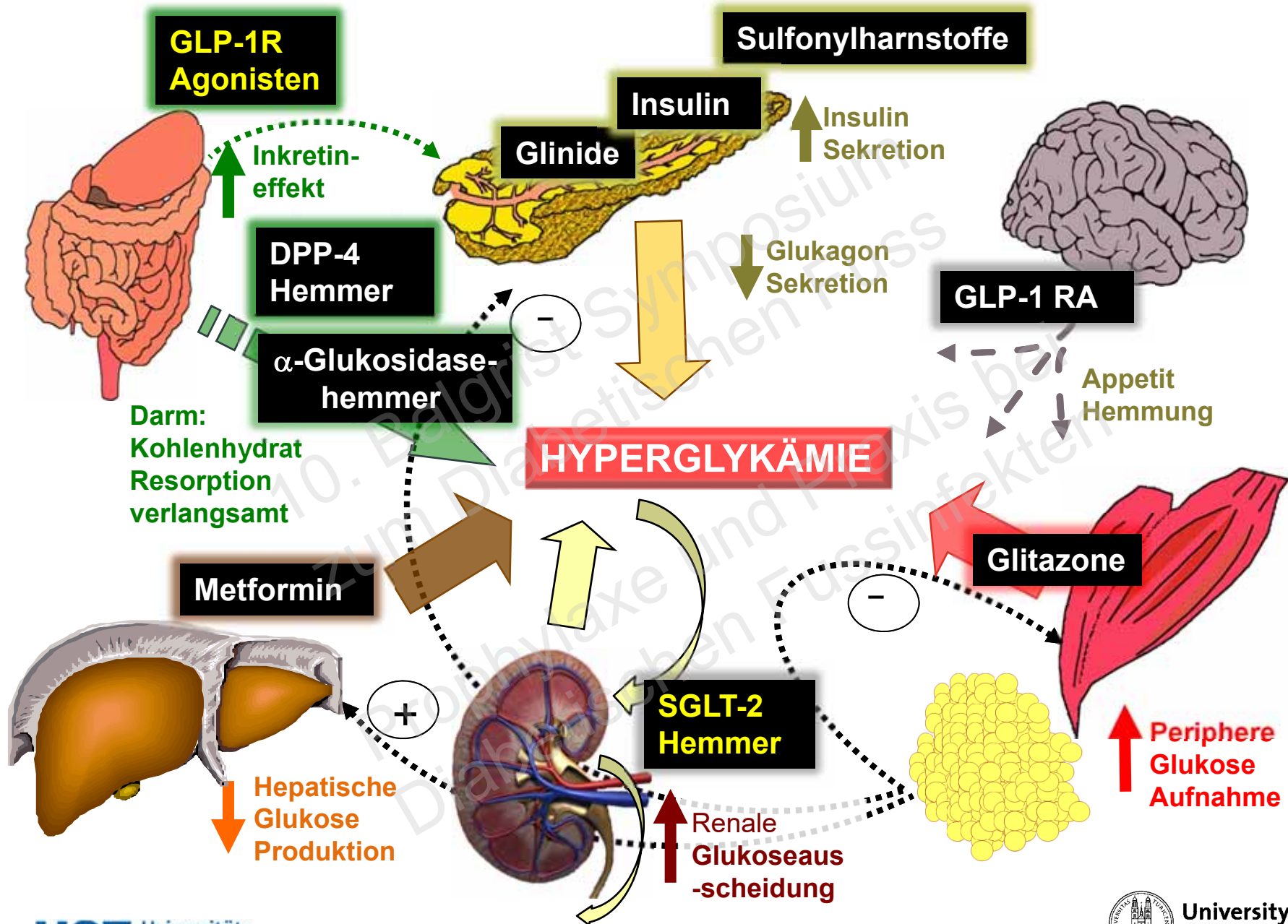


Ca. 60-70 HbA1c Jahre für meiste Komplikationen

=700 HbA1c Monate = 1000 HbA1 Monate (Orchard)

Beschleunigungsfaktoren:

Blutdruck, Dyslipidämie, Rauchen, viszerale Adipositas



Wesentliche Resultate der kardiovaskulären Endpunkt-Studien mit SGLT-2 Hemmern

Grün: Signifikante Resultate

| SGLT-2 Hemmer | Risiko Reduktion (95% KI) NNT | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | MACE | CV Tod | Herz-insuffizienz | Niere Kombi. Endpunkt | Gesamt-Mortalität |
| EMPA-REG Empagliflozin | 0.86 (0.74, 0.99) NNT 63 | 0.62 (0.49, 0.77) NNT 45 | 0.65 (0.50, 0.85) NNT 71 | 0.54 (0.40, 0.75) NNT 71 | 0.68 (0.57, 0.82) NNT 38 |
| CANVAS/R Canagliflozin | 0.86 (0.75, 0.97) NNT 94 | 0.87 (0.72, 1.06) | 0.67 (0.52, 0.87) NNT 86 | 0.60 (0.47, 0.77) NNT 83 | 0.87 (0.74, 1.01) |
| DECLARE-TIMI Dapagliflozin | 0.93 (0.84, 1.03) | 0.98 (0.82, 1.17) | 0.73 (0.61, 0.88) NNT 125 | 0.53 (0.43, 0.66) NNT 40 | 0.93 (0.82, 1.04) |
| VERTIS CV Ertugliflozin | 0.97 (0.85, 1.11) | 0.92 (0.77, 1.11) | 0.70 (0.54, 0.90) NNT 91 | 0.81 (0.64, 1.03) | 0.93 (0.80, 1.08) |

Zinman B et al, NEJM 2015; 373:117-2128


Neal B et al. NEJM 2017; 377: 644-657

Wiviott SD et al. NEJM 2019; 380: 347-357

Cannon CP et al. NEJM 2020; 383: 14425-35

Wesentliche Resultate der kardiovaskulären Endpunkt-Studien mit GLP-1 RA

Grün: Signifikante Resultate

| Risiko Reduktion (95% KI) NNT GLP-1 RA |  | | | | |
|---|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | MACE | CV Tod | Apoplexie | Niere Kombi. Endpunkt | Gesamt-Mortalität |
| LEADER Liraglutide | 0.87 (0.78, 0.99) NNT 53 | 0.78 (0.66, 0.93) NNT 77 | 0.86 (0.71 1.06) | 0.54 (0.67, 0.82) NNT 67 | 0.85 (0.74, 0.97) NNT 71 |
| SUSTAIN Semaglutide | 0.74 (0.58, 0.95) NNT 30 | 0.98 (0.65 1.48) | 0.61 (0.38 0.99) NNT 91 | 0.64 (0.47, 0.77) NNT 43 | 1.05 (0.74, 1.50) |
| REWIND Dulaglutide | 0.88 (0.79, 0.99) NNT 71 | 0.91 (0.78 1.06) | 0.76 (0.62 0.94) NNT 111 | 0.85 (0.77, 0.93) NNT 40 | 0.90 (0.80 1.01) |
| PIONEER Oral Semaglutide | 0.79 (0.57, 1.11) | 0.49 (0.27, 0.92) NNT 100 | 0.74 (0.35 1.57) | nk | 0.51 (0.31, 0.84) NNT 71 |
| AMPLITUDE Efpeglenatide | 0.73 (0.58-0.92) NNT 45 | 0.72 (0.50, 1.03) | 0.74 (0.47-1.17) | 0.68 (0.57-0.79) NNT 19 | 0.78 0.58-1.06 |

Marso SP et al. NEJM 2016; 375:311-22
 Mann JFE et al. N Engl J Med 2017;377:839-848;
 Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834-1844
 Husain M. et al. N Engl J Med 2019;381: 841-51
 Gerstein HC et al. Lancet 2019, 394: 121-130
 Gerstein HC et al. NEJM 2021;385:896-907

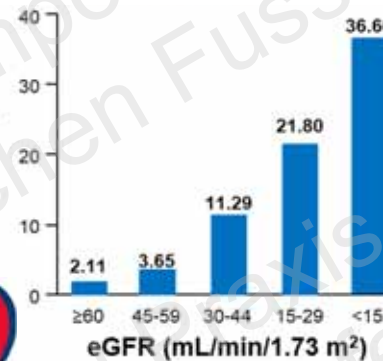
Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) = hohes kardiovaskuläres Risiko

- Je tiefer **eGFR**
 - desto ↑ Morbidität+Mortalität
 - desto ↑ Nieren-Ersatztherapie

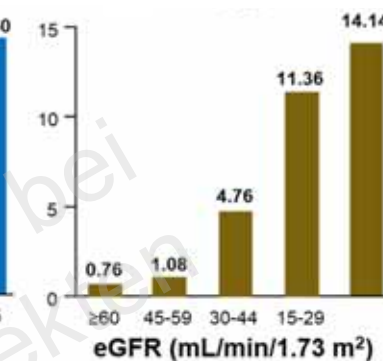


Kardiovaskuläre Ereignisse

Event rate per 100 person-yr

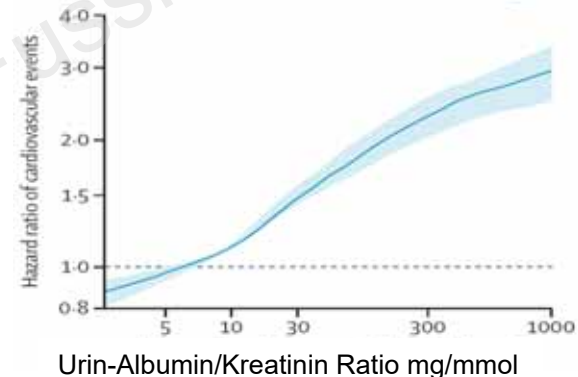


Mortalität



- Je höher **Albuminurie**
 - desto ↑ Morbidität+Mortalität
 - desto ↑ Risiko CKD Progression

Risiko kardiovaskuläre Ereignisse



Risiko kardiovaskuläre Ereignisse steigt mit sinkender eGFR und steigender Albuminurie



CKD = eGFR <60 ml/min/1,73 m²
für >3 Monate¹

**und
oder**



CKD = Albuminurie
UACR >3 mg/mM für >3 Monate

Albuminurie-Kategorien
(UAKR, mg/mmol)

| | | Albuminurie-Kategorien (UAKR, mg/mmol) | | | |
|---------------------------------------|-----|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | | A1 Normal < 3 | A2 Mikroalbuminurie 3–30 | A3 Makroalbuminurie > 30 | |
| eGFR (ml/min/1,73 m ²) | G1 | ≥ 90 | Tiefes Risiko | Mittleres Risiko | Hohes Risiko |
| | G2 | 60–89 | Tiefes Risiko | Mittleres Risiko | Hohes Risiko |
| | G3a | 45–59 | Mittleres Risiko | Hohes Risiko | Sehr hohes Risiko |
| | G3b | 30–44 | Hohes Risiko | Sehr hohes Risiko | Sehr hohes Risiko |
| | G4 | 15–29 | Sehr hohes Risiko | Sehr hohes Risiko | Sehr hohes Risiko |
| | G5 | <15 | Sehr hohes Risiko | Sehr hohes Risiko | Sehr hohes Risiko |

- Tiefes Risiko
- Mittleres Risiko
- Hohes Risiko
- Sehr hohes Risiko

Kardiovaskuläre Endpunktstudien bei chronischer Nierenerkrankung?

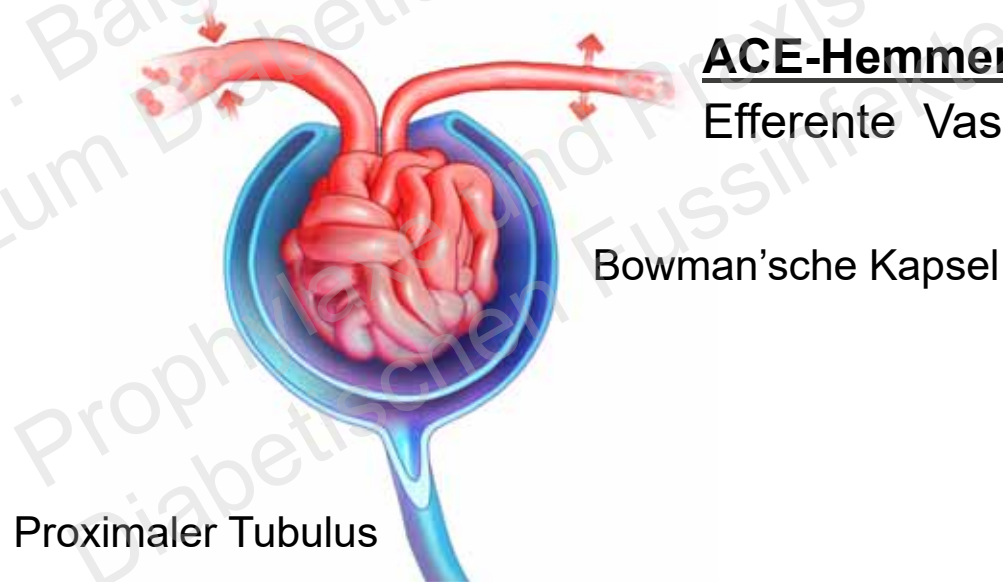
Rolle der SGLT-2 Hemmer?

SGLT-2 Hemmer

Afferente
Vasokonstriktion

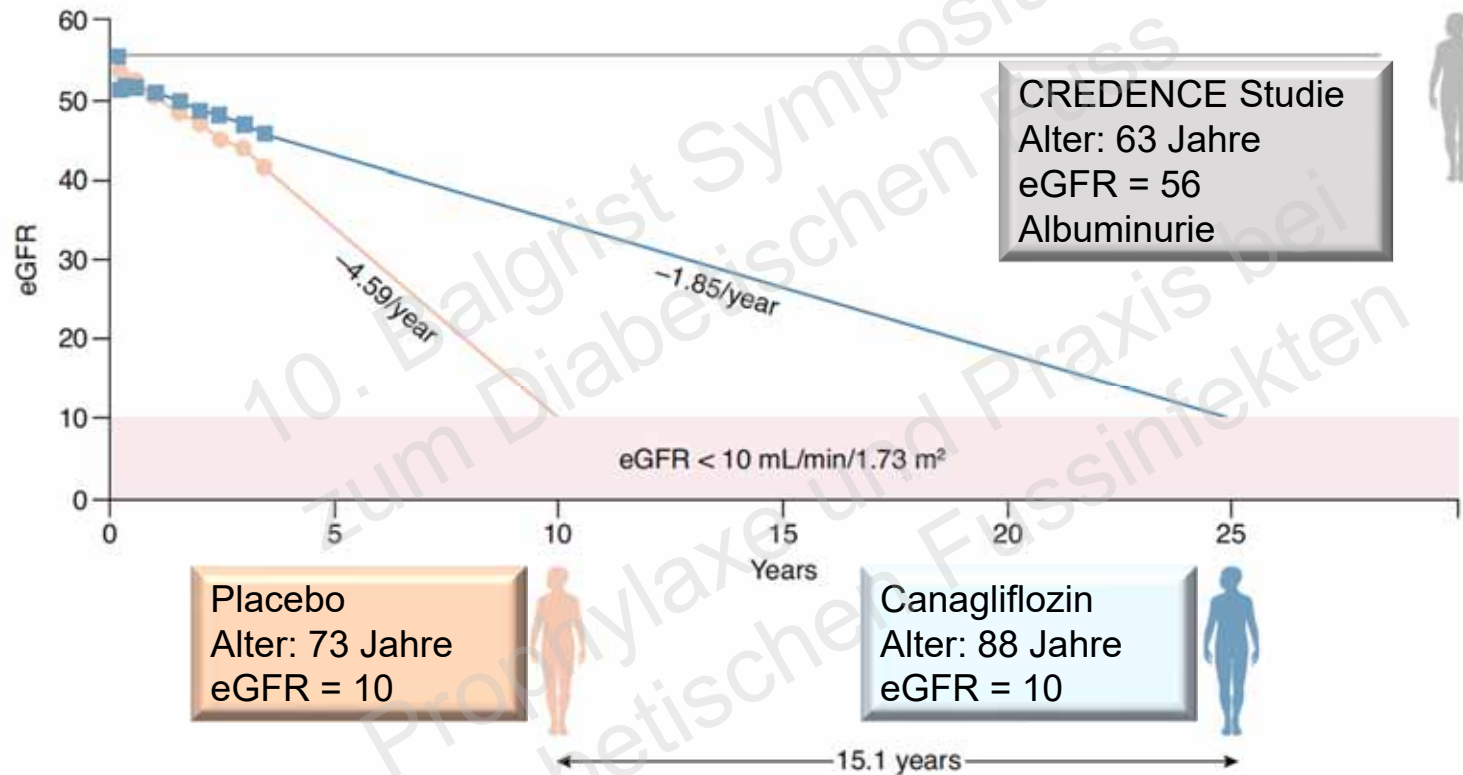
ACE-Hemmer/ARB

Efferente Vasodilatation



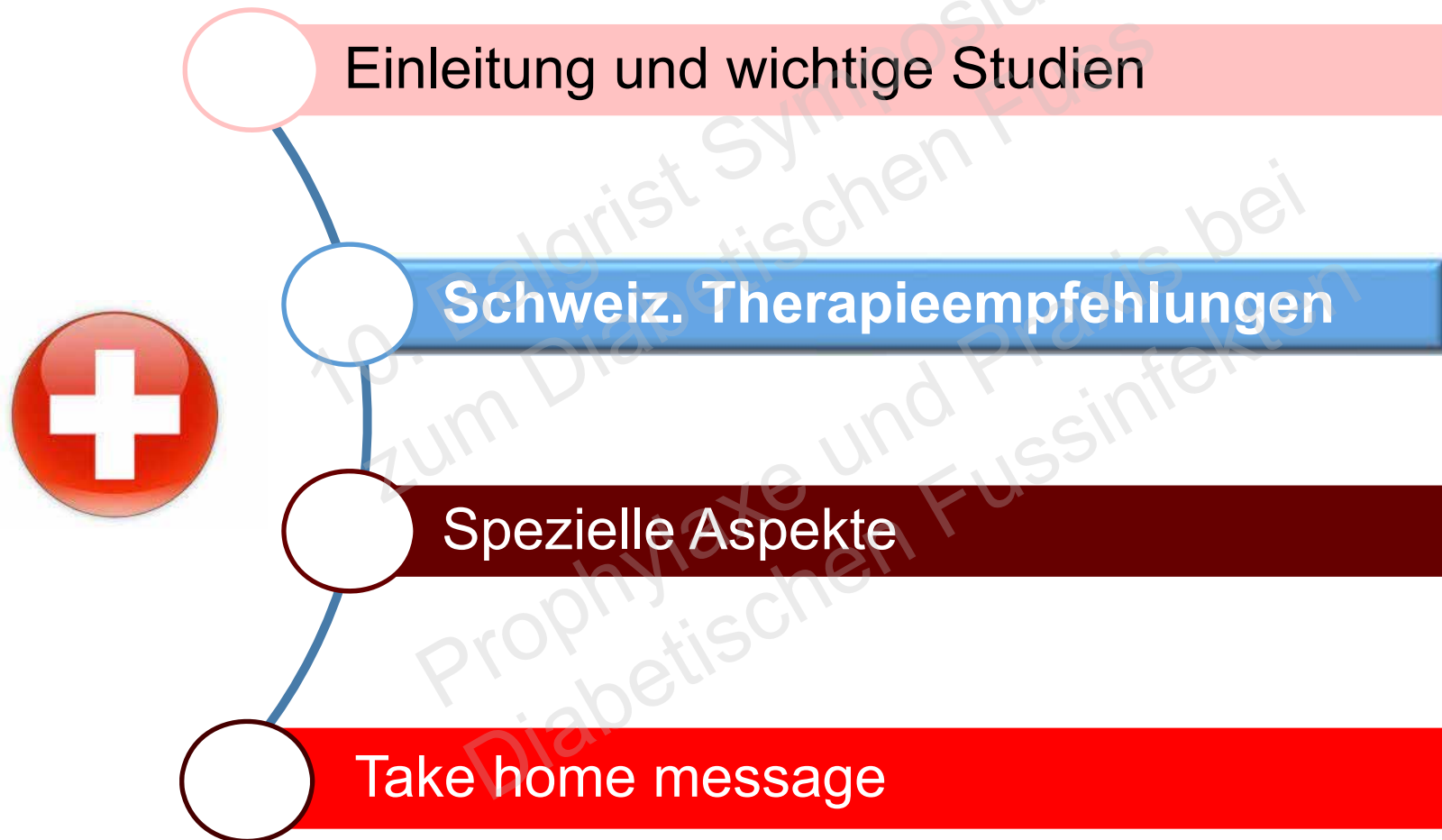
SGLT-2 Hemmer: Verzögerung oder Prävention der Dialyse um 15 Jahre

CRENDENCE: 63 Jahre, eGFR 56, Albuminurie



Brosius F et al, Can J Am Soc Nephrol 2021; 16:1590-1600

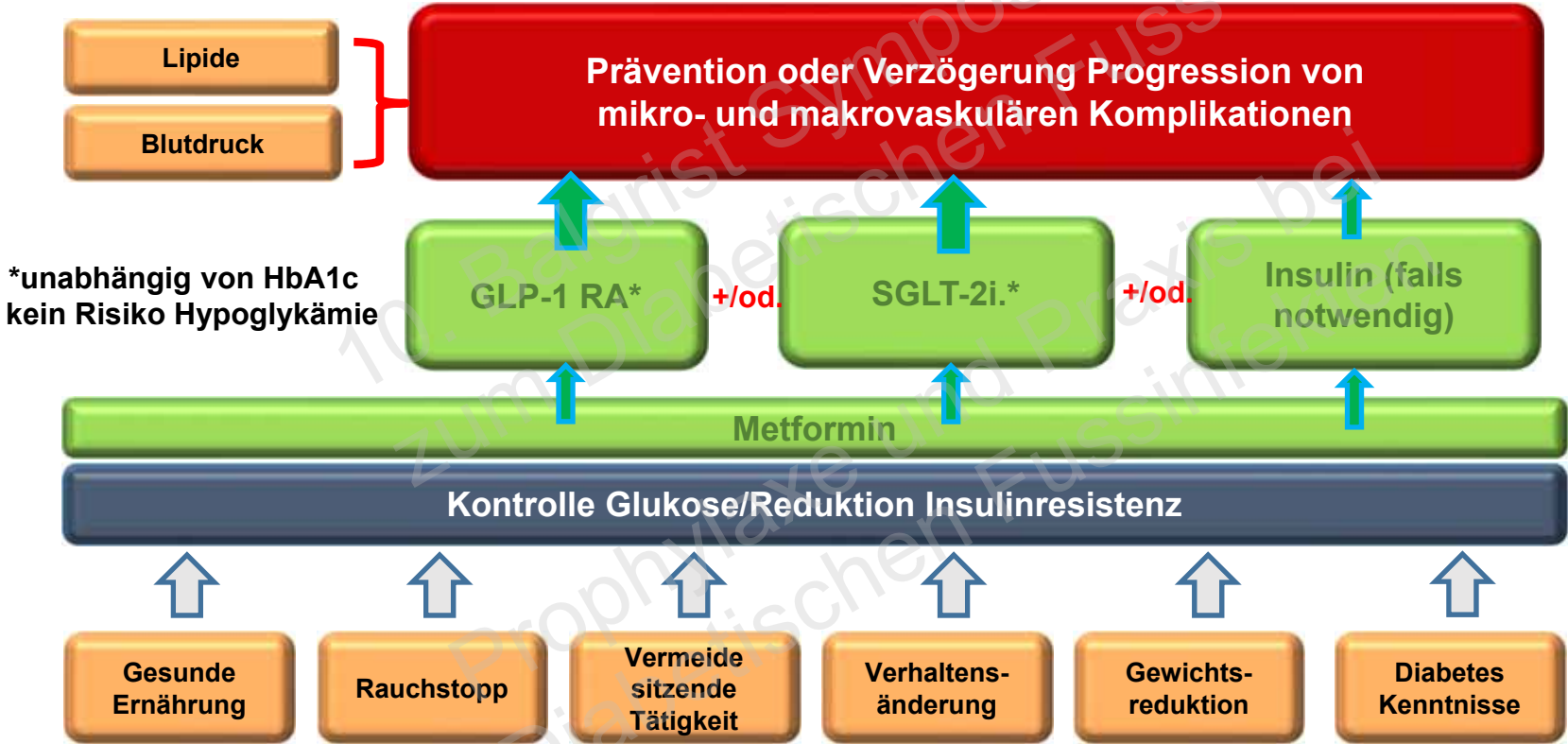
Zukunftsaussichten Diabetes



Generelle Prinzipien bei der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus



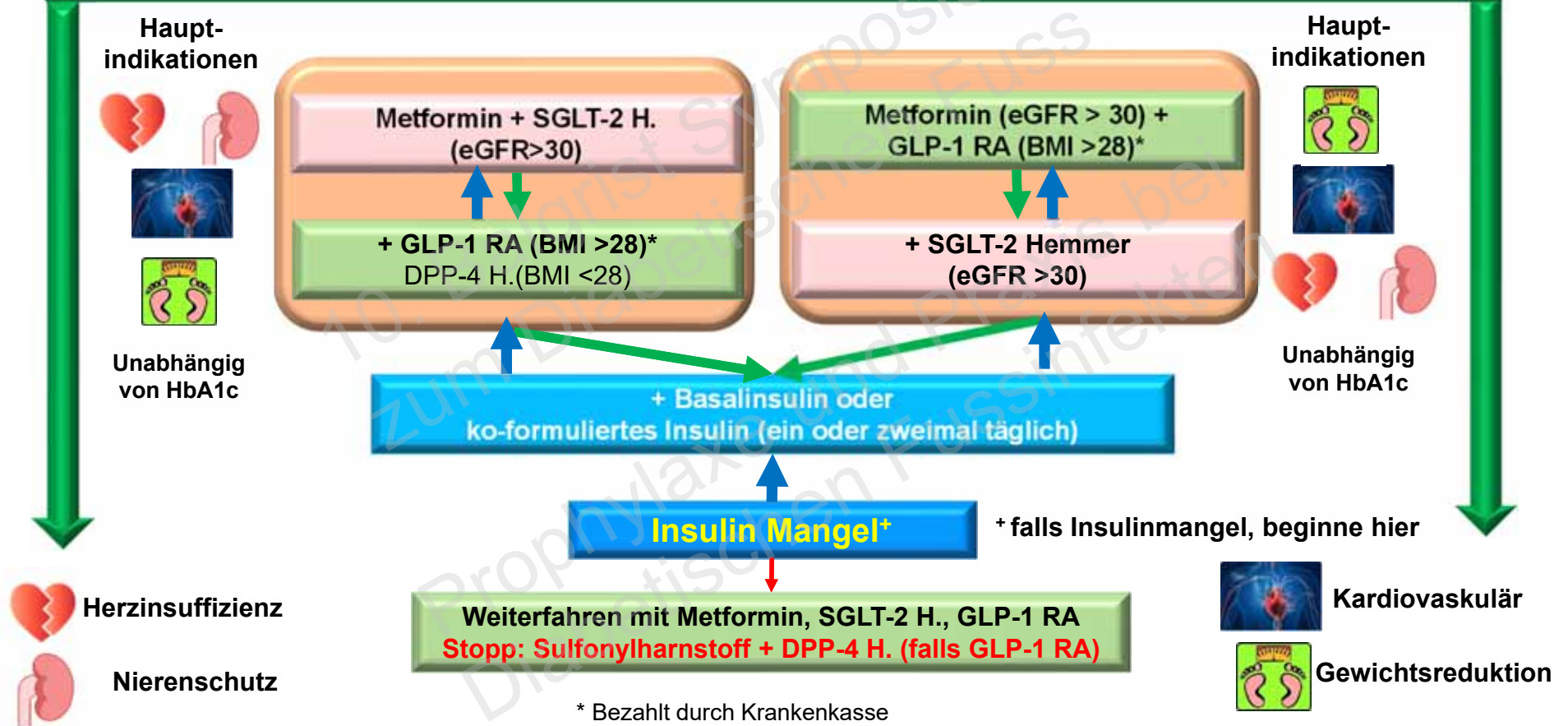
Finerenon
Keine Sulfonylharnstoffe



Swiss Med Wkly 2023;153: 40060

Schweizer Empfehlungen T2D 2023

Motivation für Änderung Lebensstil (mehr Aktivität und gesunde Ernährung) = sehr wichtig
 Multifaktorielle Therapie:
 Blutdruck Kontrolle, Senkung Lipide und Rauchstopp



HbA1c Ziele bei Typ 2 Diabetes mellitus

Medikamente ohne Hypoglykämie-Risiko
(Metformin, SGLT-2 H., GLP-1 RA, DPP-4 H.)

HbA1c: <6.5% (<65 Jahre)
HbA1c: 6.5-7.0% (65-80 Jahre)
HbA1c: <7.5-8.0% (>80 Jahres)

nicht
gefährlich

Medikamente mit Hypoglykämie-Risiko
(Insulin oder Sulfonylharnstoffe*)

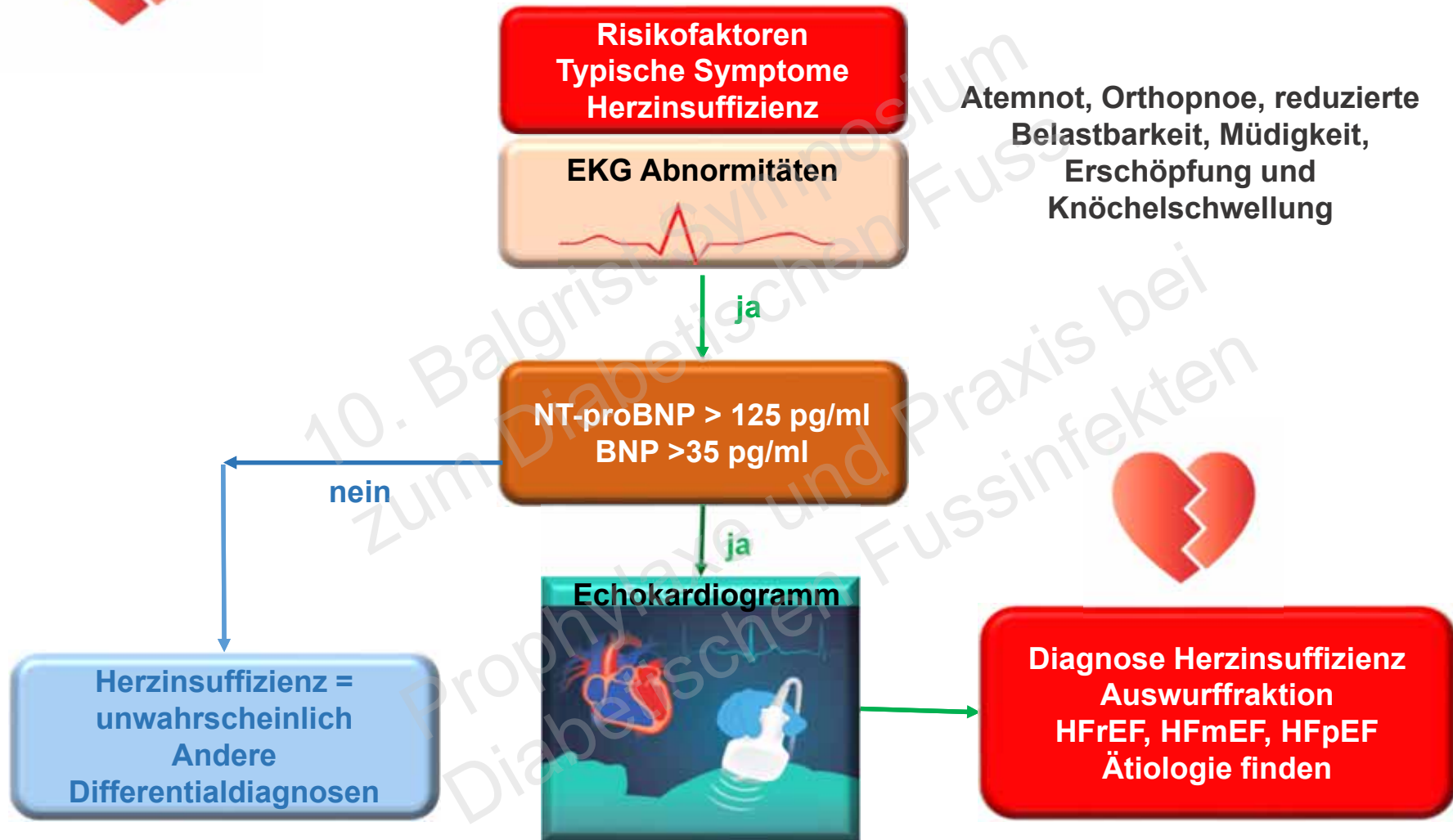
* Nicht empfohlen

HbA1c: <8.0% (alle Alter)

Swiss Med Wkly 2023;153: 40060

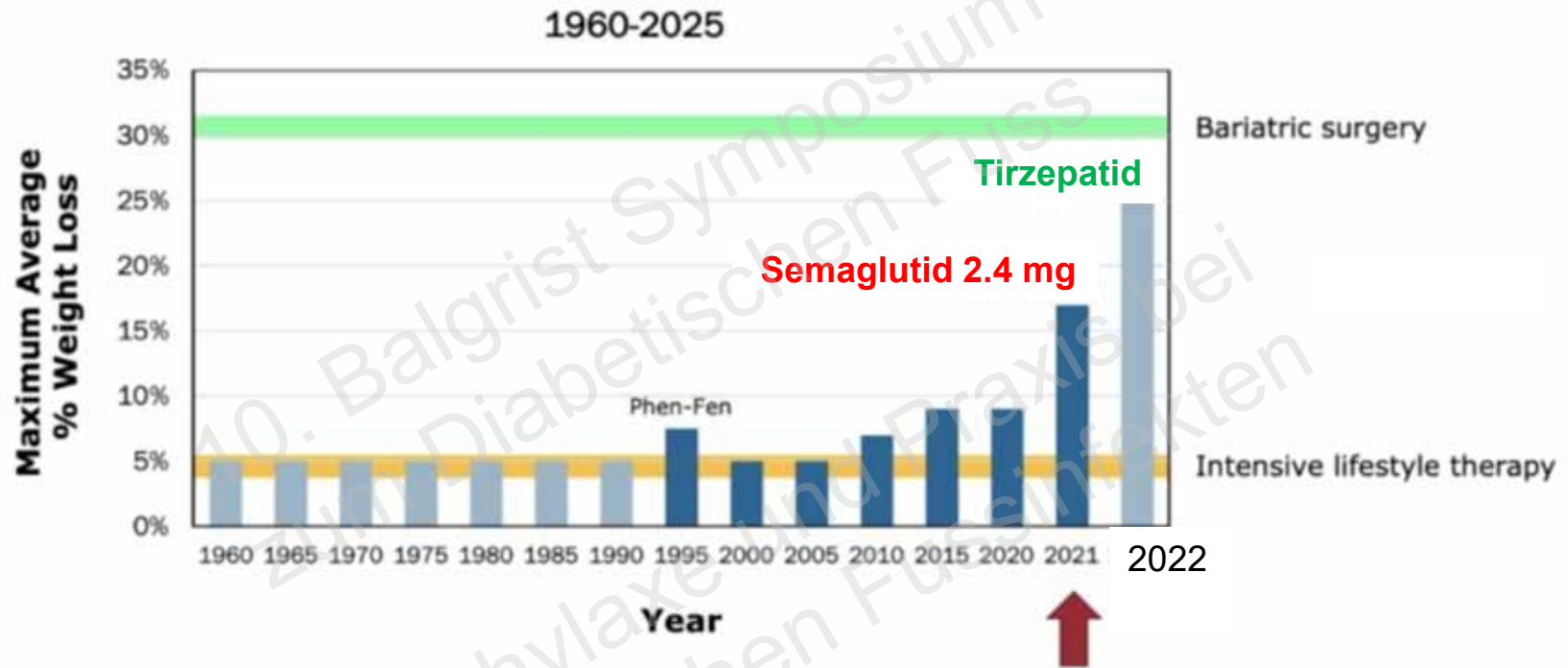


Spezifische Punkte Herzinsuffizienz



McDonagh, T.A., et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J, 2021. 42(36): 3599-3726

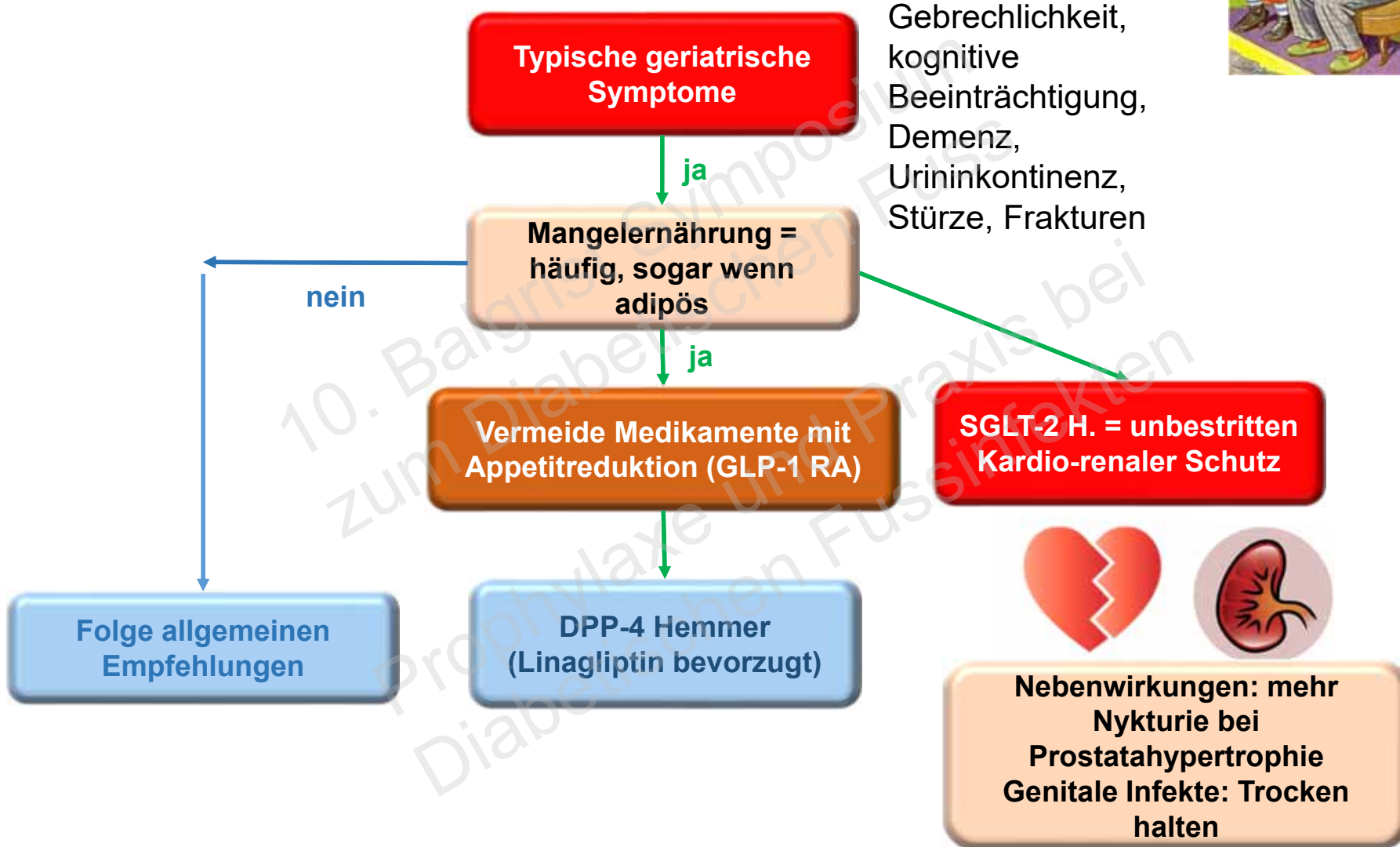
Lücke zwischen bariatrischer Chirurgie und Medikamenten schliesst sich



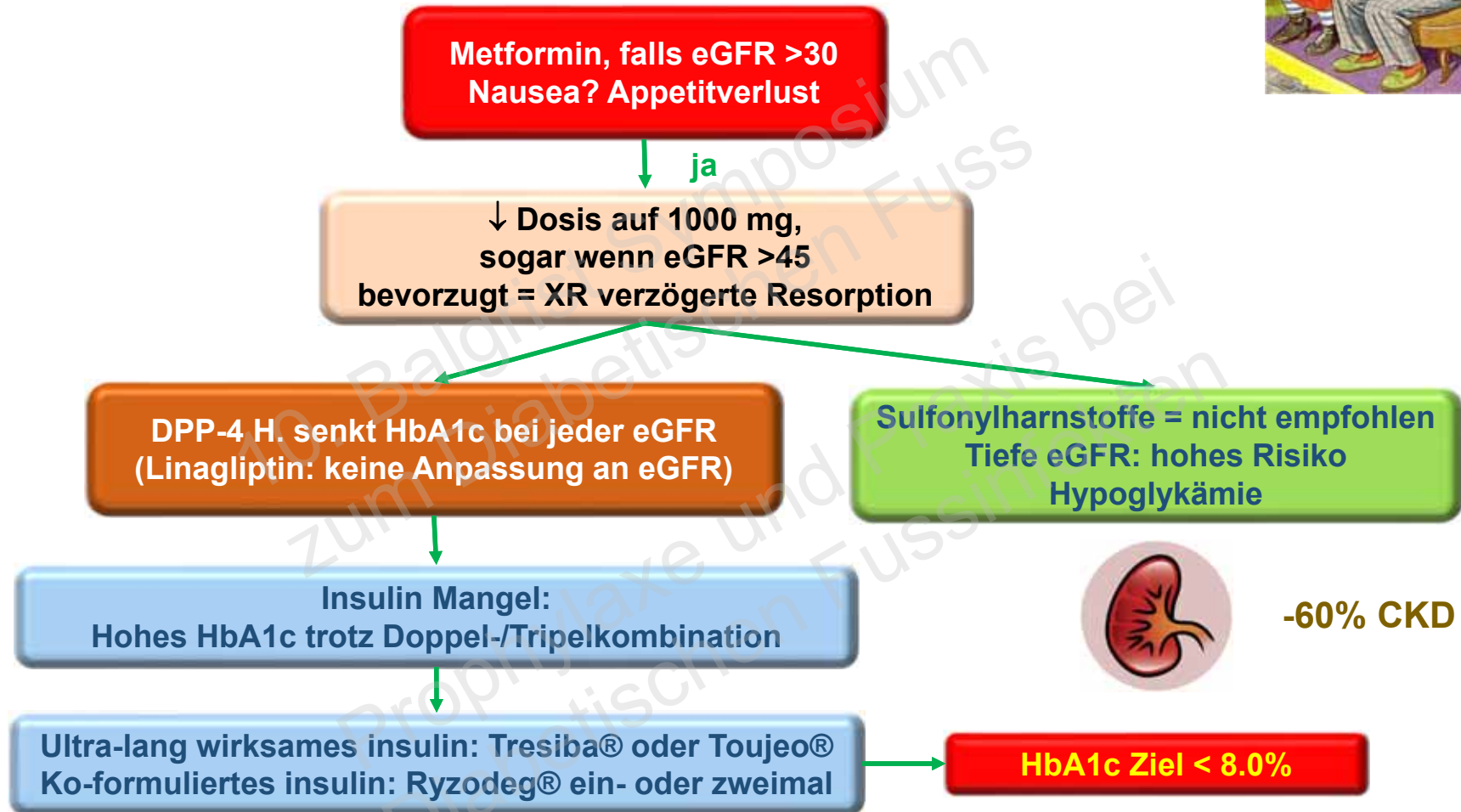
Hoch dosierte GLP-1 RA und GLP-1/GIP RA fast gleicher Gewichtsverlust wie bariatrische Chirurgie

Rubino D et al. JAMA. 2021;325(14):1414-1425
Jastreboff AM et al., New Engl J Med 2022, June 4

Spezieller Punkt: höheres Alter (>65 oder 80+ Jahre)



Spezieller Punkt: höheres Alter (>65 oder 80+ Jahre)



Swiss Med Wkly 2023;153: 40060

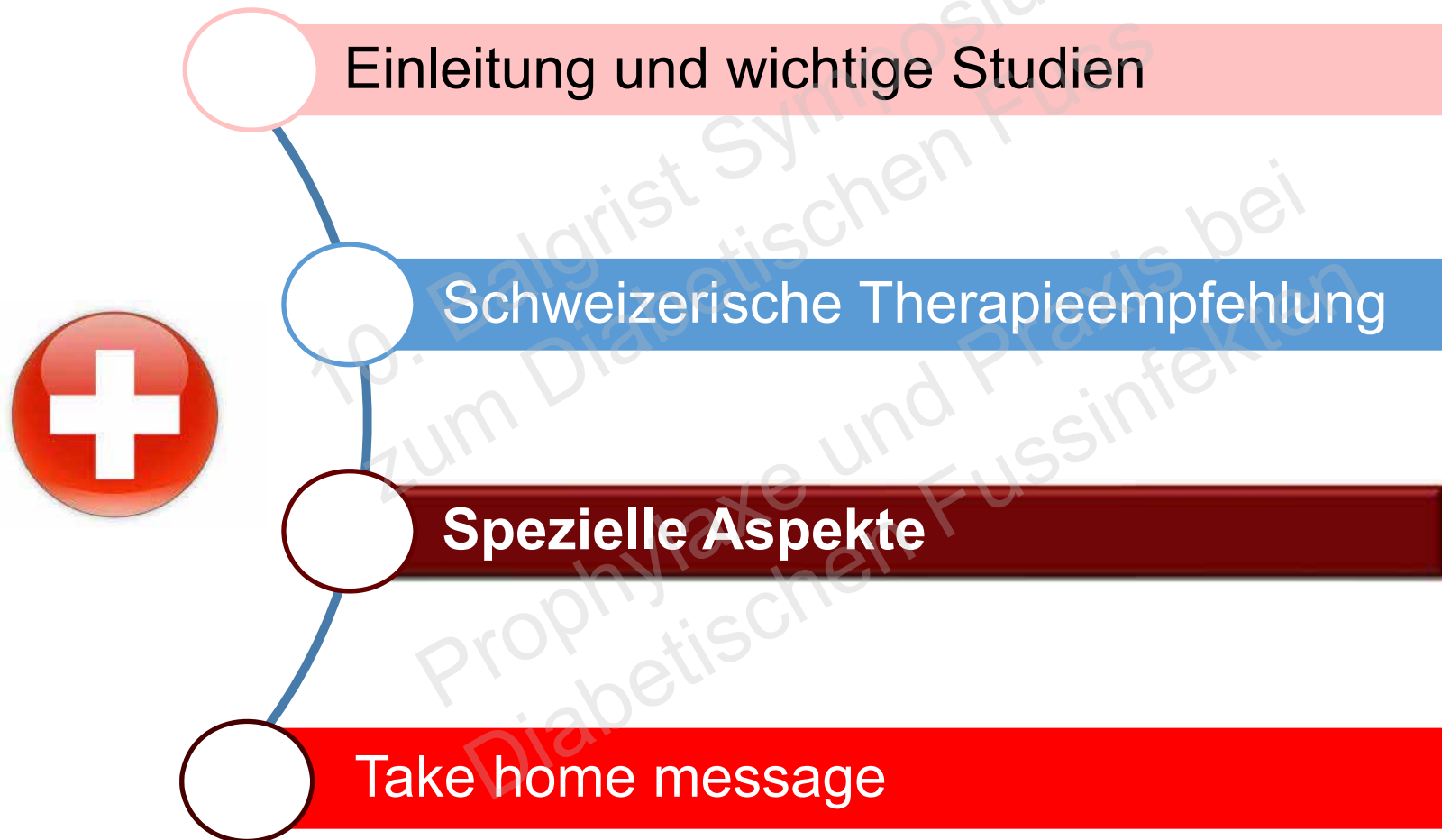


Spezielle Aspekte: Niereninsuffizienz

- eGFR < 30 ml/min: Welche Medikamente?
 - Kein Metformin
 - GLP-1 RA (falls Nebenwirkungen toleriert) bis zur Dialyse
 - Alternative: DPP-4 Hemmer (bevorzugt Linagliptin (Trajenta®), weil keine Dosisanpassung an eGFR notwendig im Gegensatz zu Sitagliptin (Januvia®))
 - SGLT-2 Hemmer, Beginn wenn eGFR >20-30 ml/min, dann weiterfahren bis Dialyse (kein blutzuckersenkender Effekt), aber kardiorenenaler Schutz
- Falls Doppelkombination GLP-1 RA + SGLT-2 Hemmer und immer noch hohes HbA1c ⇒ **Insulin Therapie (sehr häufig)**

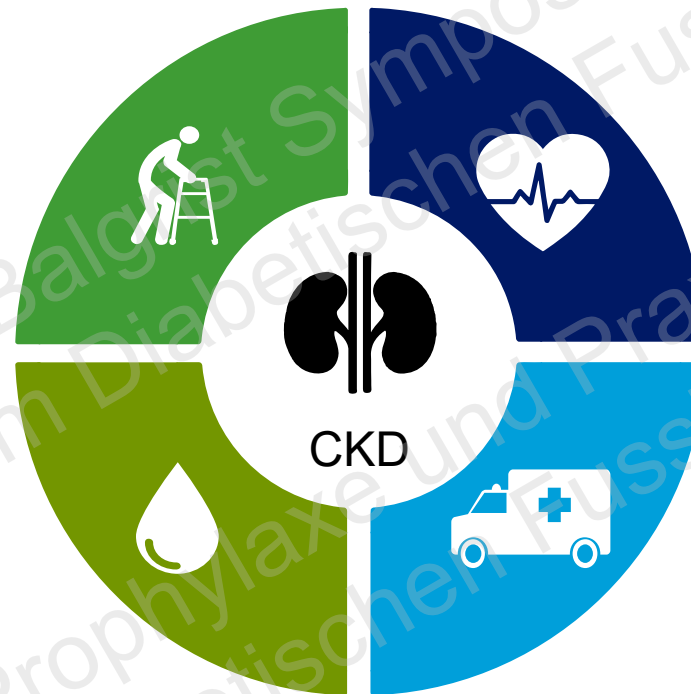


Zukunftsaussichten Diabetes



Chronische Nierenerkrankung

60% aller älteren
Patienten mit Typ 2
Diabetes¹



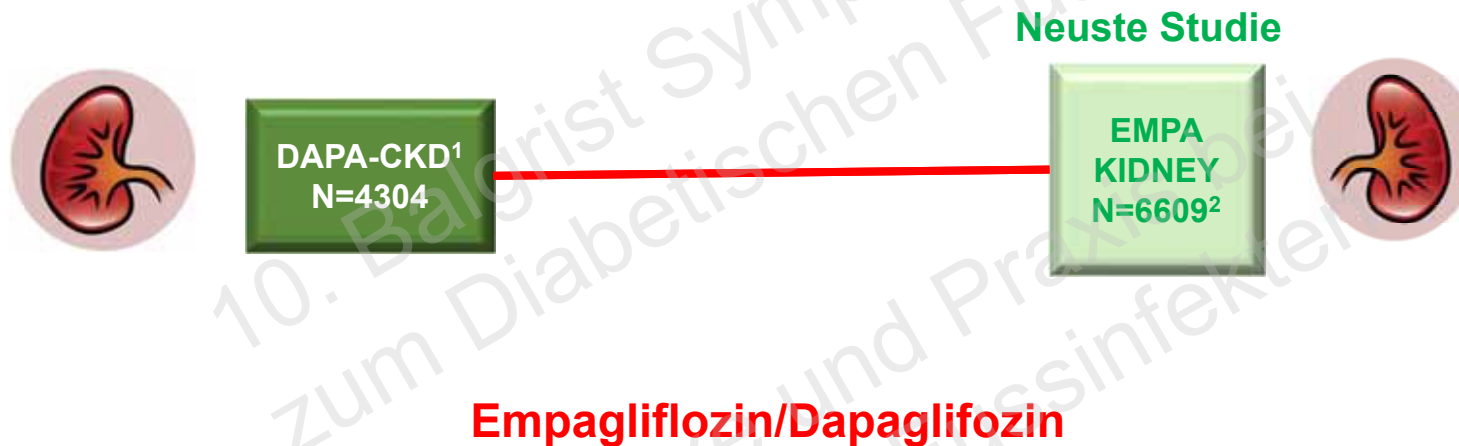
Erhöhtes Risiko für
kardiovaskuläre
Erkrankungen²

Erhöhtes Risiko
Hypoglykämien³

Erhöhtes
Mortalitätsrisiko³

1. Wu *et al.* *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000154;
2. Pálsson and Patel. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:273–80
3. Moen *et al.* *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1121–27

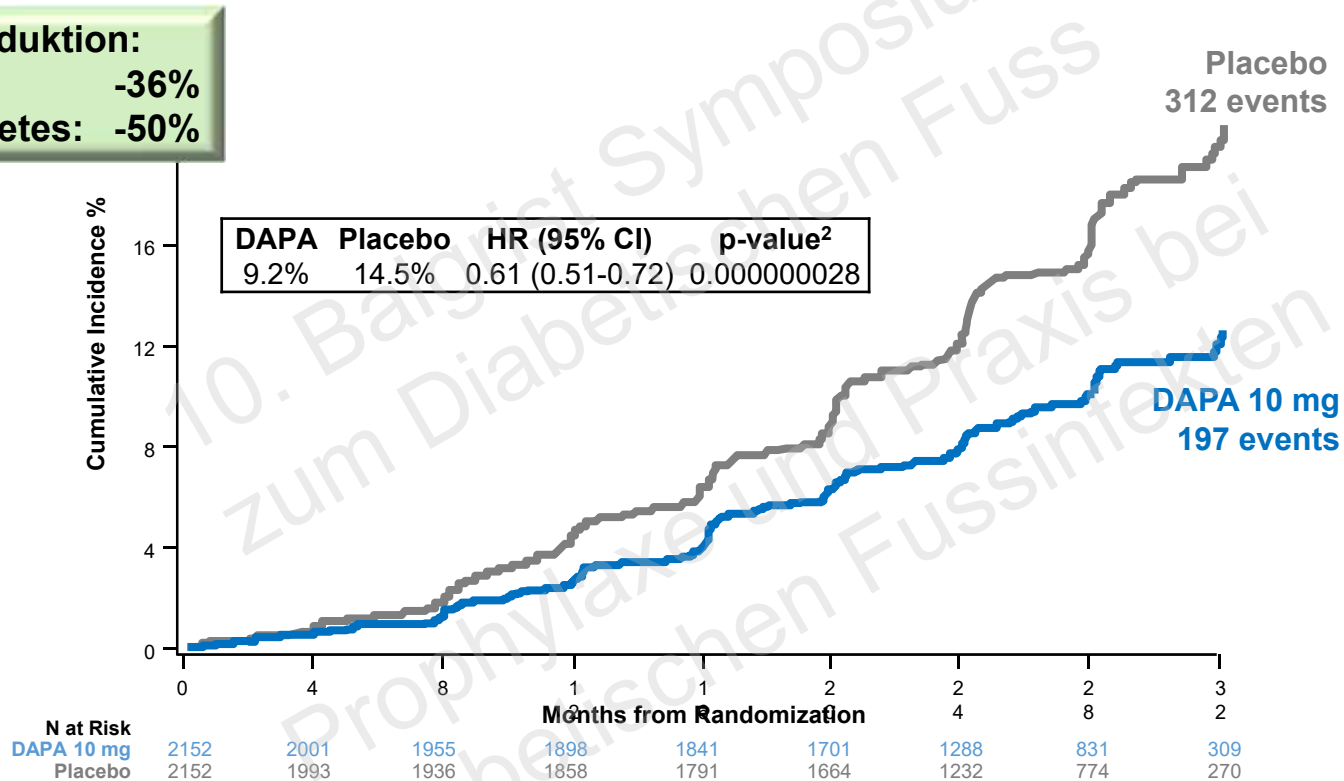
SGLT-2 Hemmer: Renale Protektion mit oder **ohne** Diabetes mellitus



1. Heerspink HJL et al. N Engl J Med 2020; 383:1436-46
2. EMPA-Kidney Collaborative Group, N Engl J Med 2023;388:117-27

DAPA-CKD: Primärer zusammengesetzter Endpunkt: ≥50% eGFR Abnahme, terminale Niereninsuffizienz, renaler oder kardiovaskulärer Tod

Risiko Reduktion:
 Diabetes: -36%
 Kein Diabetes: -50%



39% RRR

5.3% ARR

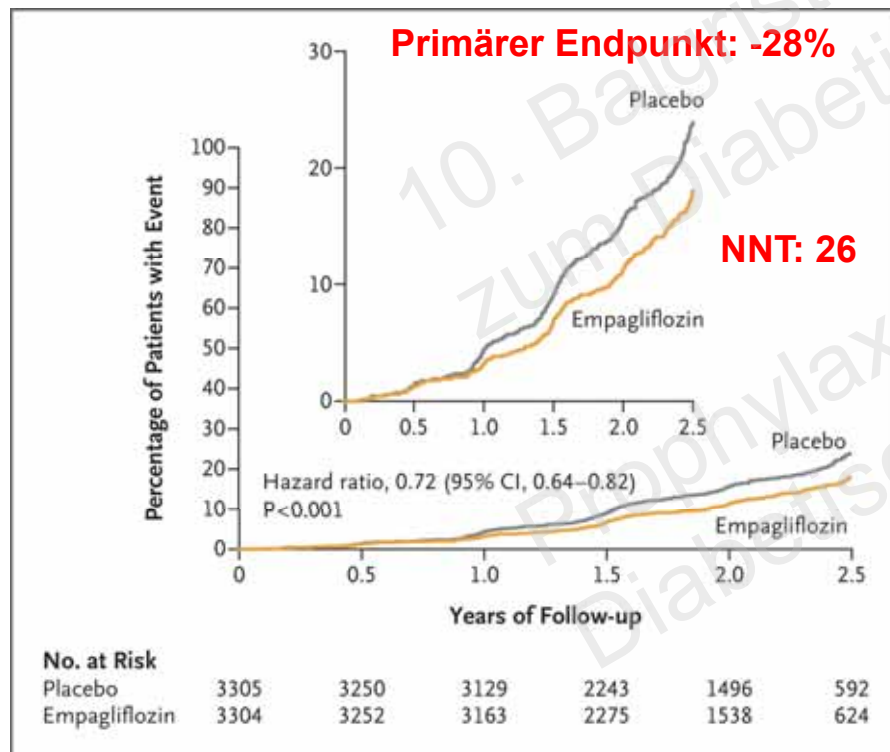
NNT=19

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

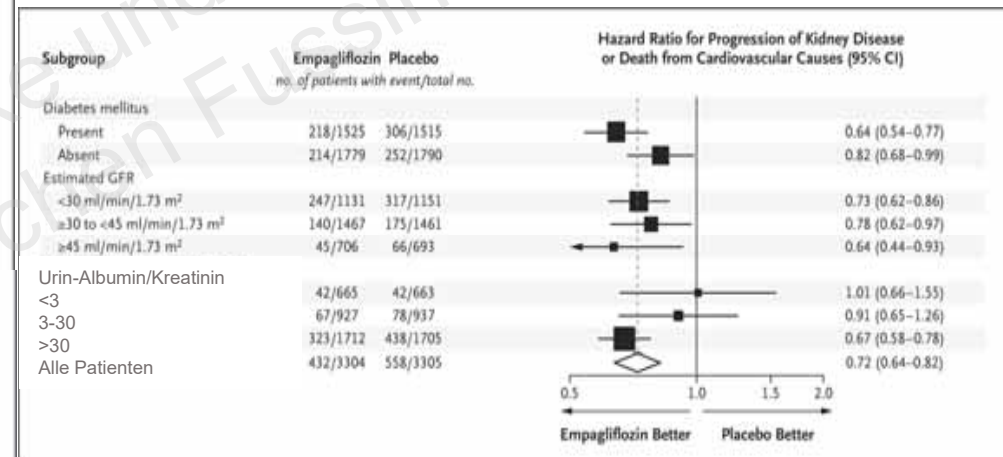
EMPA Nierenstudie



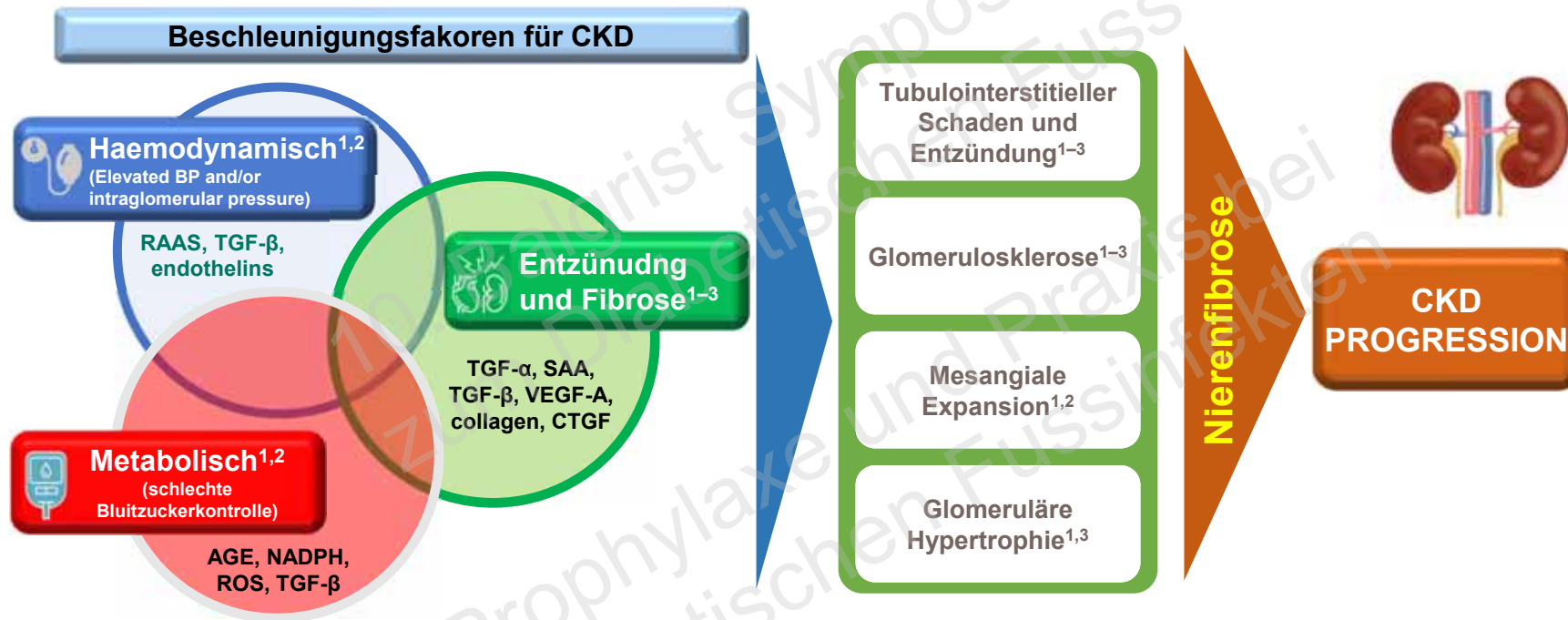
- 6609 Patienten mit und ohne Diabetes mit 2 Jahren Follow-up
- eGFR: 20-<45 ml/min oder 45-90 ml/min und ACR ≥ 20 mg/mM (Makroalbuminurie)
- Primärer Endpunkt: zusammengesetzt eGFR < 10 ml/min, Abnahme $\geq 40\%$, oder renaler oder kardiovaskulärer Tod



Signifikante Resultate unabhängig von Diabetes,
eGFR <30, 30-45 or > 45 ml/min, und falls
Urin Albumin/Kreatinin Ratio: >30 (Makroalbuminurie)



CKD Progression bei T2D durch 3 Faktoren: Metabolische, hämodynamische und inflammatorische und fibrotische Faktoren

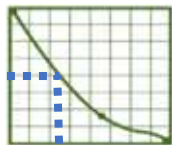


RBF, renal blood flow; HbA1c, glycated haemoglobin; CTGF, connective tissue growth factor; CKD, chronic kidney disease; NADPH; reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; SAA, serum amyloid A; T2D, type 2 diabetes; VEGF-A, vascular endothelial growth factor A

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol* 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263

Finerenon = neuer, sperriger nicht-steroidaler und selektiver Mineralokortikoid Rezeptor Antagonist ¹⁻³

| | Aldosteron Antagonisten | | Finerenon |
|---------------------------------|--|--|--|
| | Spironolacton | Eplerenon | Finerenon |
| Struktur | Flach (steroidal) | Flach (steroidal) | Sperrig (nicht-steroidal) ^{1,5} |
| Potenz am Rezeptor | Hoch ¹⁰ | Mässig ^{4,10} | Hoch ^{1,2,10} |
| Selektivität am Rezeptor | Tief ¹⁰ | Mässig ^{4,10} | Hoch ^{1,2,10} |
| ZNS Penetration | Ja | ja | Nein ³ |
| Sexuelle Nebenwirkung | Ja (Gynäkomastie) ⁴ | Weniger als Spironolacton | Nein ⁷⁻⁹ |
| Hyperkaliämie | Ja ⁴ | Ja ⁴ | Selten ⁷⁻⁹ |
| Gewebe Verteilung | Niere > Herz (mind.6-fach) ^{6,10} | Niere > Herz (mind.3-fach) ^{6,10} | Balanziert (1:1) ^{6,10} |



Halbwertszeit

Finerenon:
Kurz (~2 h)
Spironolacton:
Lang (>12 h/≥24 h)
Eplerenon
Kürzer (4-6 h)



Aktive Metaboliten

Finerenon:
Keine
Eplerenon:
Keine

Spironolacton:
Aktive Metaboliten bis zu
3 Wochen⁶

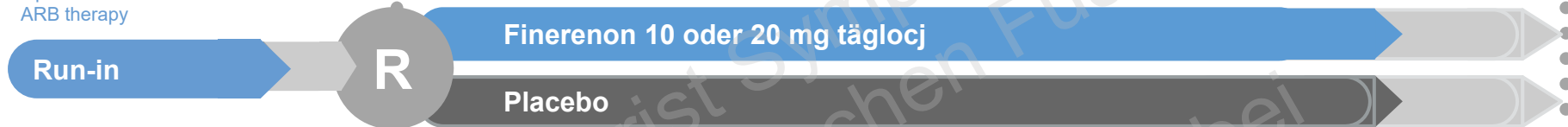
1. Bärfacker L, et al. *ChemMedChem* 2012;7:1385–1403; 2. Pitt B, et al. *Eur J Heart Fail* 2012;14:668–675; 3. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69–78; 4. Sica DA. *Heart Fail Rev* 2005;10:23–29; 5. Amazit L, et al. *J Biol Chem* 2015;290:21876–21889; 6. Kolkhof P, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:417–424; 7. Pitt B, et al. *Eur Heart J* 2013;34:2453–2463; 8. Bakris GL, et al. *JAMA* 2015;314:884–894; 9. Filippatos G, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2105–2114; 10. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:271-305

FIDELITY = Metanalyse von FIDELIO-DKD¹ und FIGARO-DKD²

4–16 weeks
Optimization of ACEi or ARB therapy

• 13,171 Patienten randomisiert

3 Jahre medianer Follow-up



Einschlusskriterien

- ✓ T2D
- ✓ Chronische Nierenerkrankung
- ✓ RAS Antagonist
- ✓ Serum [K⁺] ≤4.8 mmol
- ✗ Symptomatische HFrEF

| GFR (ml/min/1.73 m ²) | UACR (mg/mmol) | | |
|-----------------------------------|----------------|--------|----------|
| | 0-3 | 3-29.9 | ≥30-≤500 |
| >90 | Orange | Yellow | Orange |
| 60-89 | Orange | Yellow | Orange |
| 45-59 | Yellow | Orange | Red |
| 30-44 | Orange | Red | Red |
| 15-29 | Red | Red | Red |

Endpunkte

Kardiovask. Endpunkt

Zeit bis kardiovask. Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hosp. HI



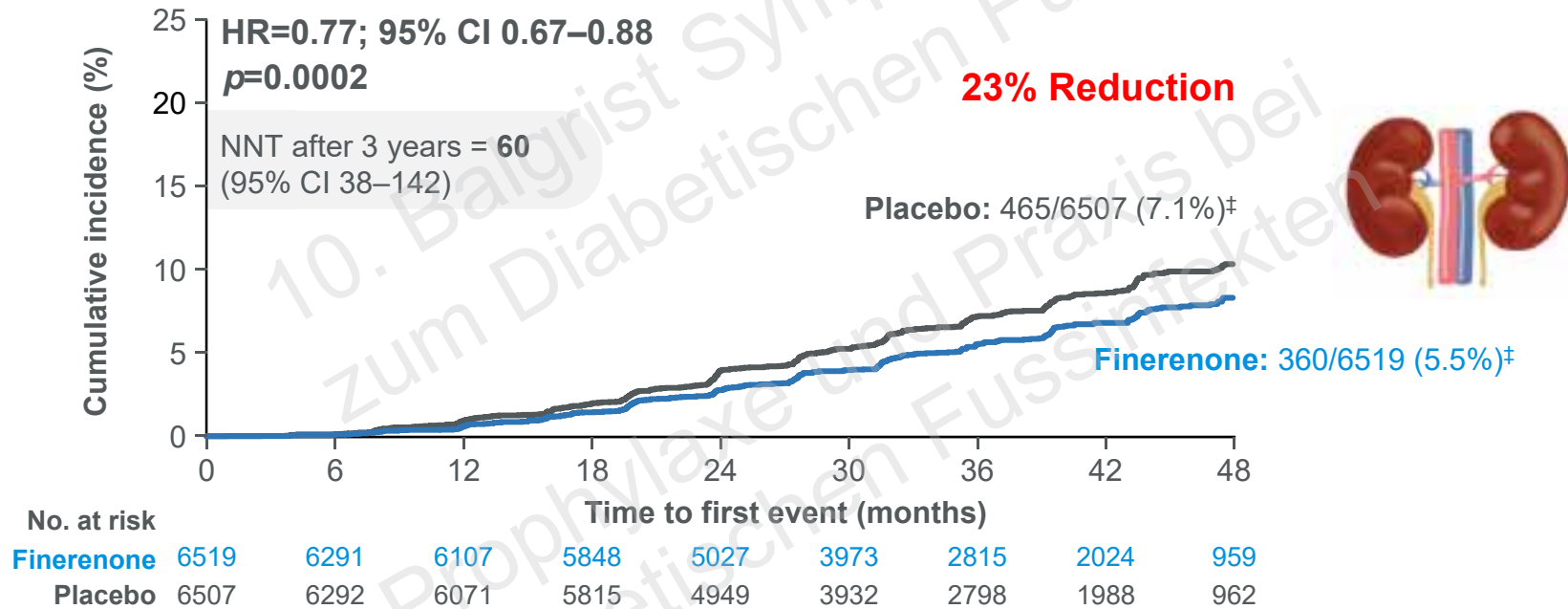
57% eGFR komb. Nierenendpunkt

Zeit bis Nierenversagen, 57% Abfall eGFR oder renaler Tod

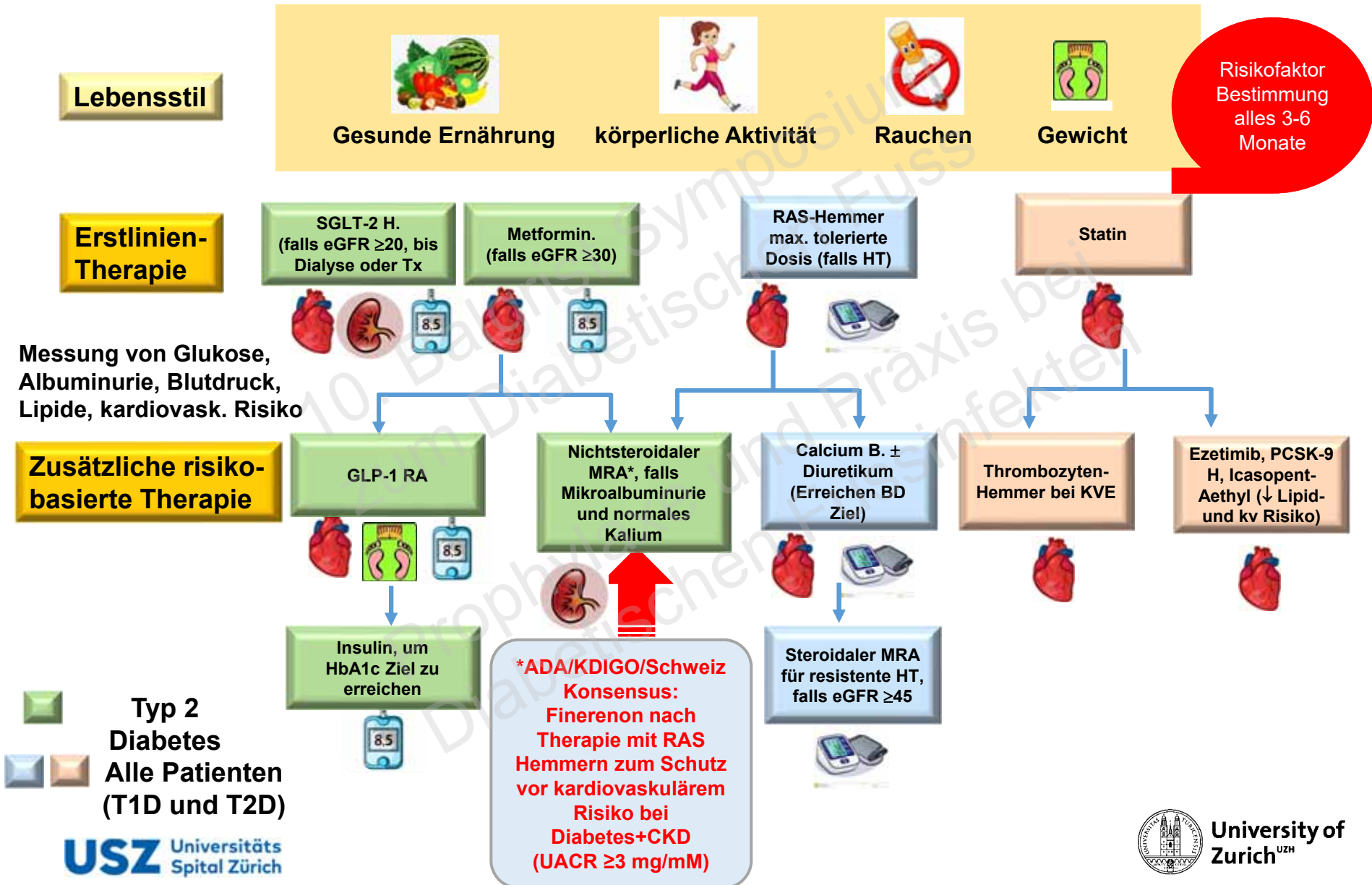


Finerenon signifikante Reduktion Risiko kombinierter Nierenendpunkt ($\geq 57\%$ eGFR) um 23%

Time to kidney failure,* sustained $\geq 57\%$ decrease in eGFR from baseline, or renal death#



Holistischer Ansatz für chronische Nierenerkrankung (KDIGO/ADA)



Prävalenz von Herzinsuffizienz bei Typ 2 Diabetes



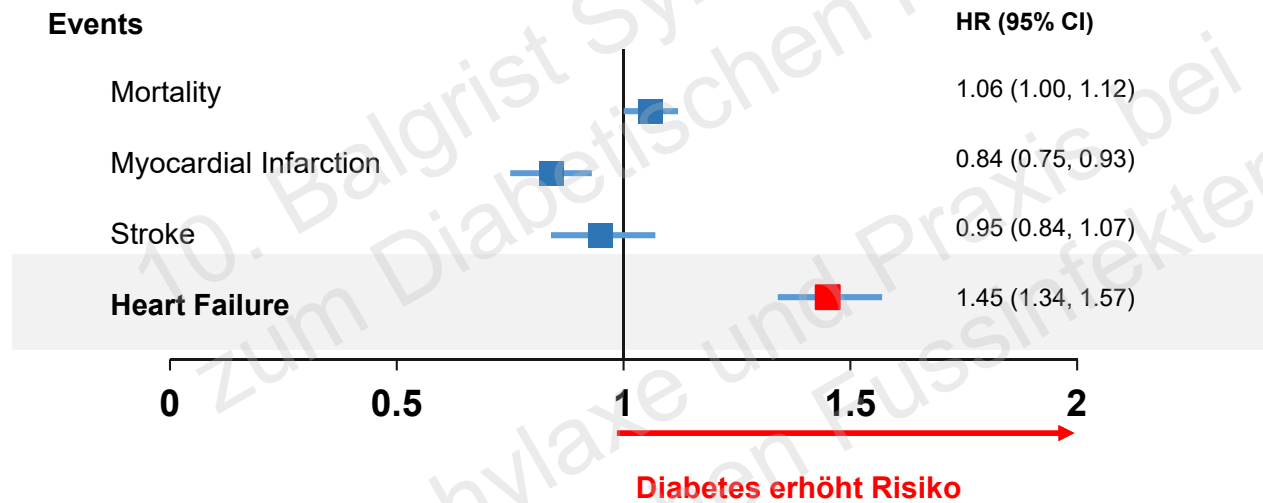
- 605 Patienten mit Typ 2 Diabetes > 60 Jahre ohne diagnostizierte Herzinsuffizienz
- Symptome, Zeichen, Echokardiografie
- Diagnose mit ESC Kriterien für Herzinsuffizienz



Boonman-de-Winter, Diabetologia 2012; 55: 2154

45% ↑ Risiko Herzinsuffizienz bei Typ 2 Diabetes auch nach Kontrolle aller Risikofaktoren

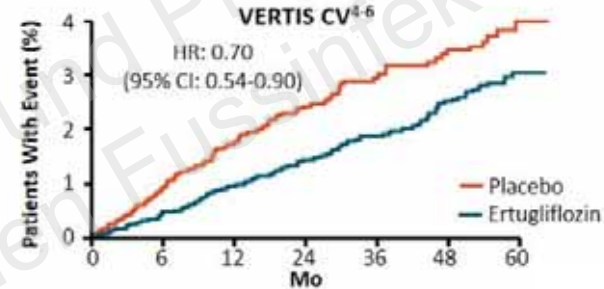
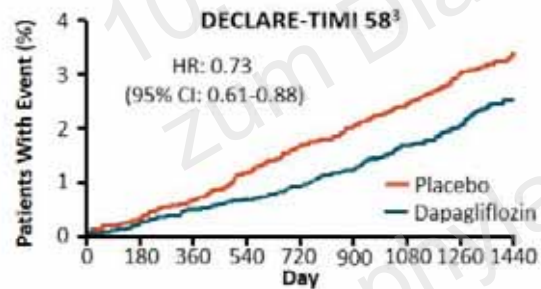
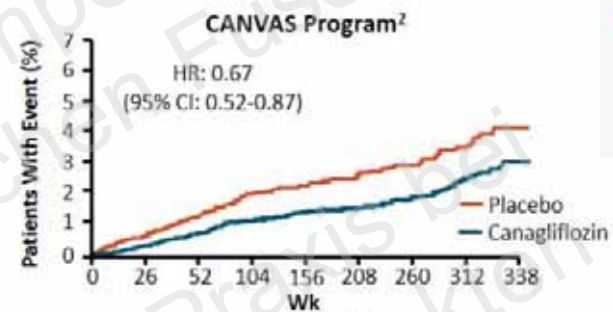
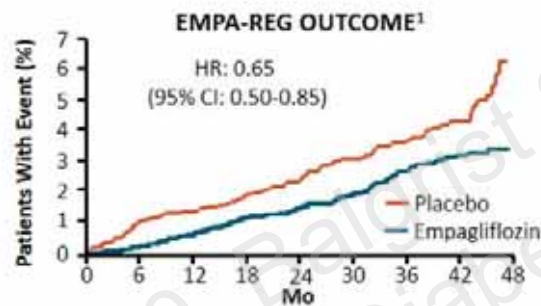
Risiko Morbidität und Mortalität nach Kontrolle aller Risikofaktoren bei Typ 2 Diabetes (n=271'174) vs. Allgemeinbevölkerung (n=1'355'870)



- Folgende Risikofaktoren nicht vorhanden oder kontrolliert gemäss Richtlinien
- **Systolischer und diastolischer Blutdruck, LDL-Cholesterol, Albuminurie und Rauchen**

Rawshani A, et al. *Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*. 2018;379:633-644.

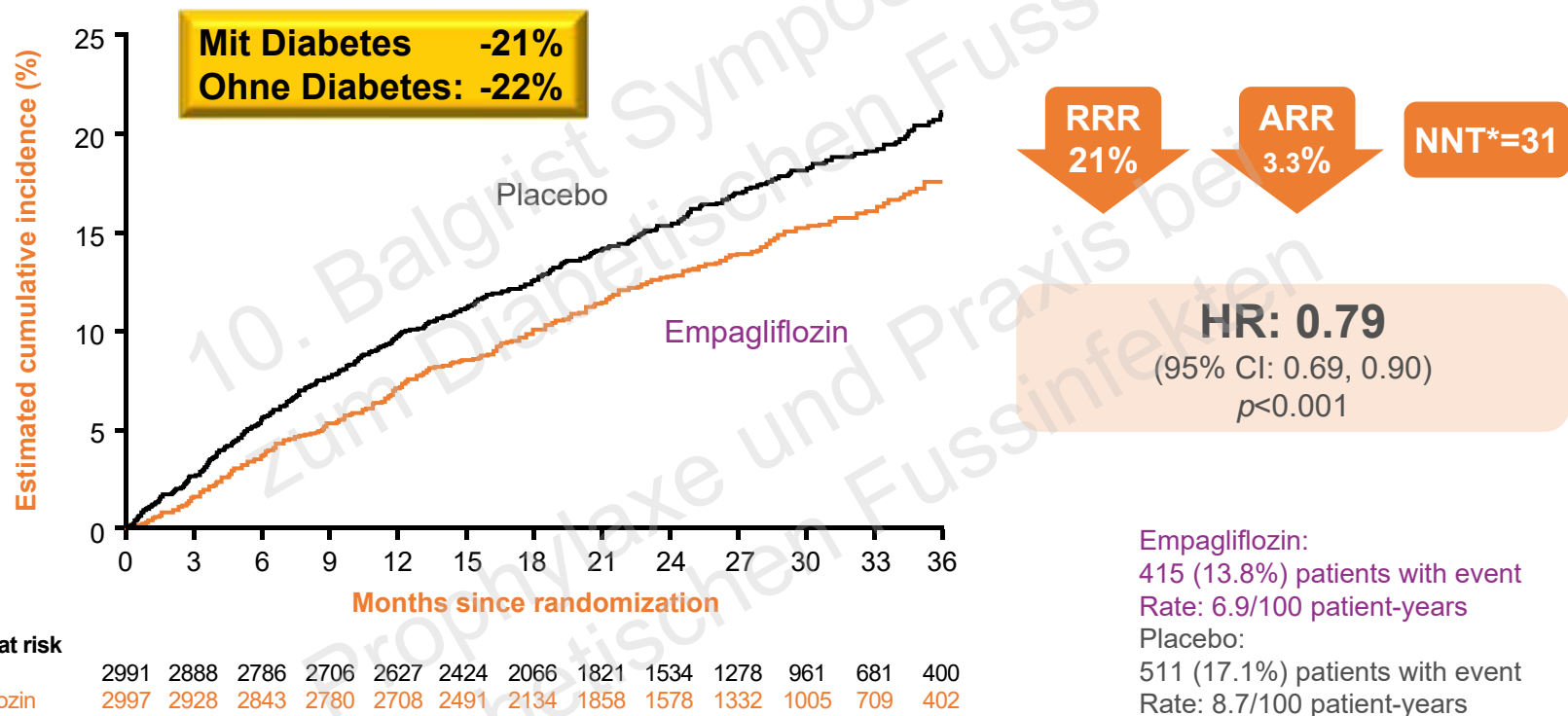
SGLT-2 Hemmer mit Herzinsuffizienz mit **reduzierter** Auswurfraction (HF_rEF)



1. Zinman, NEJM 2015;373:2117
2. Nea, NEJM 2017;377:644
3. Wiviott, NEJM 2019; 380: 377
4. Cannon, Am Heart J. 2018;206:11
5. Cannon, NEJM 2020; 383: 14425-35
6. Cosentino, Circulation 2020;

Erhaltene Auswurffraktion >40%

Empagliflozin 21% Risiko Reduktion kombinierter primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz)

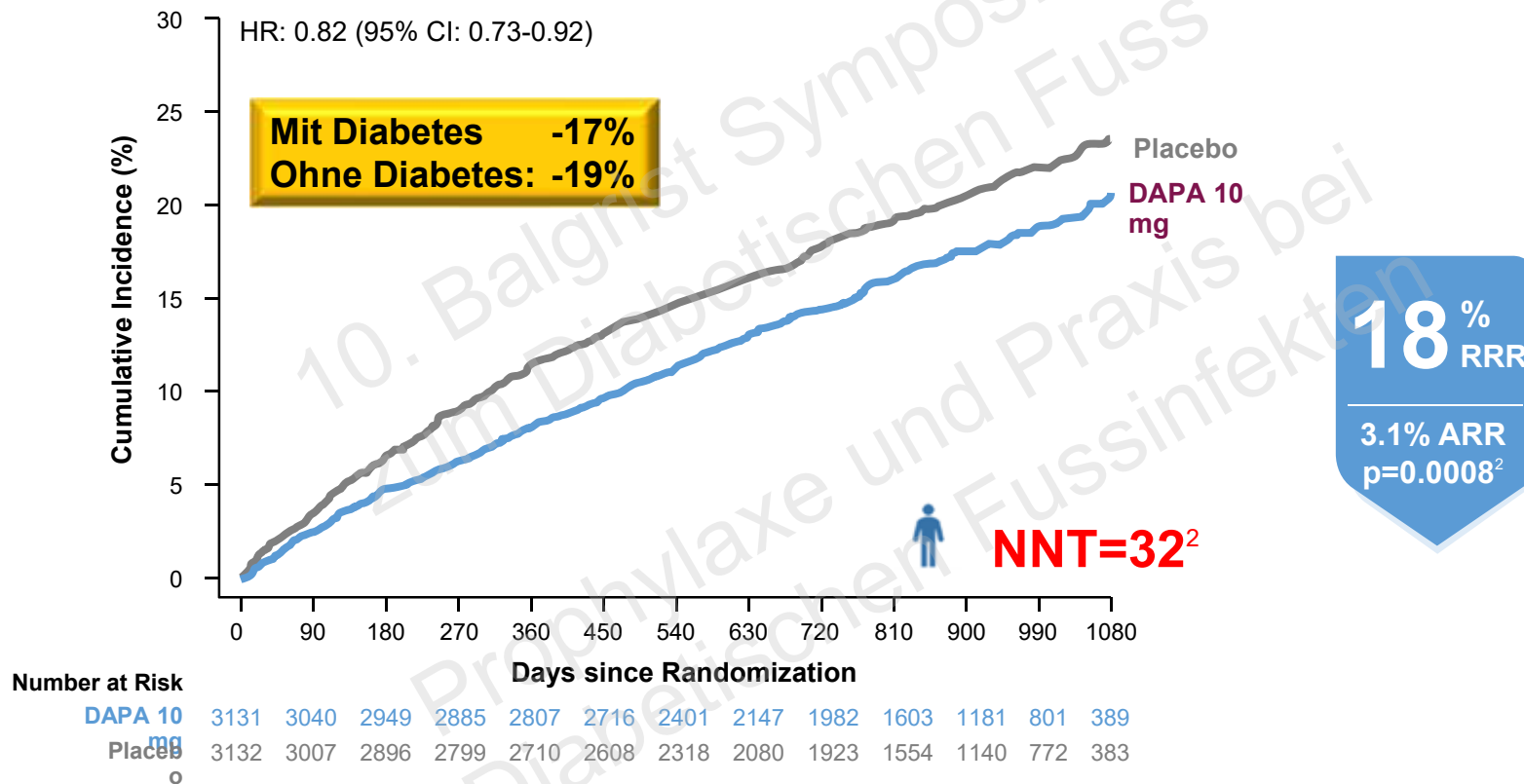


*During a median trial period of 26 months. ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HHF, hospitalization for heart failure; HR, hazard ratio; NNT, number needed to treat; RRR, relative risk reduction.

Anker S et al. *N Engl J Med.* 2021 Aug 27.
doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

Erhaltene Auswurffraktion >40%

DELIVER Studie: 18% Risikoreduktion kardiovask. Tod oder Verschlechterung Herzinsuffizienz (Hospitalisation oder Notfallkonsultation)¹



1. Solomon SD et al.. *N Engl J Med.* 2023;387:1089-98

2. Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain.

Therapie Herzinsuffizienz

| HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
|-----------------|-------------|-----------------|
| LVEF \leq 40% | LVEF 41-49% | LVEF \geq 50% |

- ACE-H/ARNI
- Beta-Blocker
- Mineralokortikoid RA
- Dapa-/Empagliflozin
- Schleifendiuretika (Flüssigkeitsretention)
Klasse I

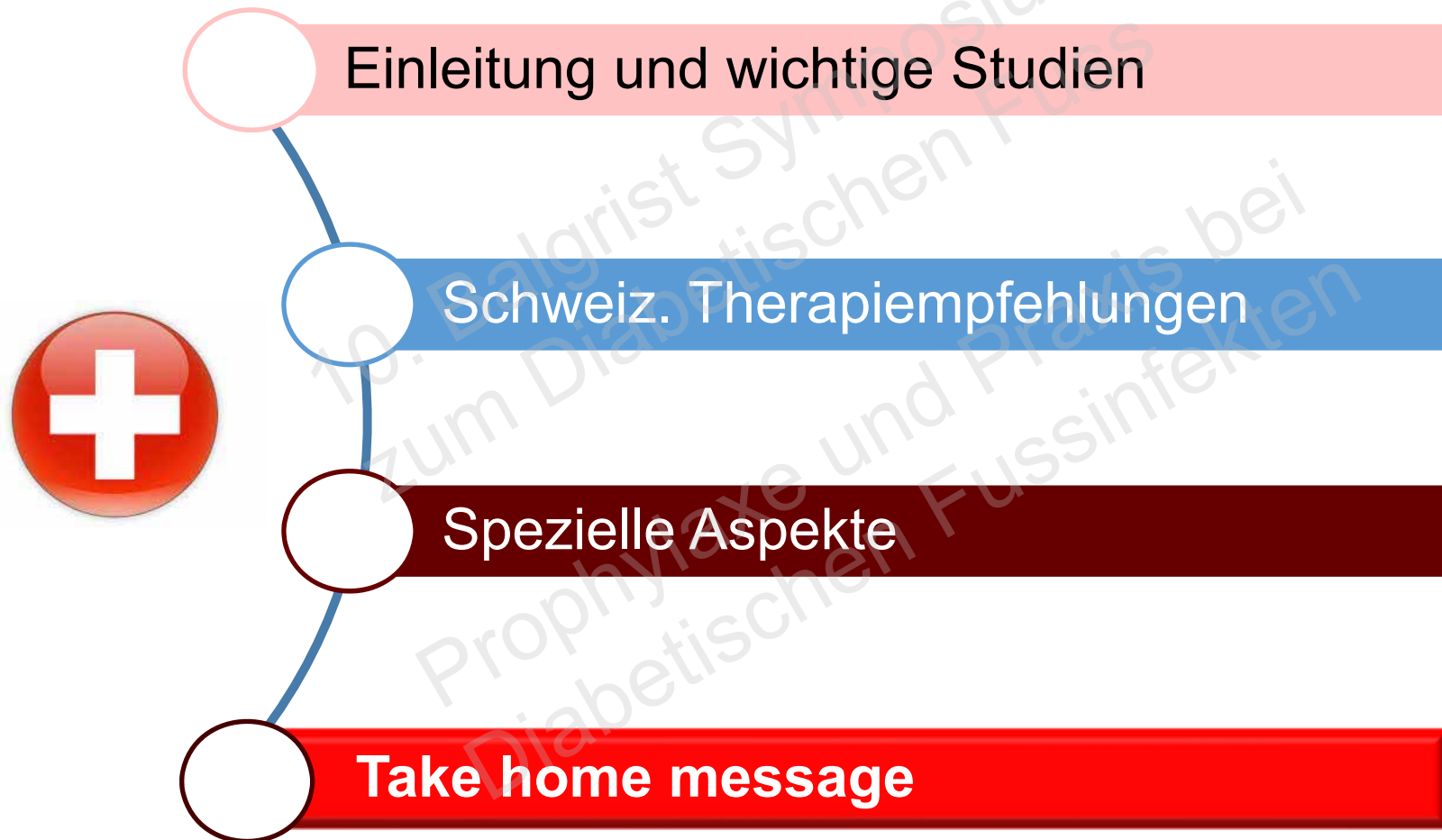
- Schleifendiuretika (Flüssigkeitsretention)
- Dapa-/Empagliflozin
Klasse I

- ACE-H/ARNI
- Beta-Blocker
- Mineralokortikoid RA
Klasse IIb

- Schleifendiuretika (Flüssigkeitsretention)
- Dapa-/Empagliflozin
- Therapie Ätiologie CV und nicht CV Komorbidität
Klasse I

European Heart Journal 2023; 44:3627-39
European Heart Journal 2021; 42: 3599-3726

Zukunftsaussichten Diabetes



Komorbidiäten bei Typ 2 Diabetes

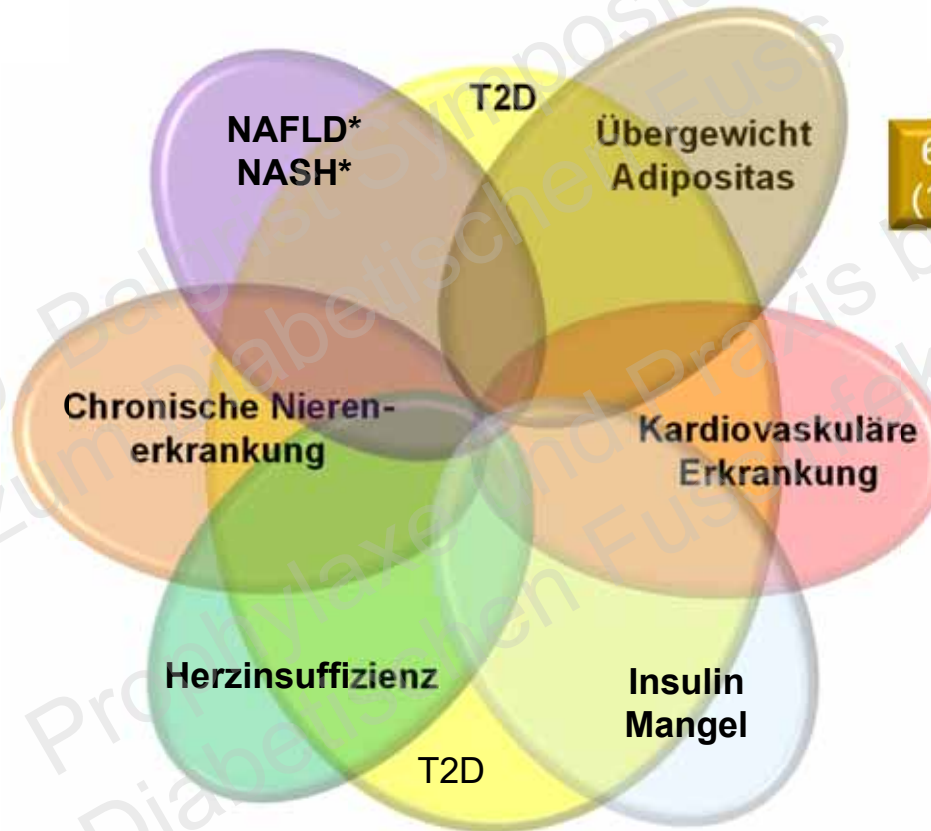
**Forschungsarbeit
(GLP-1/GIP/Glucagon RA)**

6.4% Schweizer Bevölkerung
mit Typ 2 Diabetes (T2D)

50-70% Nicht-
alkoholische Fettleber
30-40% Nicht-
alkoholische Steato-
Hepatitis

25% Typ 2 Diabetes mit
chron. Nierenerkrankung

25% Patienten mit T2D
haben Herzinsuffizienz



60-90% T2D mit Adipositas
(11% Allgemeinbevölkerung)

25-50% Patienten mit
T2D kardio-
vaskuläre Erkrankung

25% Patienten mit T2D
haben Insulinmangel

Swiss Med Wkly 2023;153: 40060

HbA1c Ziele bei Typ 2 Diabetes mellitus

Medikamente ohne Hypoglykämie-Risiko
(Metformin, SGLT-2 H., GLP-1 RA, DPP-4 H.)

HbA1c: <6.5% (<65 Jahre)
HbA1c: 6.5-7.0% (65-80 Jahre)
HbA1c: <7.5-8.0% (>80 Jahres)

nicht
gefährlich

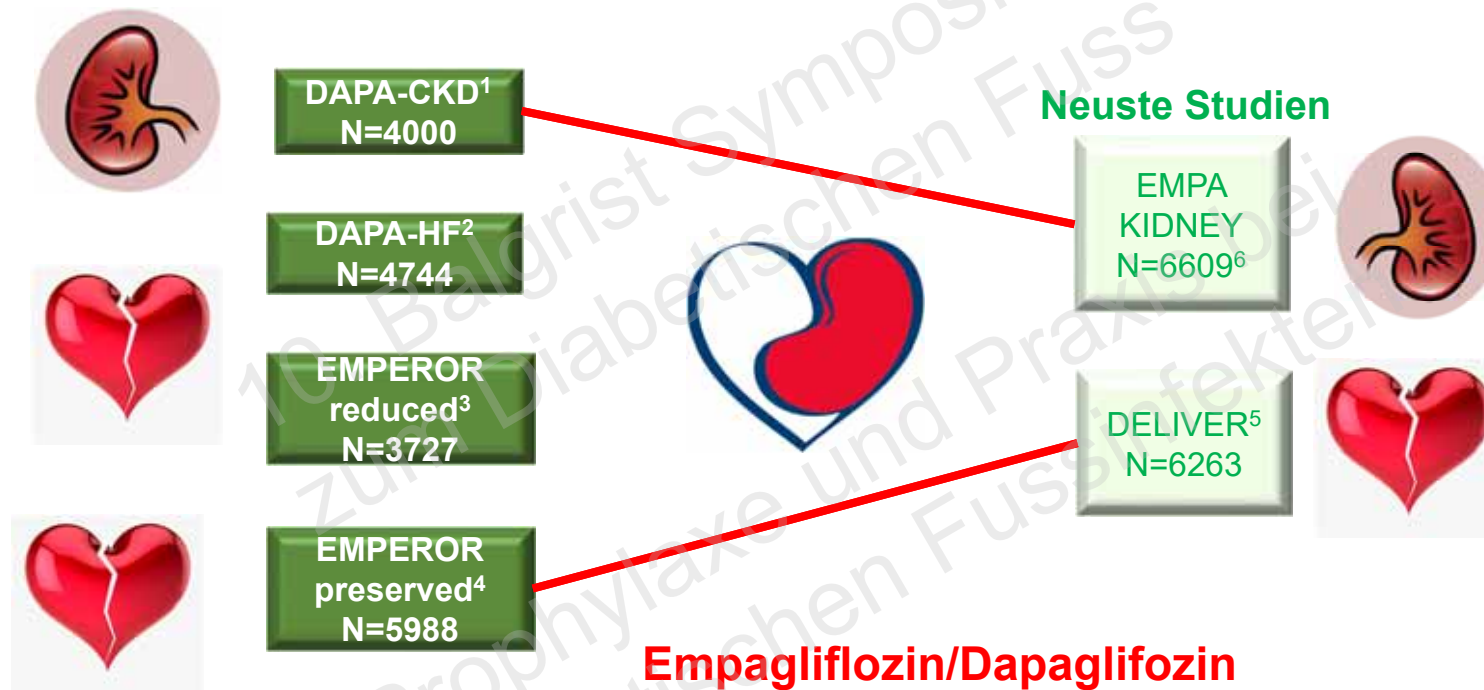
Medikamente mit Hypoglykämie-Risiko
(Insulin oder Sulfonylharnstoffe*)

* Nicht empfohlen

HbA1c: <8.0% (alle Alter)

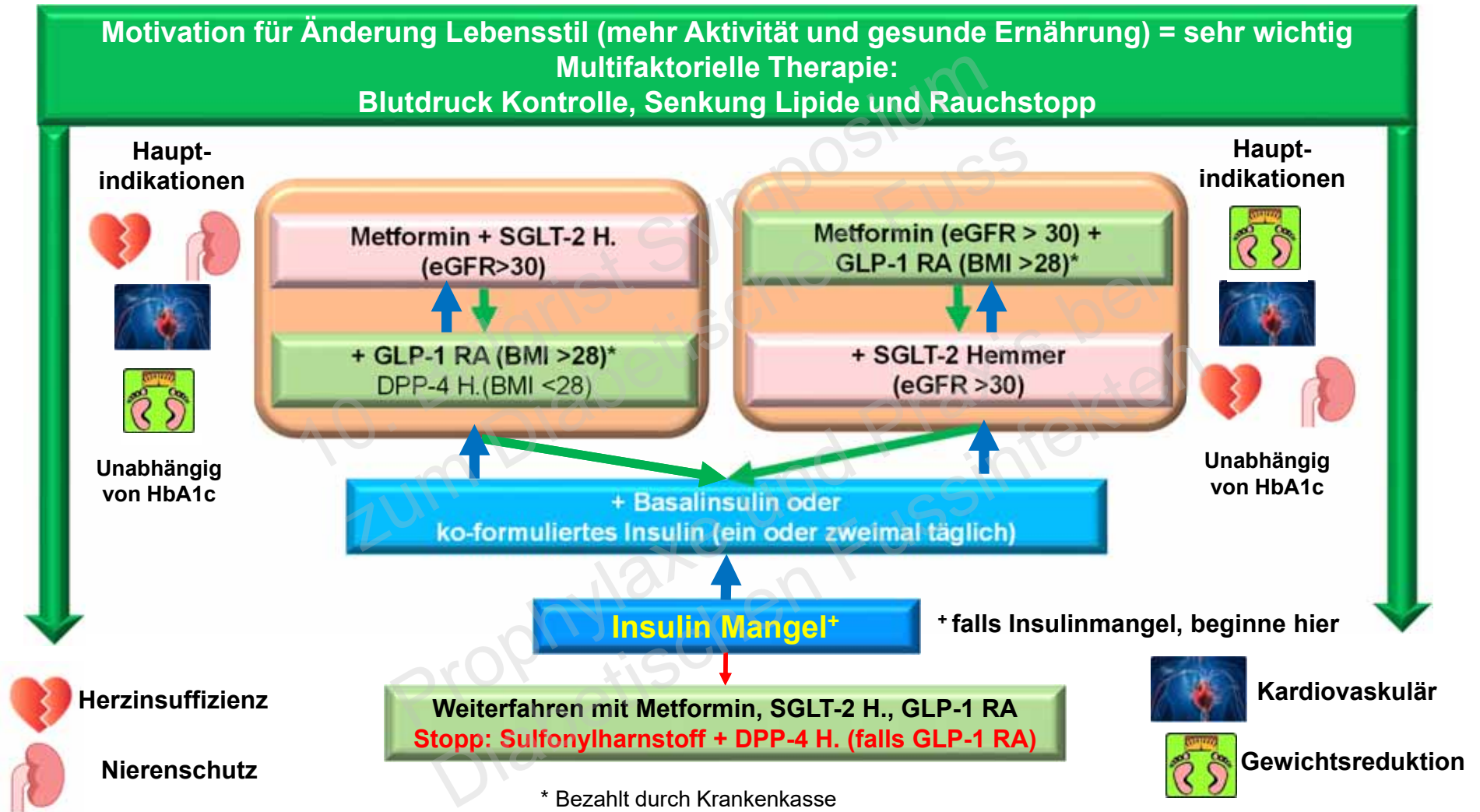
Swiss Med Wkly 2023;153: 40060

SGLT-2 Hemmer: Kardiorenenaler Schutz mit und ohne Diabetes mellitus (>30'000 Patienten)



1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383(15):1436–1446
2. McMurray JJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008
3. Packer M *et al.* *N Engl J Med.* 2020;383:1413
4. Anker S et al. *N Engl J Med.* 2021 385:1451-1461
5. Solomon SD et al. *N Engl J Med* 2022; August 27, 2022 DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
6. EMPA-Kidney Collaborative Group, *N Engl J Med* 2023;388:117-27

Schweizer Empfehlungen T2D 2023



Swiss Med Wkly 2023;153: 40060

Neue Indikationen ohne Diabetes



- Chronische Nierenerkrankung: SGLT-2 Hemmer (Dapagliflozin und Empagliflozin)



- Herzinsuffizienz (alle Formen): SGLT-2 Hemmer (Empagliflozin und Dapagliflozin)

SGLT-2 Hemmer = einzige Therapie für HFpEF



- Chronische Nierenerkrankung : Finerenon (Kerendia®) zugelassen für Diabetes, Studien ohne Diabetes (FIND-CKD) und für Herzinsuffizienz (FINARTS) folgt

Swiss Med Wkly 2023;153: 40060

Zukunft Diabetologie



- Verbesserung HbA1c durch neue Antidiabetika
- Verzögerung oder Vermeidung von Folgekomplikationen
- Neue Medikamente sind kardio-renal protektiv
- Verursachen keine Hypoglykämien (keine Angst der Patienten und führen zu Gewichtsabnahme)
- Dies führt zu einer verbesserten Insulinsensitivität und kein oder weniger Insulin und verbessert die Leberverfettung