



Kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Typ-II-Diabetiker

Carsten Tschöpe

Kardiologie, Campus Virchow Klinikum

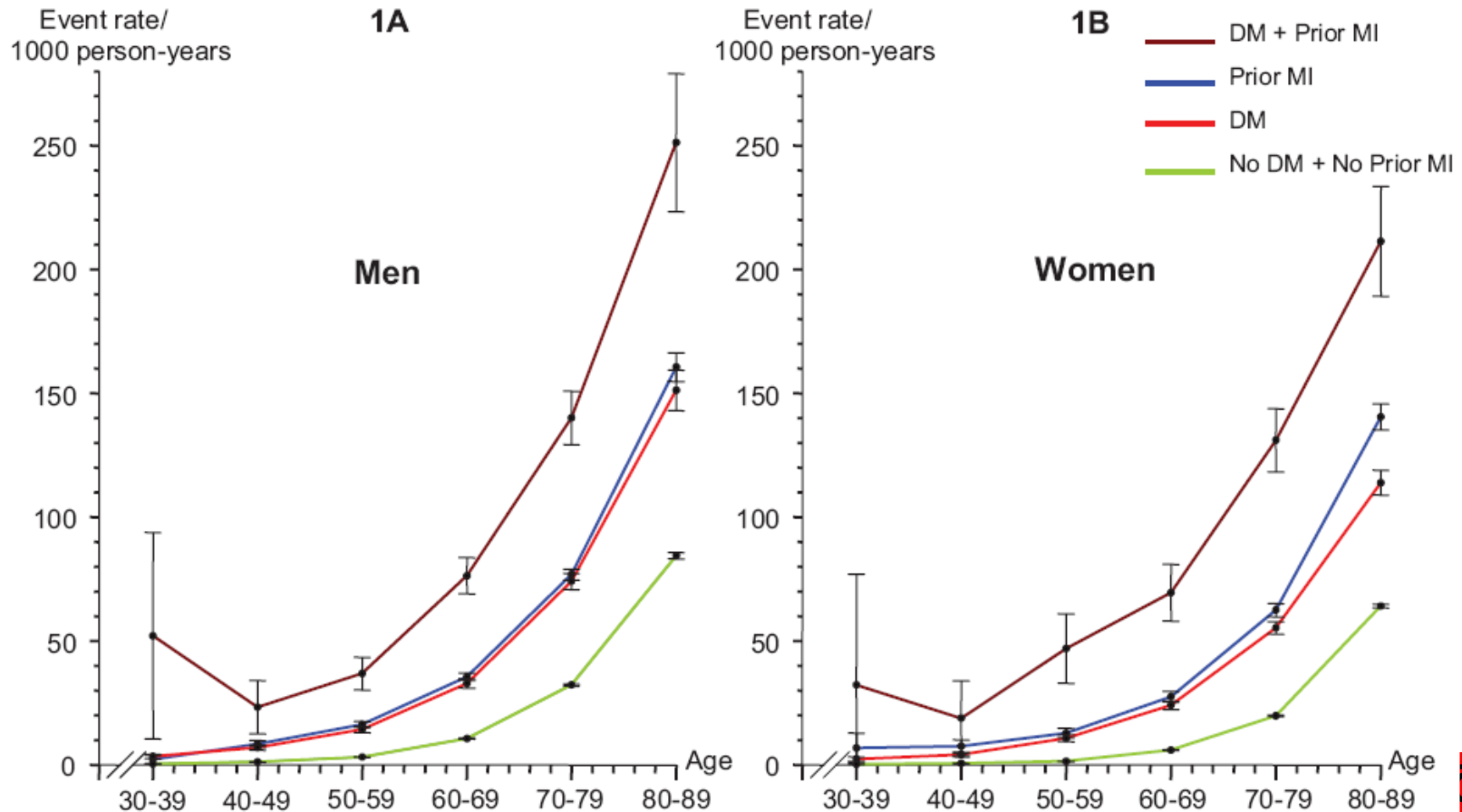


Berlin

TSCHÖPE

Diabetiker haben dasselbe kardiovaskuläre Risiko, wie Post-MI Patienten ohne DM

Cardiovascular mortality



ÖPE

State of the Art: Therapie der KHK



Relative Risikominderung

Lebensstiländerung

Aufgabe des Rauchens

bis zu 50%

Ausdauertraining

bis zu 50%

Ernährung

bis zu 50%

Medikamentös

Statine

bis zu 30%

ASS

bis zu 20%

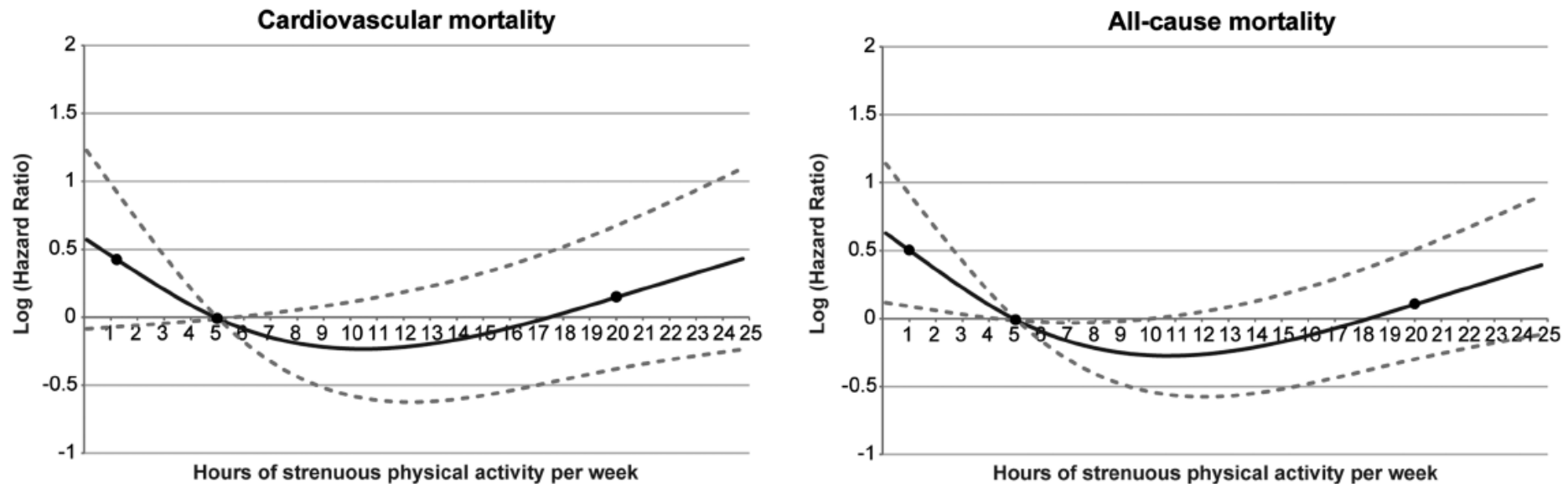
Hochdruckeinstellung (mit ACEI) bis zu 20%

TSCHOPE

J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease

Mons U et al., Heart 2014, doi:10.1136/heartjnl-2013-305242

KAROLA; N=1038 with stable CHD; physical activity assessed over 10 years



models adjusted for season, sex, age, education, employment status, study site, cotinine-validated smoking status, BMI, self-reported poor health, history of MI, diabetes mellitus, hypertension and number of affected vessels

TSCHÖPE

State of the Art: Therapie der KHK



Relative Risikominderung

Lebensstiländerung

Aufgabe des Rauchens	bis zu 50%
Ausdauertraining	bis zu 50%
Ernährung	bis zu 50%

Medikamentös

Statine	bis zu 30%
ASS	bis zu 20%
Hochdruckeinstellung (mit ACEI)	bis zu 20%

TSCHOPE

ESC/EAS Dyslipidämie Leitlinie 2016: Empfohlene Zielwerte für LDL-Cholesterin

Patienten mit sehr hohem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung* • Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z. B. Proteinurie) oder 1 prominenter RF • Schwere CKD** (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) • SCORE***-Risiko ≥ 10 % (10-Jahresrisiko) 	<p>→ LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)</p> <p>bei LDL-C-Ausgangswert 70 - 135 mg/dl (1,8 - 3,5 mmol/l):</p> <p>→ ≥ 50 % LDL-C-Senkung</p>
Patienten mit hohem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> • 1 prominenter Risikofaktor (RF) (GC > 310 mg/dl, FH, RR >180/110 mmHg) • Diabetes ohne weitere Risikofaktoren • CKD** (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) • SCORE***-Risiko ≥ 5 % bis < 10 % (10-Jahresrisiko) 	<p>→ LDL -C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)</p> <p>bei LDL-C-Ausgangswert 100 - 200 mg/dl (2,6 - 5,2 mmol/l):</p> <p>→ ≥ 50 % LDL-C-Senkung</p>
Patienten mit moderatem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> • SCORE***-Risiko ≥ 1 % bis < 5 % 	<p>→ LDL-C < 115 mg/dl (LDL < 3,0 mmol/l)</p>

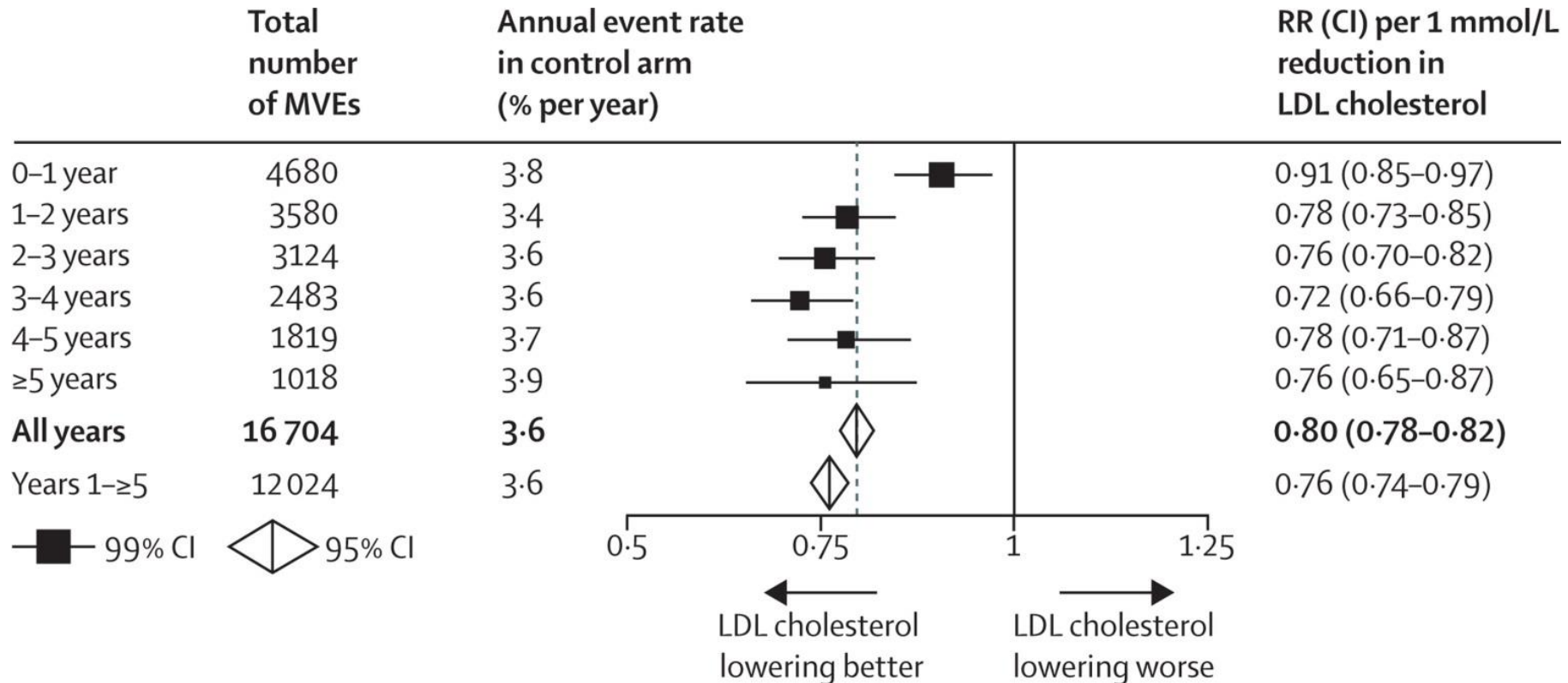
*Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung: Herzinfarkt, ACS, koronare Revaskularisierung, CABG, andere arterielle Prozeduren, Schlaganfall, TIA, Aortenaneurysma und pAVK, signifikanter Plaque-Nachweis in Koronarangiographie oder Karotis-Ultraschall

CKD: chronische Nierenerkrankung; *SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; GC: Gesamt-Cholesterin

TSCHÖPE

LDL-C Senkung mit Statinen: 24% Risikoreduktion pro 1 mmol/l (38.7 mg/dl) pro Jahr

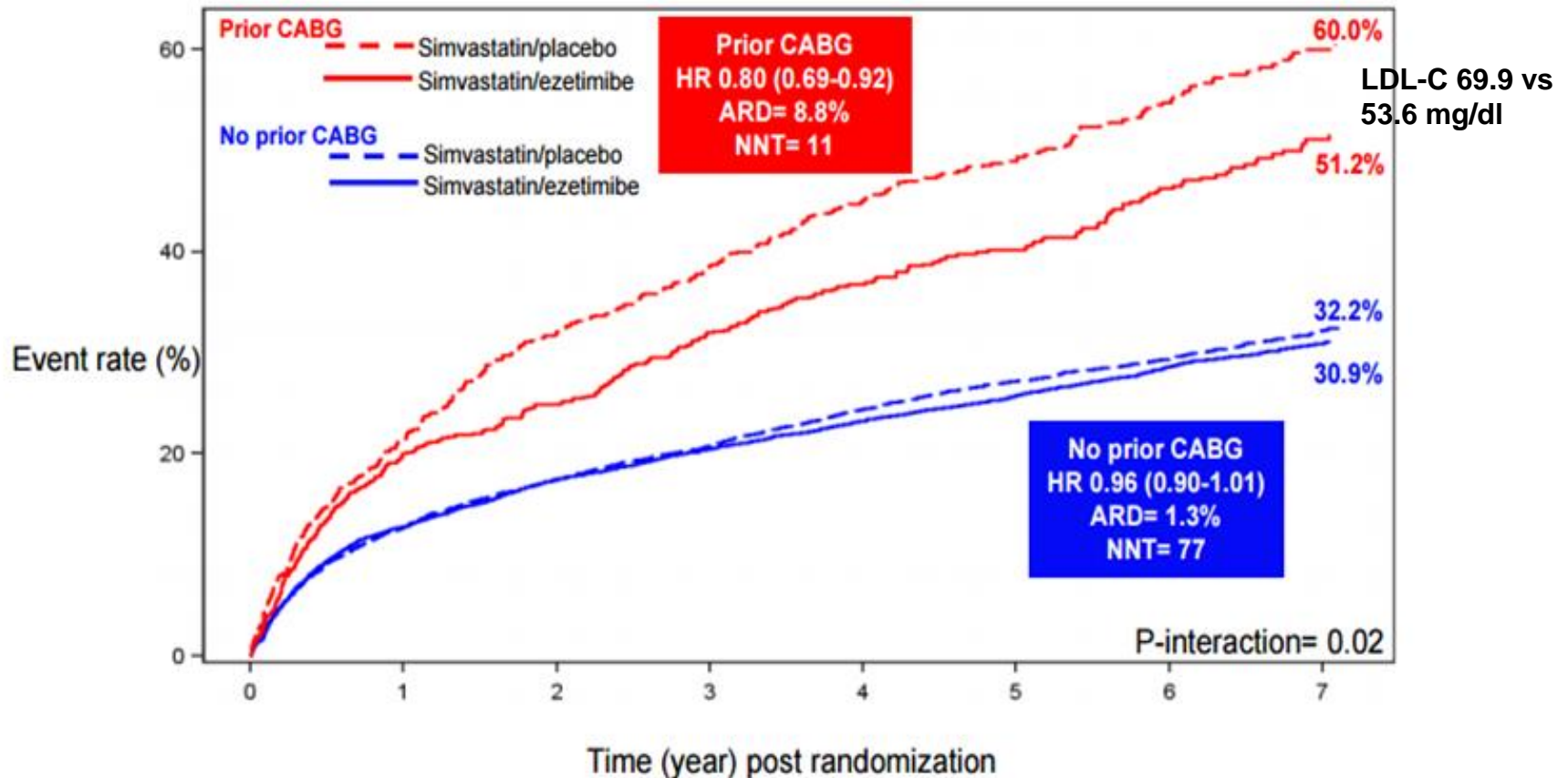
CTT: 25,000 major vascular events



TSCHÖPE

Risikoreduktion in Patienten nach CABG

Statine plus Ezetimibe



mit CABG n = 1684
ohne CABG n = 16450

Stufentherapie für die Praxis der Lipideinstellung

Lebensstil

Statine

Ezetimib

TSCHÖPE

Stufentherapie für die Praxis der Lipideinstellung

Lebensstil

Statine

Ezetimib

PCSK9-Inhibitoren

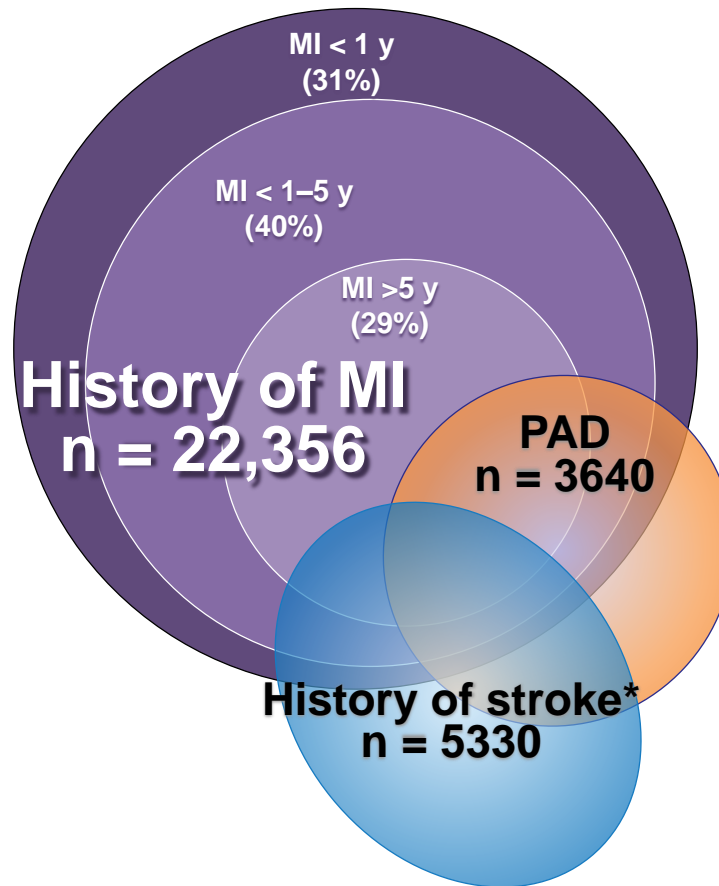
TSCHÖPE

FOURIER

N = 27,564



Sabatine MS et al, Am Heart J 2016: 173: 94-101



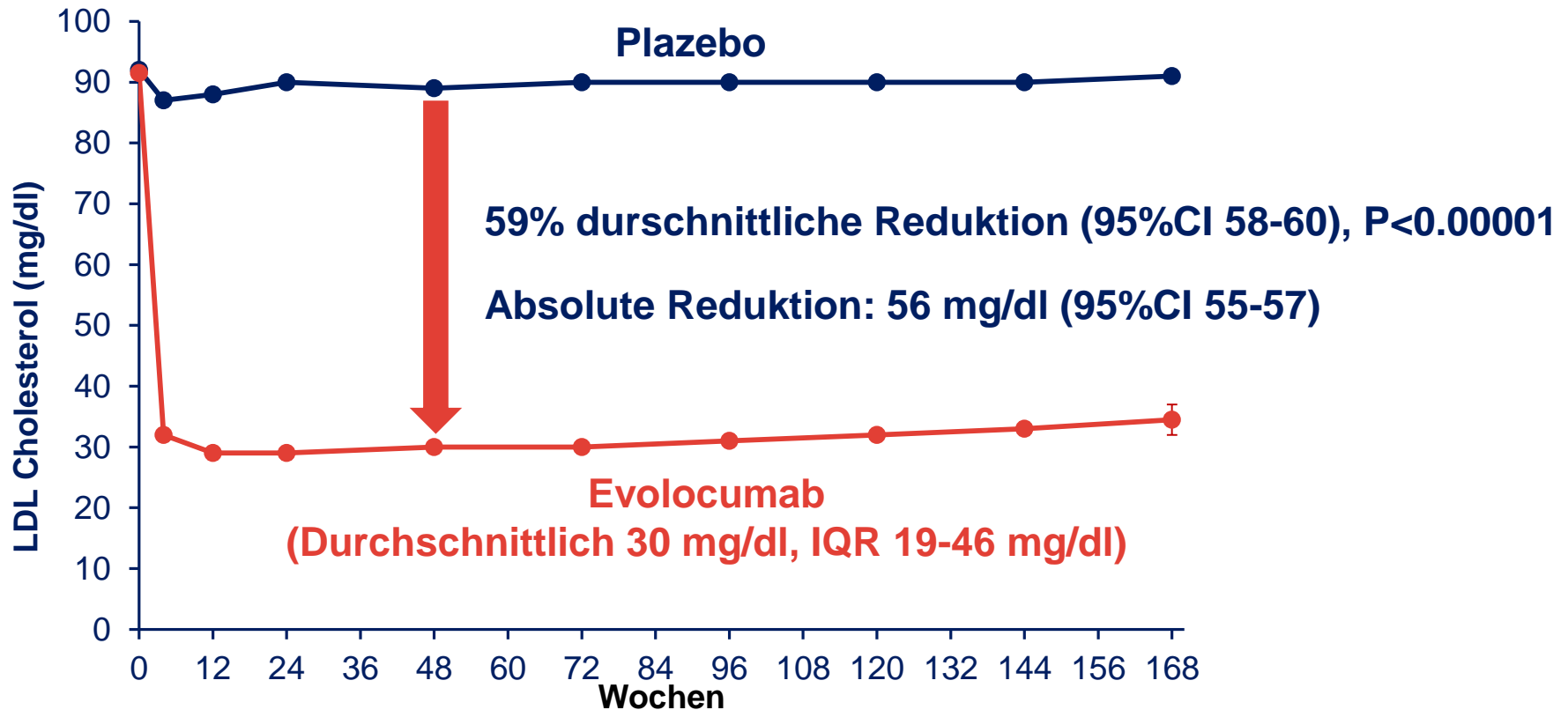
*non-haemorrhagic stroke

TSCHÖPE

LDL Cholesterol



Sabatine MS, et al . NEJM. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

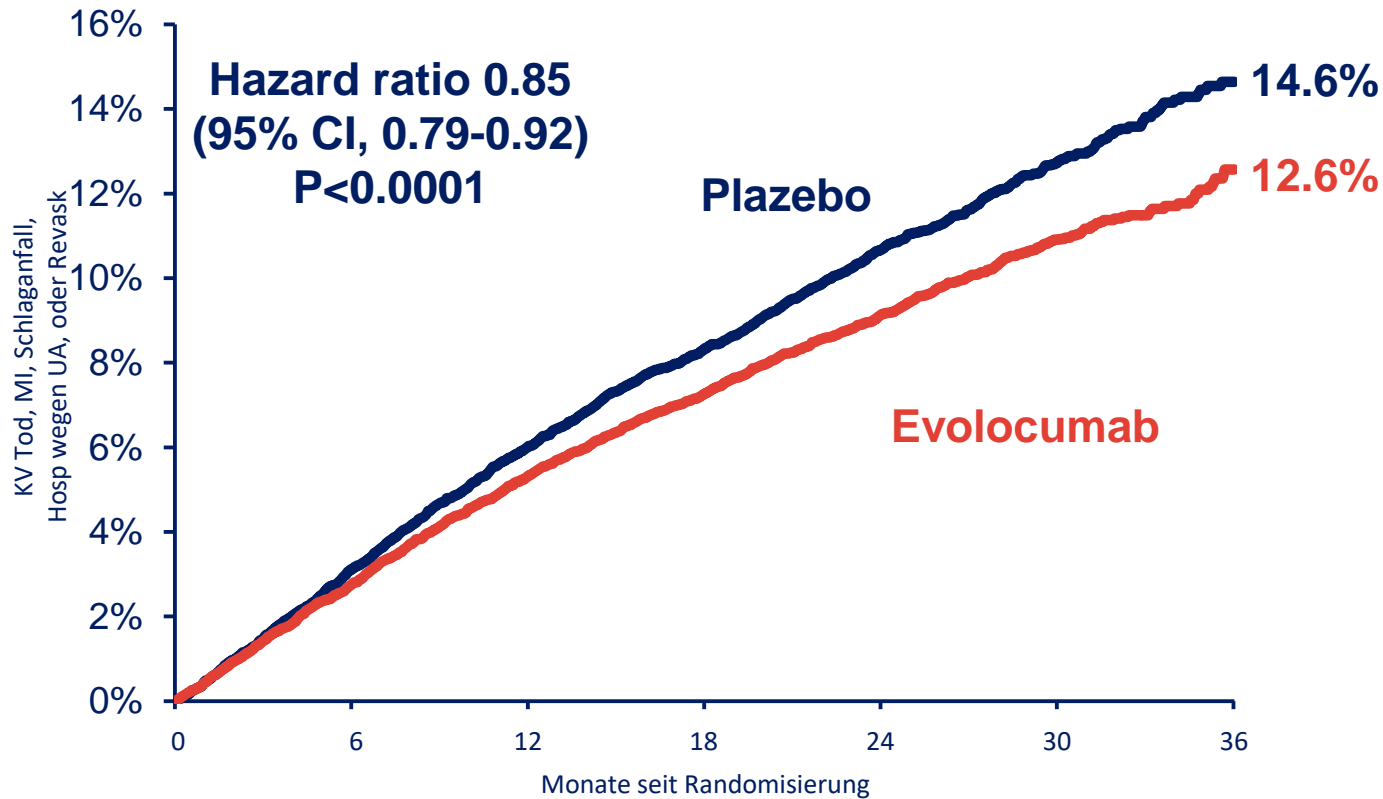


TSCHÖPE

Primärer Endpunkt



Sabatine MS, et al . NEJM. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664



TSCHÖPE

State of the Art: Therapie der KHK



Relative Risikominderung

Lebensstiländerung

Aufgabe des Rauchens

bis zu 50%

Ausdauertraining

bis zu 50%

Ernährung

bis zu 50%

Medikamentös

Statine

bis zu 30%

ASS/Clo/Tica/Prasu

bis zu 20%

RR/HF Therapie (mit ACEI)

bis zu 20%

TSCHOPE

Antithrombotische Therapie?

Windecker S et al. Eur Heart J (2014);35:2541-619

- **Wie lange sollte DAPT nach koronarer Stent-implantation gegeben werden?**

– **Elektiv:**

- **BMS; DEB; DCS** **1 Monat**
- **DES; BVS** **12 Monate**

ASS
Clopidogrel

– **ACS:**

- **DES, DEB, DCS, BVS** **12 Monate**

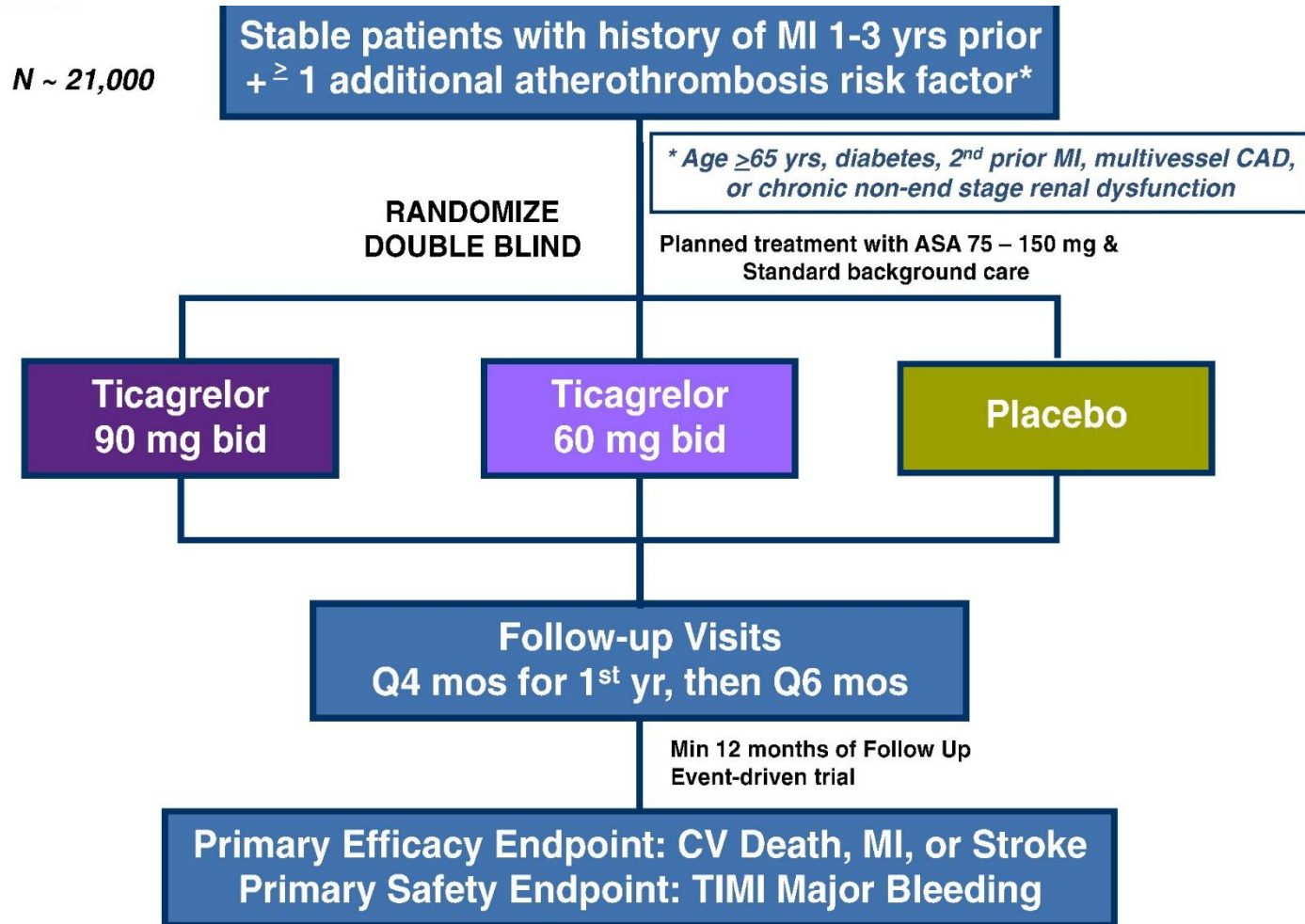
ASS
Ticagrelor/Prasugrel

TSCHÖPE

PEGASUS TIMI 54: Trial Schema

Stabile Patienten mit MI 1-3 zuvor haben
eine DAPT Therapie erhalten

Bonaca et al., The New England Journal of Medicine 2015

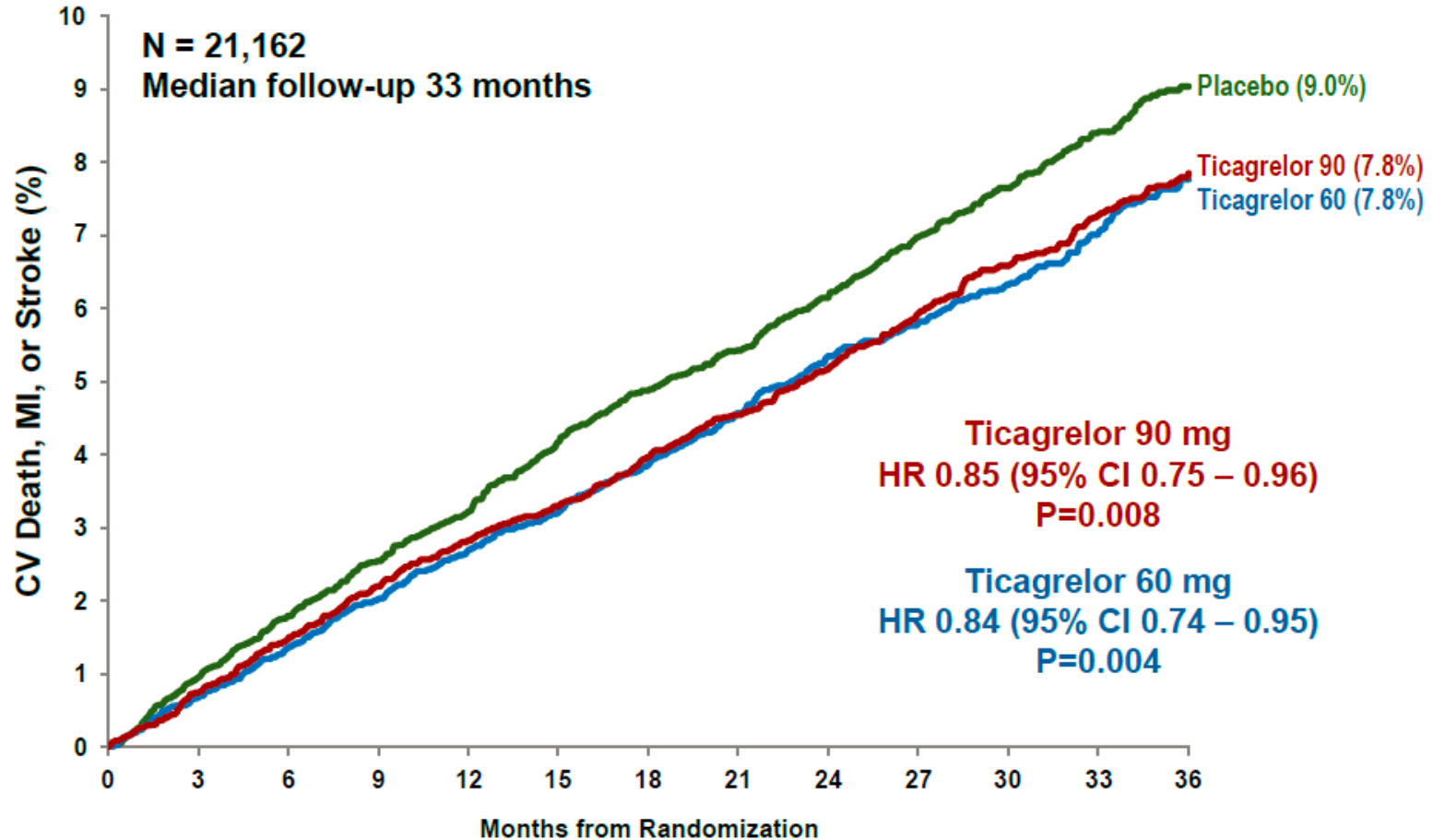


HÖPE

PEGASUS TIMI 54: Vorteil für DAPT (RR Reduktion um 15%)



Bonaca et al., *The New England Journal of Medicine* 2015

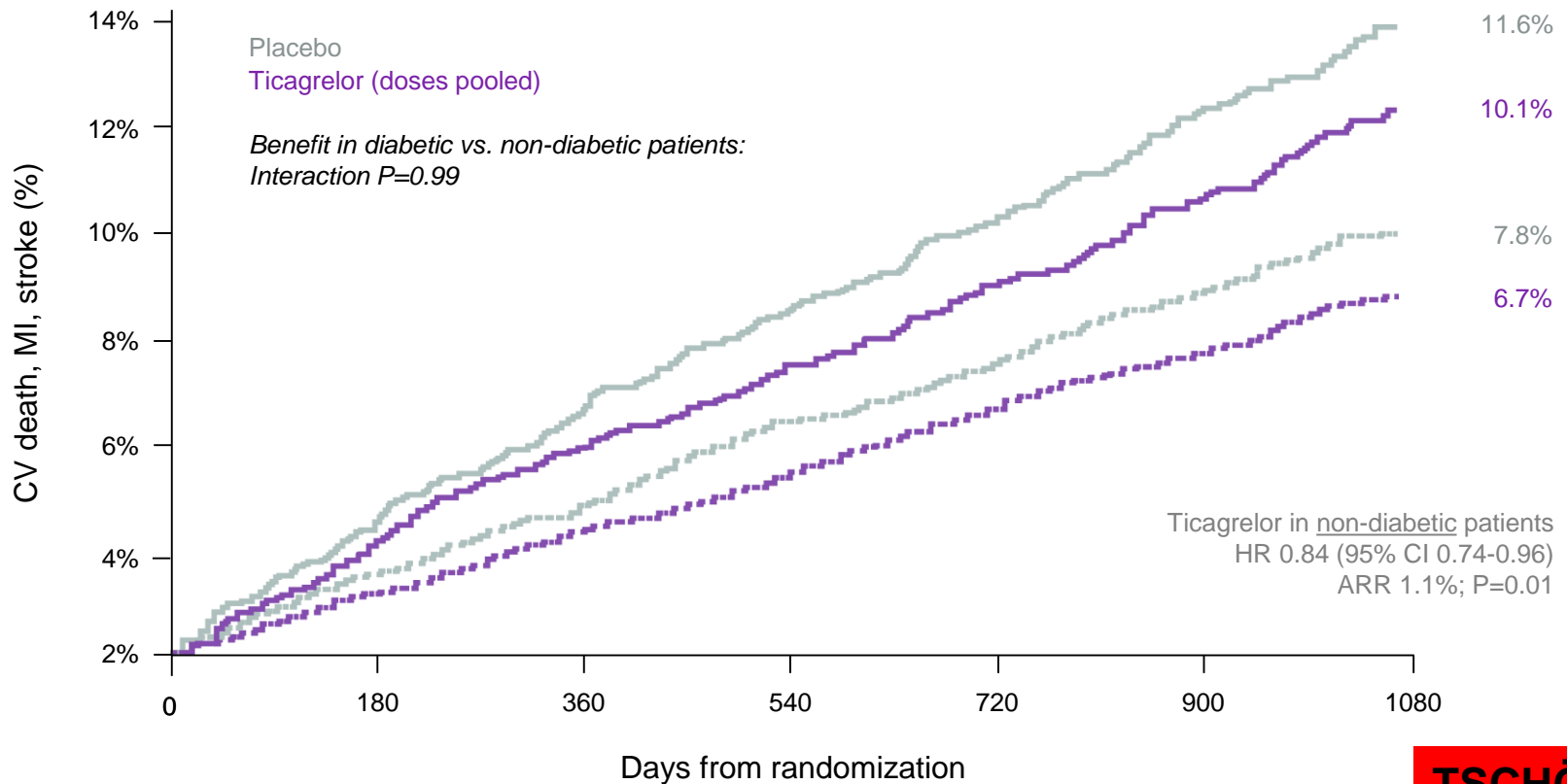


PEGASUS-TIMI 54 – Diabetes



Primary endpoint – MACE

Ticagrelor in diabetic patients
HR 0.84 (95% CI 0.72-0.99)
ARR 1.5%; P=0.03

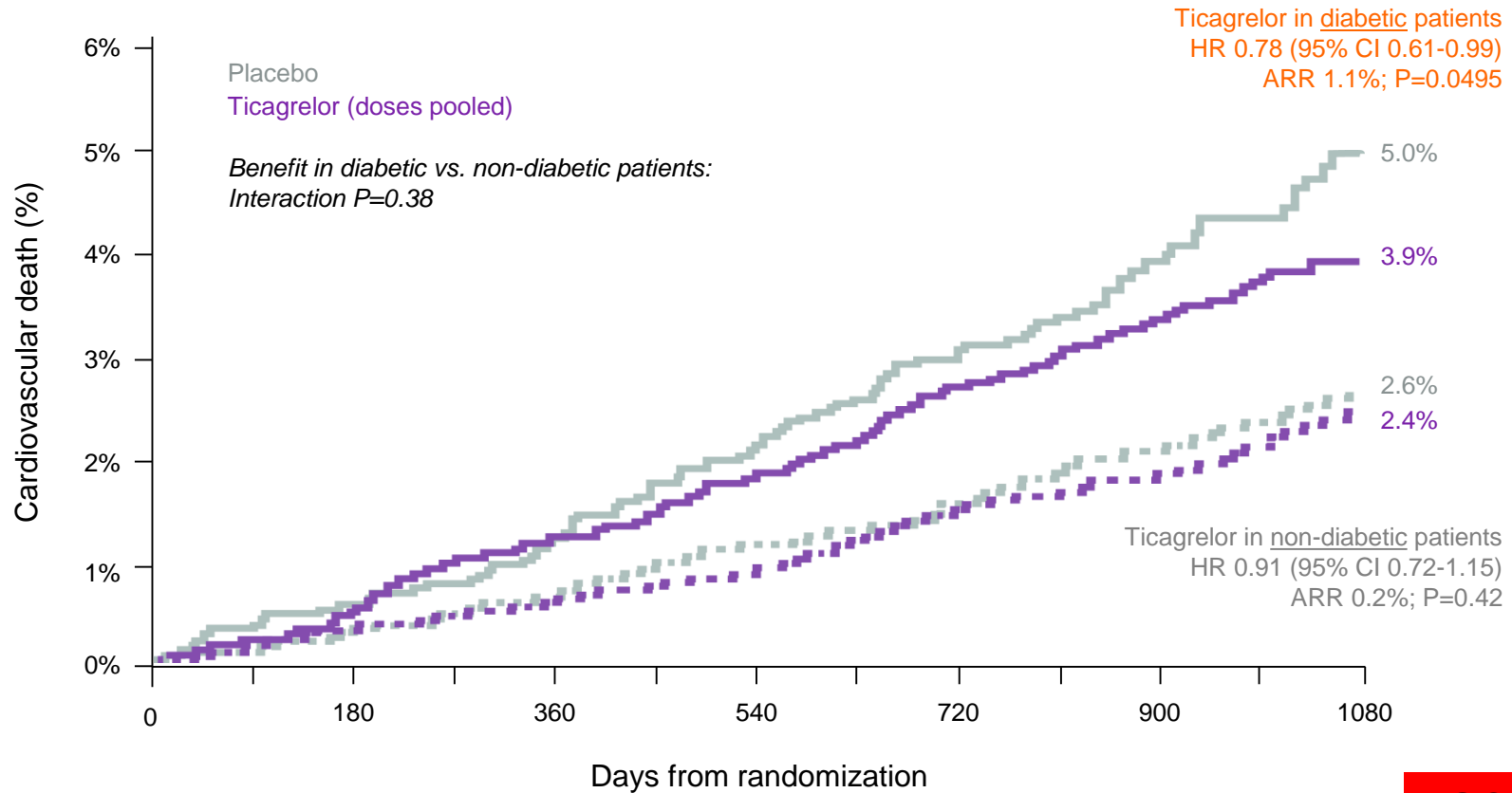


TSCHÖPE

PEGASUS-TIMI 54 – Diabetes



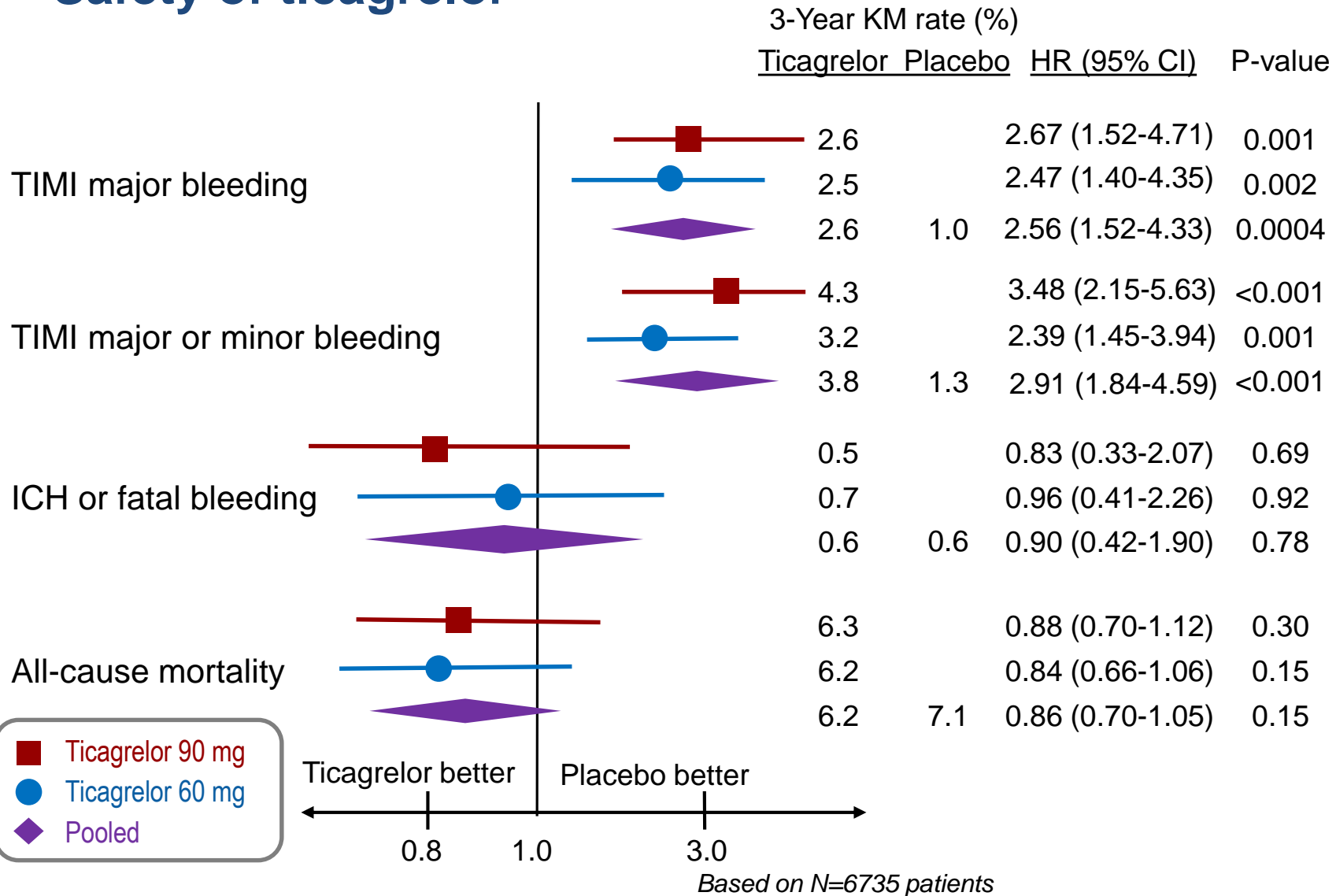
Cardiovascular death



TSCHÖPE

PEGASUS-TIMI 54 – Diabetes

Safety of ticagrelor



Diese Ergebnisse stammen aus Gründen der statistischen Auswertung aus gepoolten Daten der PEGASUS Studie zur 60mg und 90mg Dosierung von Brilique. Bitte beachten Sie, dass Brilique® ausschließlich in der Wirkstärke 60mg zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses zugelassen ist. Soweit auch Daten zur 90mg Dosierung aus der PEGASUS-Studie dargestellt werden, erfolgt dies ausschließlich der wissenschaftlichen Vollständigkeit halber.

DAPT Rechner



Yeh RW et al. AHA 2015

Characteristic	Point
Patient	
Age	
≥75	-2
65-75	-1
<65	0
Diabetes mellitus	1
Current cigarette smoker	1
Prior PCI or prior MI	1
CHF or LVEF <30%	2
Index procedure	
MI at presentation	1
Vein graft PCI	2
Stent diameter <3mm	1

DAPT < 2 (niedrig):

vergleichbare Ischämie-Ereignisse

mehr Blutungen

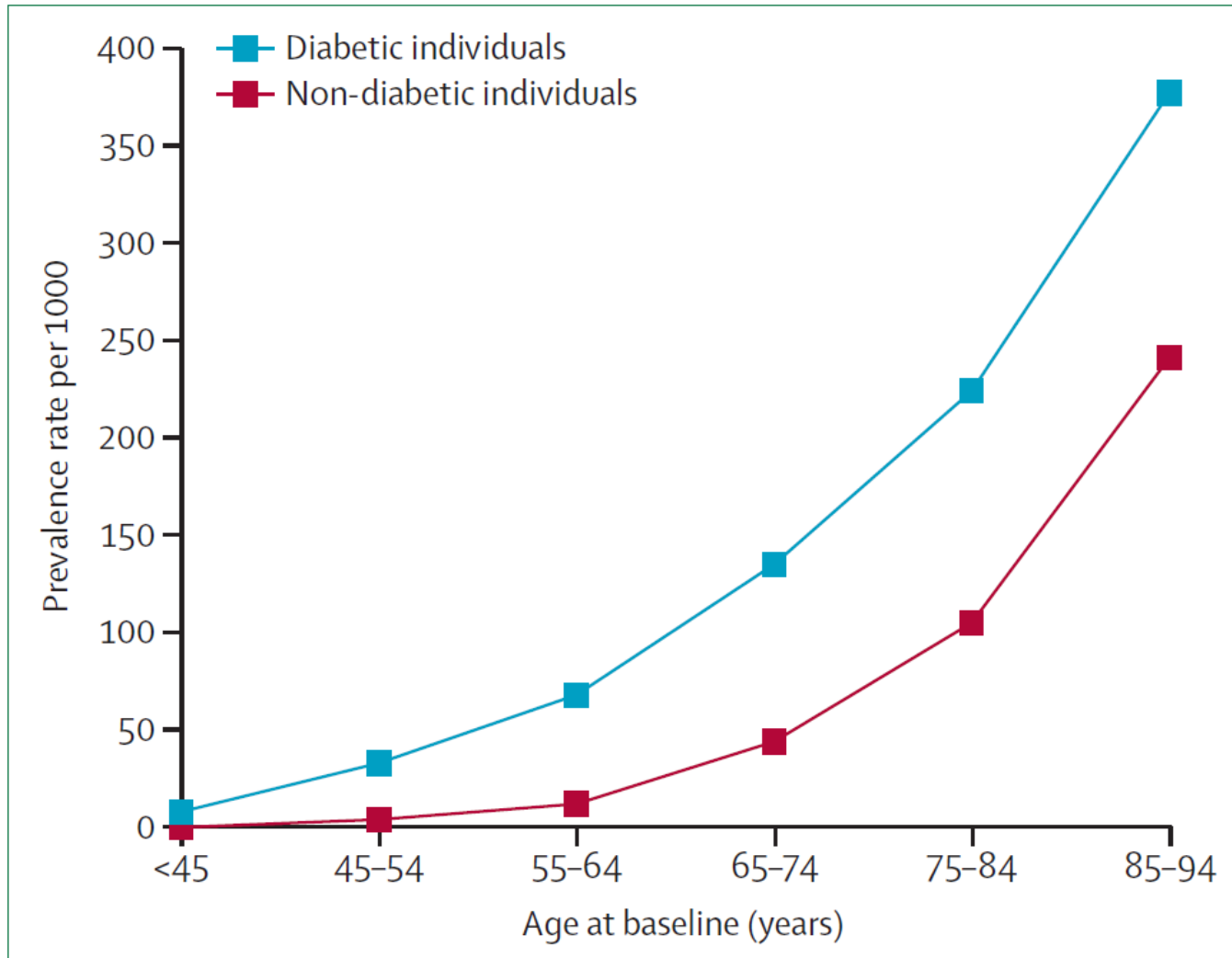
DAPT ≥ 2 (hoch):

weniger Ischämie-Ereignisse

vergleichbare Blutungen

TSCHÖPE

Erhöhte Prävalenz von Diabetes und Herzinsuffizienz



CHÖPE

Medikamentöse antidiabetische Therapie bei der Herzinsuffizienz 2012



8. Heart failure and Diabetes

Management of heart failure in diabetes			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
ACE-I is recommended in addition to beta-blockers, in patients with systolic heart failure and T2DM to reduce mortality and hospitalization.	I	A	391, 394–396
In patients with systolic heart failure and T2DM who have a clear ACE-I intolerance due to side effects, an ARB may be used as an alternative to an ACE-I.	I	A	397–399
A beta-blocker is recommended in addition to an ACE-I (or an ARB, if an ACE-I is not tolerated) in all patients with systolic heart failure and T2DM to reduce mortality and hospitalization.	I	A	391, 401–403, 405, 406
An MRA is recommended for all patients with persisting symptoms (NYHA Class II–IV) and $\geq 5\%$ despite treatment with an ACE-I (or an ARB if an ACE-I is not tolerated) and a beta-blocker, to reduce the risk of heart failure hospitalization and premature death.	I	A	411–413
Addition of ivabradine to an ACE-I, beta-blocker and MRA may be considered in patients in sinus rhythm with T2DM with heart failure and persisting symptoms (NYHA Class II–IV) and a heart rate >70 b.p.m. despite optimal tolerated dose of beta-blocker in addition to ACE (or ARB) and MRA.	IIb	B	414, 428

ACE-I

ARB

β Blocker

MRA

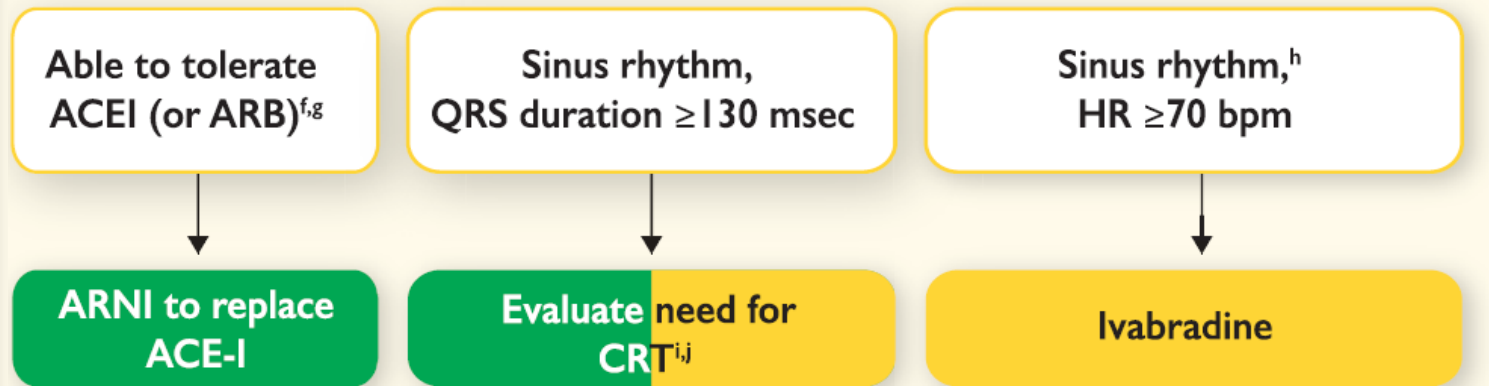
Ivabradine

TSCHÖPE

Behandlungs Algorithmus der ESC (HFrEF)

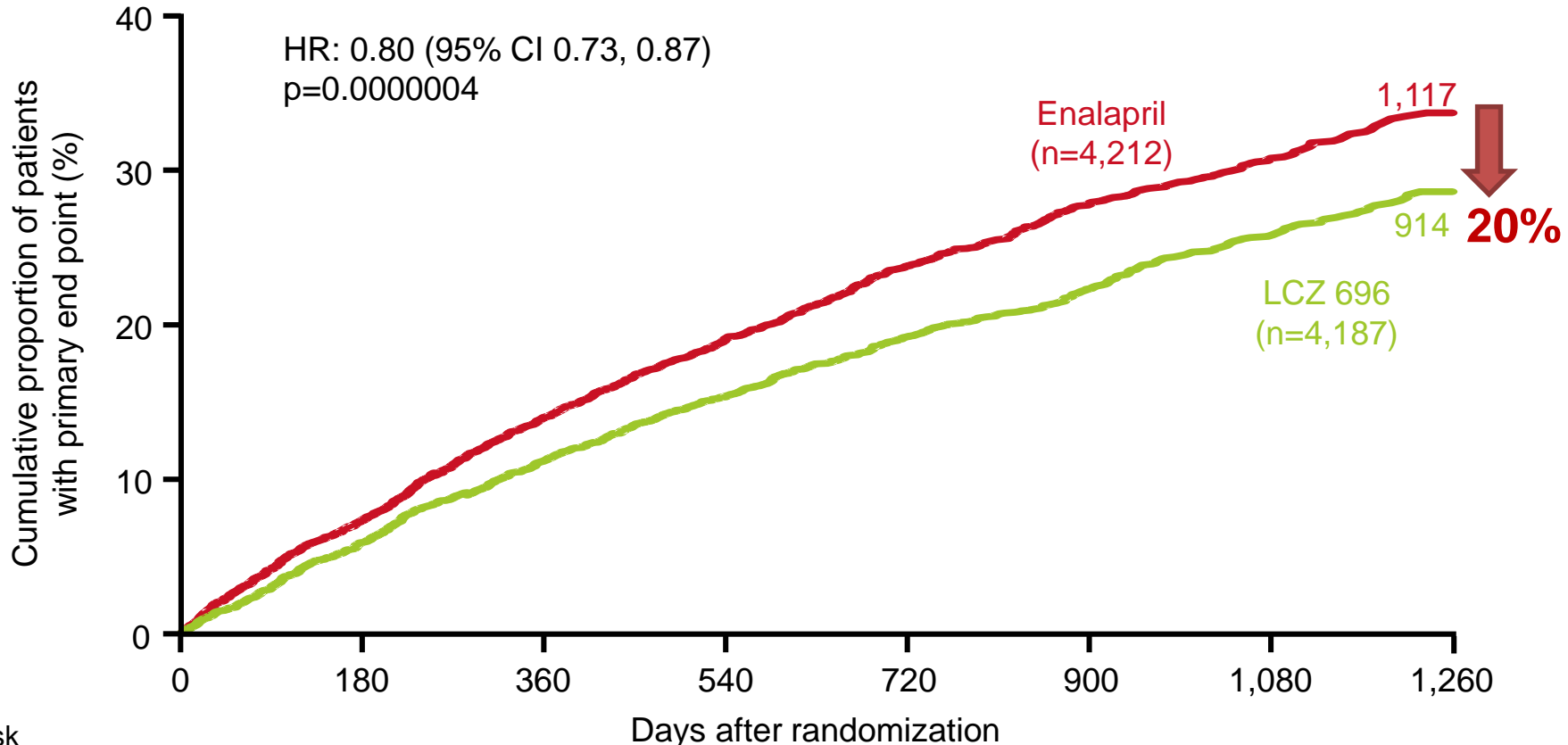
Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF \leq 35% despite OMT
or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



LCZ vs ACEI: Paradigm-Studie

CV death or unplanned HF hospitalization



At risk	Days after randomization							
	0	180	360	540	720	900	1,080	1,260
Enalapril:	4,212	3,883	3,579	2,922	2,123	1,488	853	236
ENTRESTO®:	4,187	3,922	3,663	3,018	2,257	1,544	896	249

TSCHÖPE

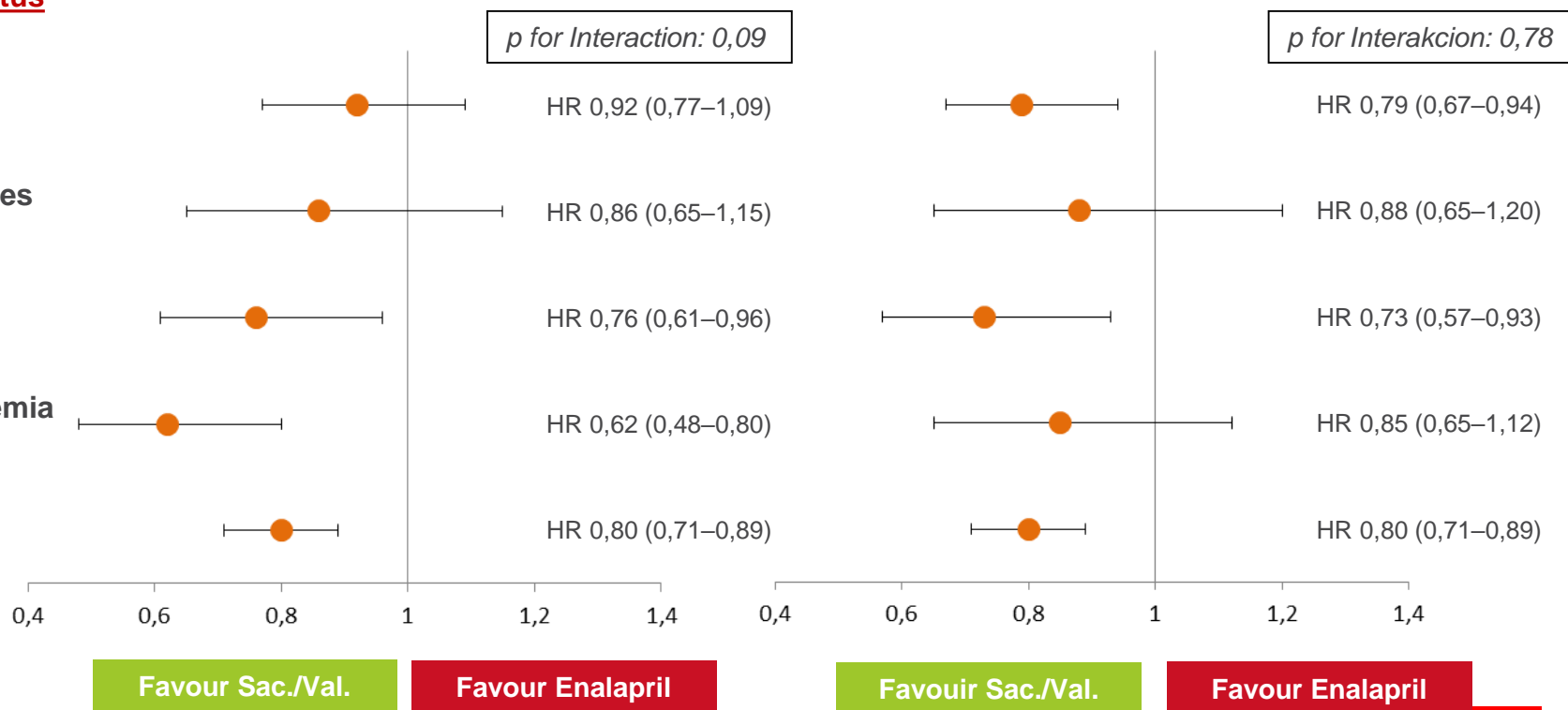
Endpunkte der Pardigm-Studie bei Diabetikern mit unterschiedlichem Statuts

Abstract

CV-Death

HF-Hospitalisation

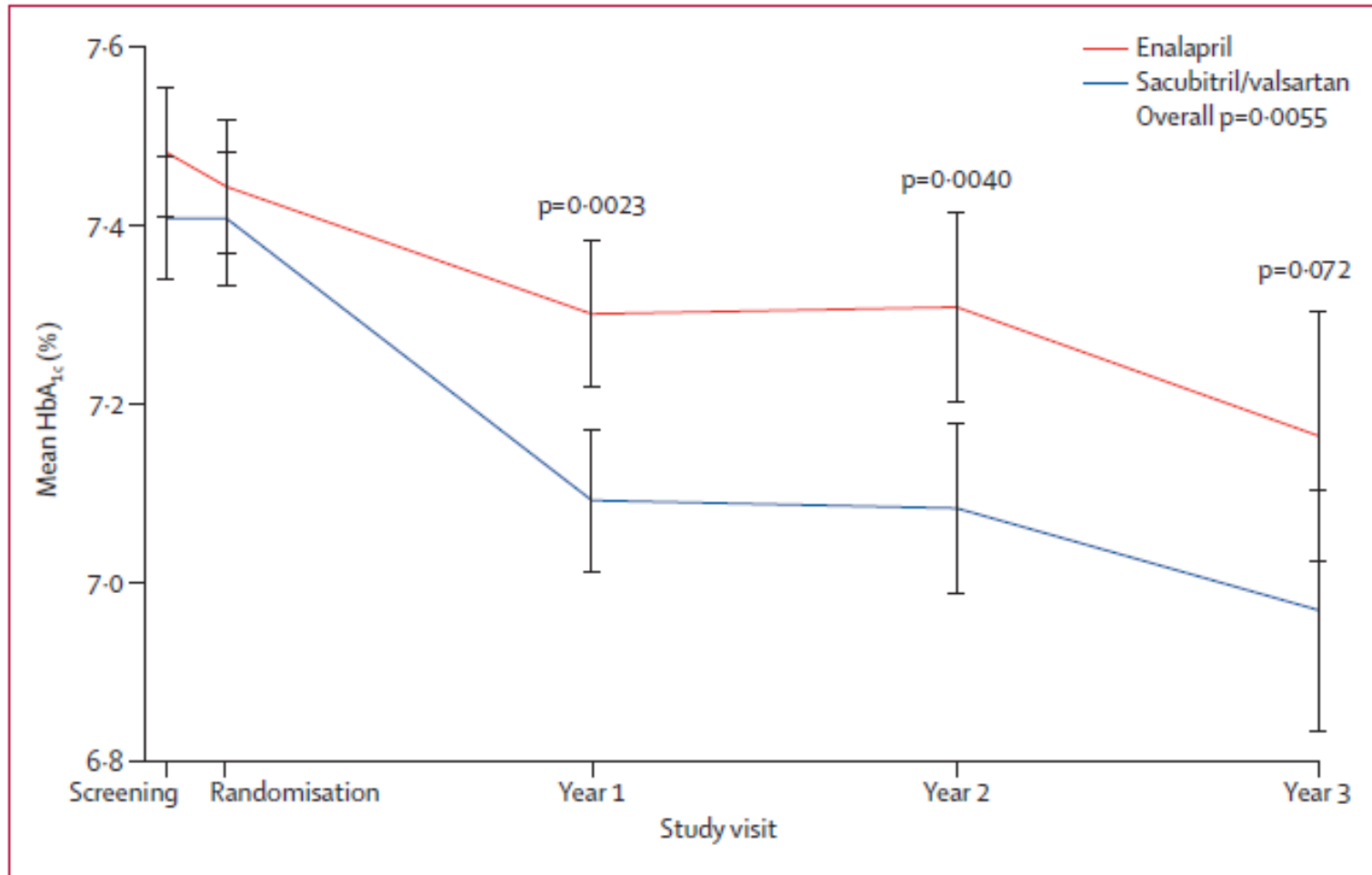
Glycemic Status



TSCHÖPE

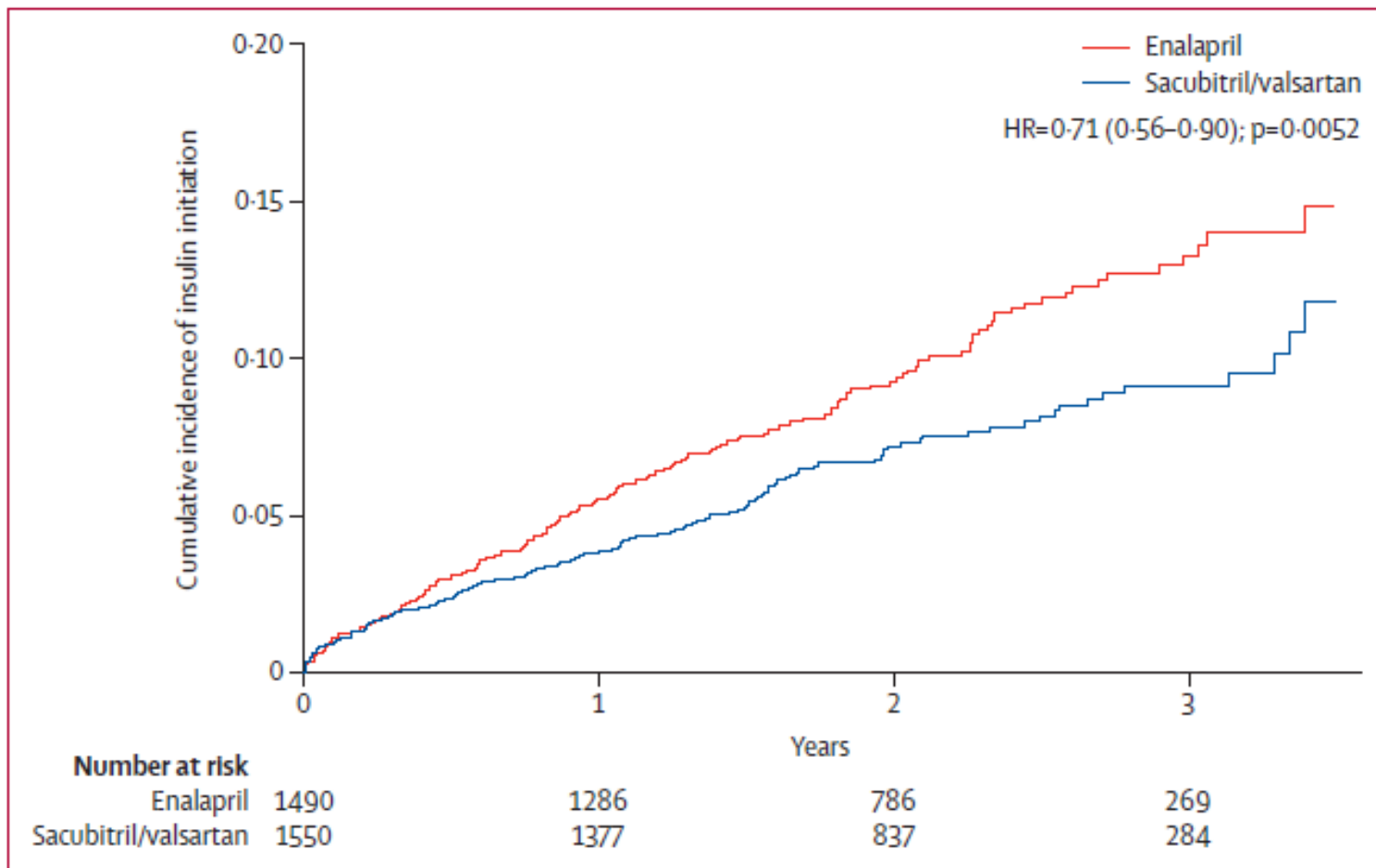
Einfluss auf die HbA1c Werte von LCZ bei Diabetikern in der Paradigm-Studie

med. Fakultät



HÖPE

Einfluss auf die Notwendigkeit eine Insulin-Therapie zu initiieren von LCZ bei Diabetikern in der Paradigm-Studie

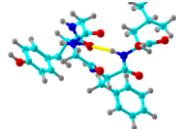


TSCHÖPE

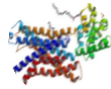
Targets for Neprilysin



Amyloid β Peptide



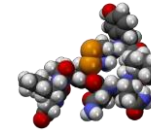
Enkephalins, Endomorphins



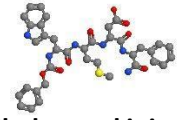
Corticotropin



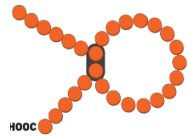
Neuropeptide Y



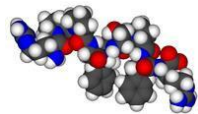
Oxytocin



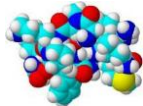
Gastrin, Cholecystokinin-8, Somatostatin, **Glucagon**, VIP



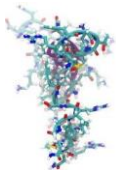
Natriuretic peptides (ANP, BNP, CNP)



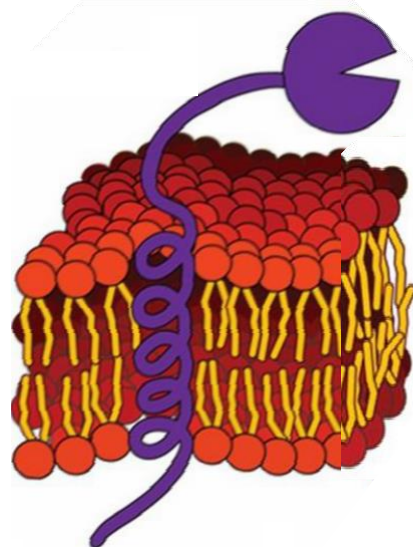
Bradykinin



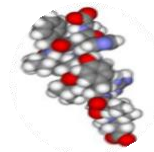
Substance P



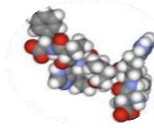
Adrenomedullin



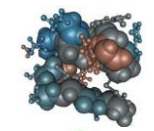
NEPRILYSIN



Angiotensin I



Angiotensin II



Endothelin I



Neurotensin

NEP is a zinc dependent membrane endopeptidase

cleaves peptides containing up to 40–50 amino acids

HÖPE

Medikamentöse antidiabetische Therapie bei der Herzinsuffizienz 2012



8. Heart failure and Diabetes

Metformin safe to use

Management of heart failure in diabetes			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
ACE-I is recommended in addition to beta-blockers, in patients with systolic heart failure and T2DM to reduce mortality and hospitalization.	I	A	391, 394–396
In patients with systolic heart failure and T2DM who have a clear ACE-I intolerance due to side effects, an ARB may be used as an alternative to an ACE-I.	I	A	397–399
A beta-blocker is recommended in addition to an ACE-I (or an ARB, if an ACE-I is not tolerated) in all patients with systolic heart failure and T2DM to reduce mortality and hospitalization.	I	A	391, 401–403, 405, 406
An MRA is recommended for all patients with persisting symptoms (NYHA Class II–IV) and $\geq 5\%$ despite treatment with ACE-I (or an ARB if an ACE-I is not tolerated) and a beta-blocker, to reduce the risk of heart failure hospitalization and premature death.	I	A	411–413
Addition of ivabradine to an ACE-I, beta-blocker and MRA may be considered in patients in sinus rhythm with T2DM with heart failure symptoms who have persisting symptoms (NYHA Class II–IV) and a heart rate >70 b.p.m. despite optimal tolerated dose of beta-blocker in addition to ACE (or ARB) and MRA.	IIb	B	414, 428
Thiazolidinediones should not be used in patients with heart failure because they may worsen or provoke heart failure.	III	B	175, 425, 426

ORIGINAL ARTICLE

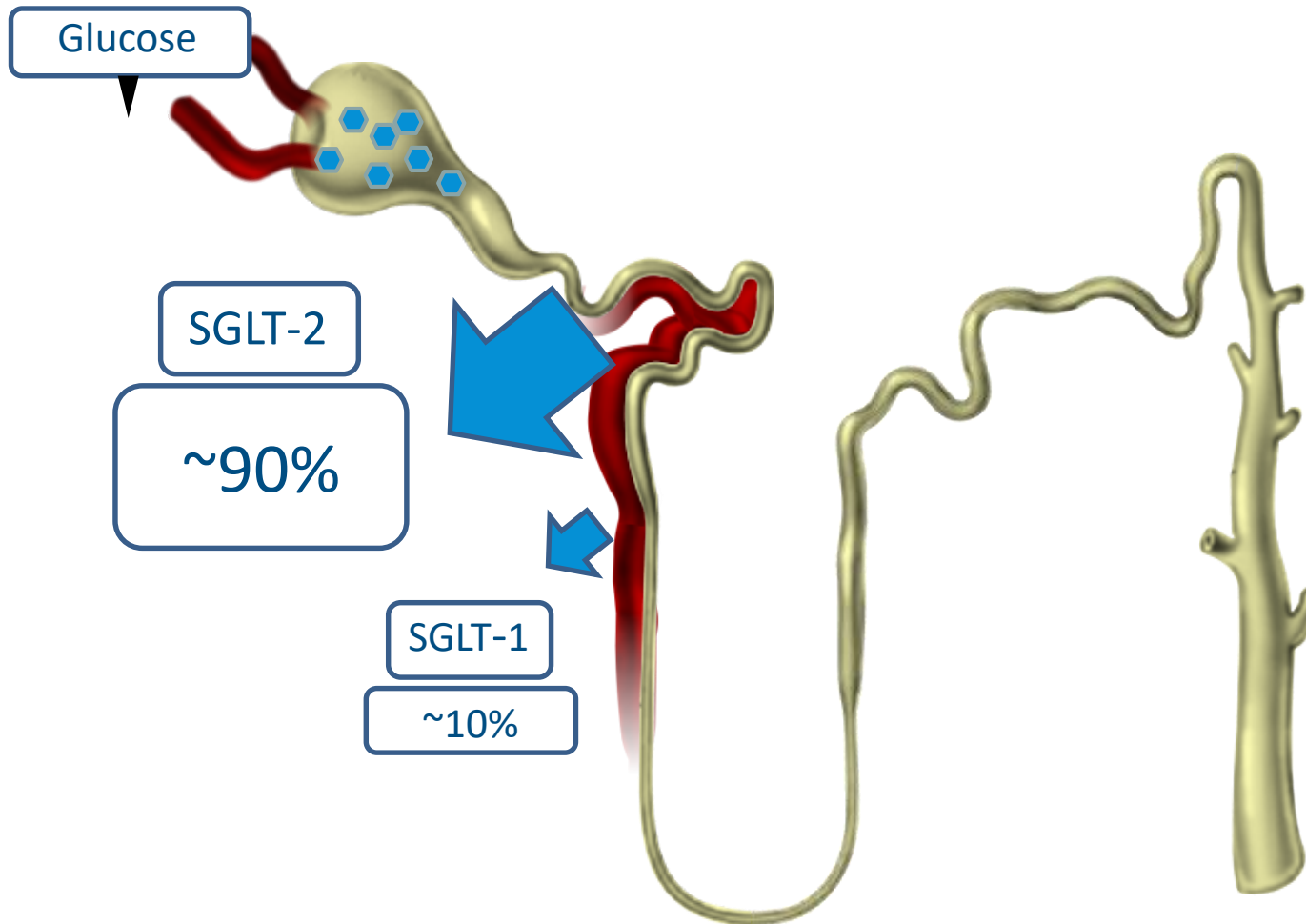
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

**Empagliflozin, inhibitor of sodium–glucose co-transporter 2
N= 7020, type 2 diabetes at high cardiovascular risk;
3.1 years; primary composite outcome: CV death, MI, stroke**

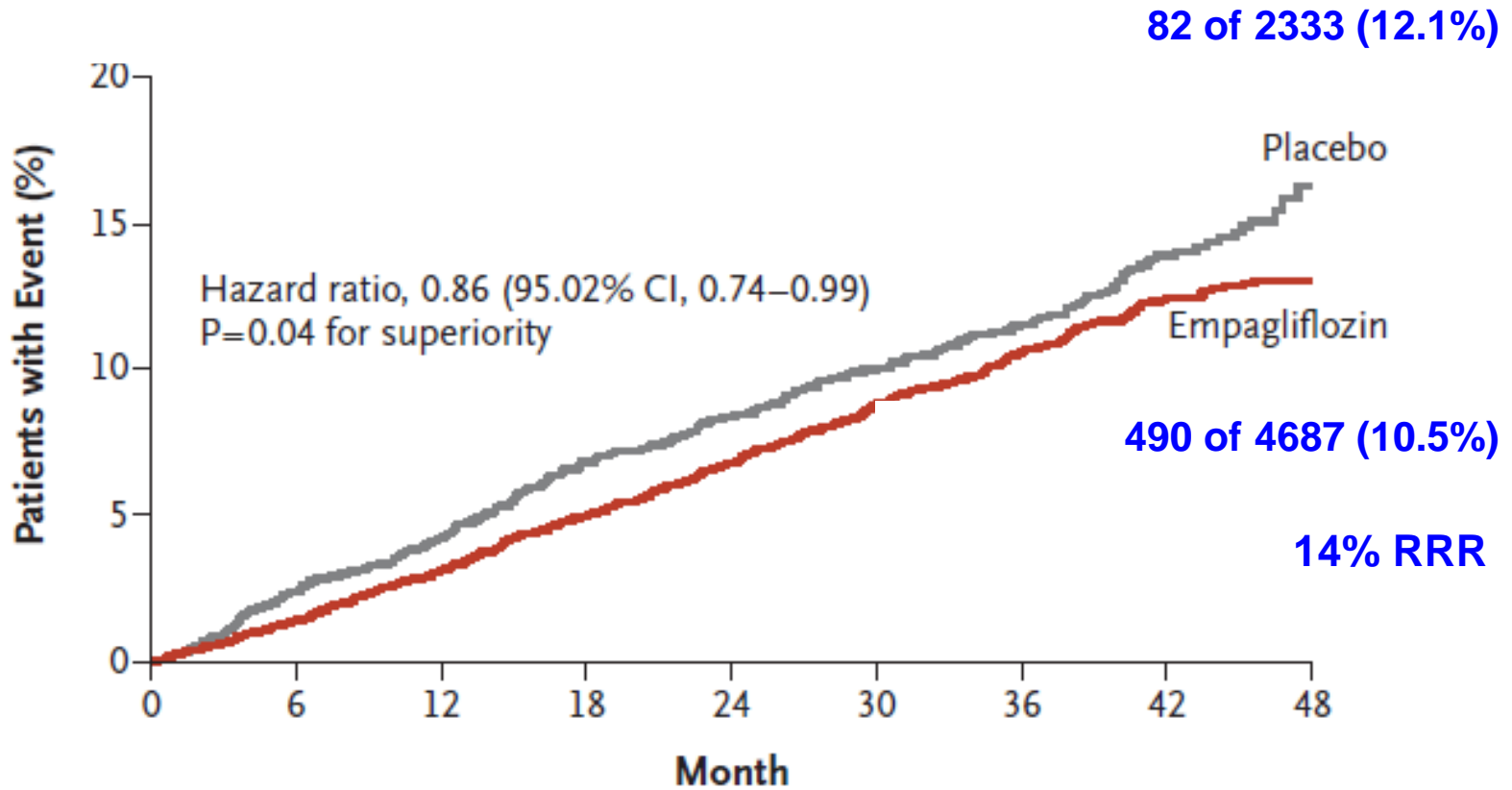
TSCHÖPE

SGLT-2 Inhibition - Renal Glucose Re- Uptake inhibition



TSCHÖPE

Primäre kombinierte Endpunkt: CV TOD, MI, Schlaganfall

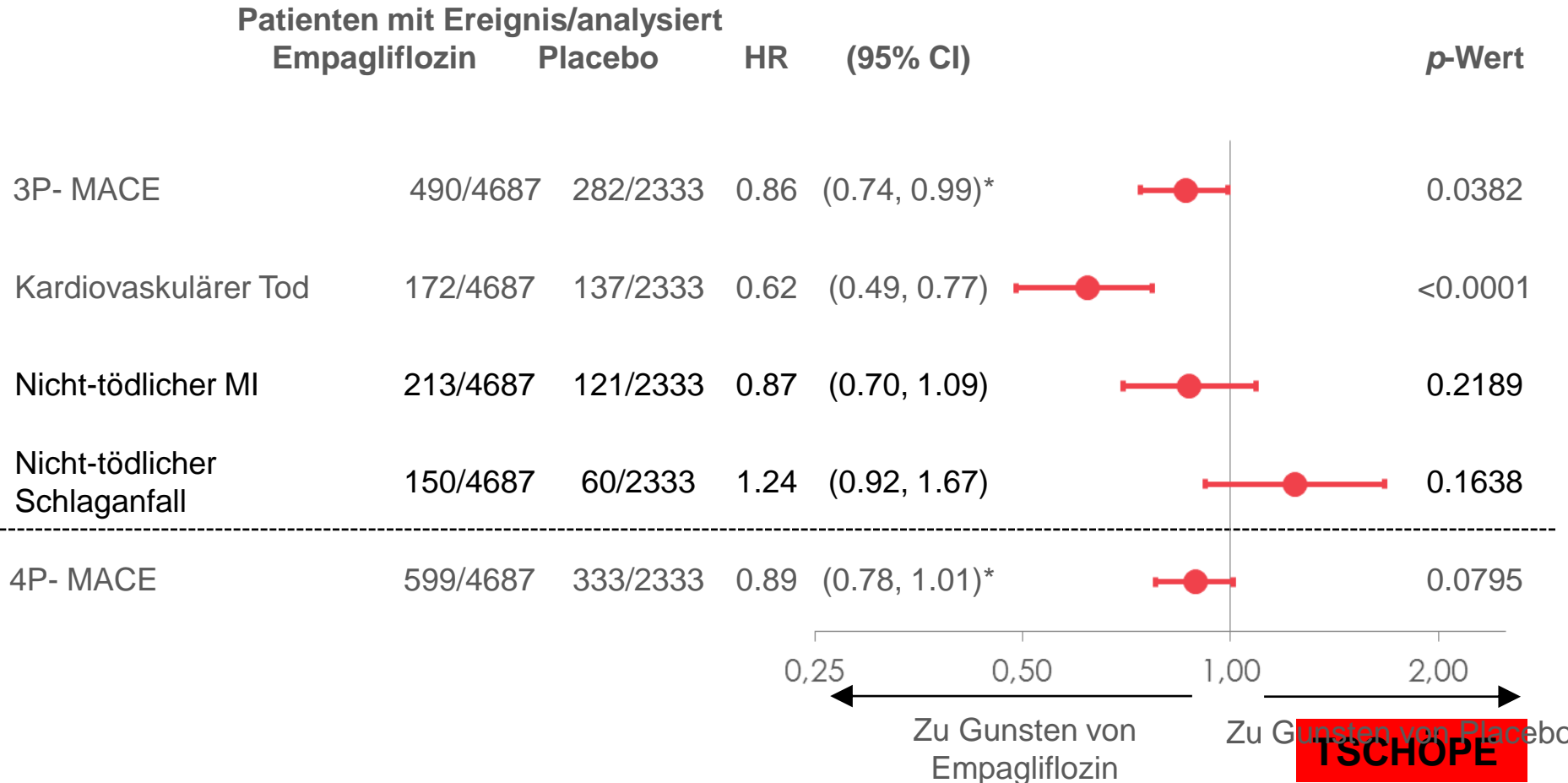


No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

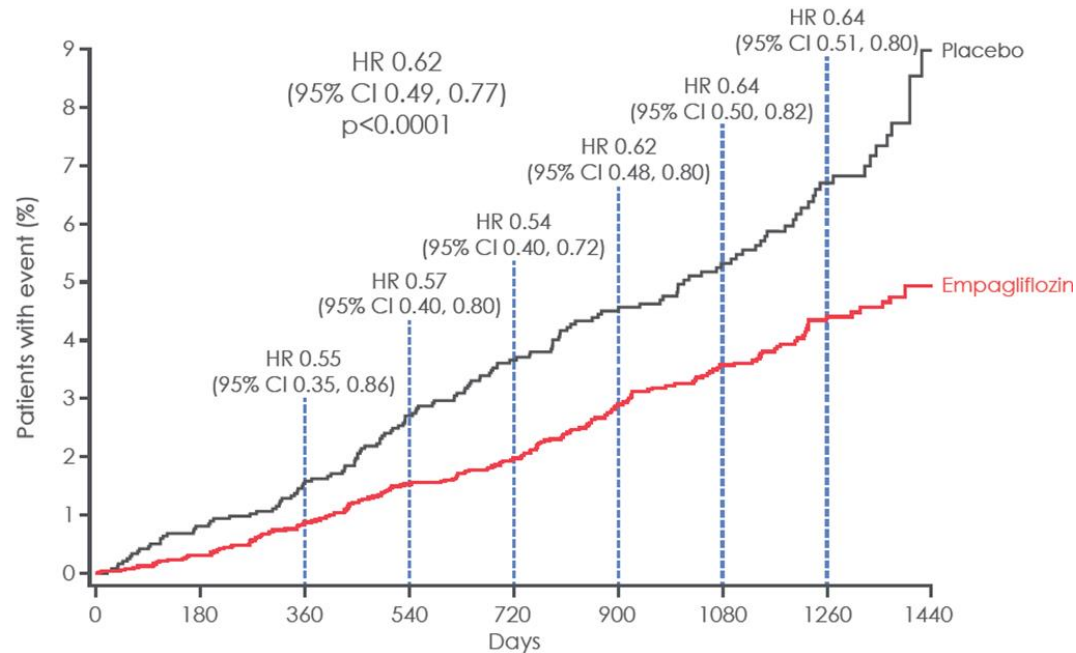
PE

3P-MACE und 4P-MACE



TSCHOPE

CV Tod: Zeitverlauf



No. of patients	0	180	360	540	720	900	1080	1260	1440
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

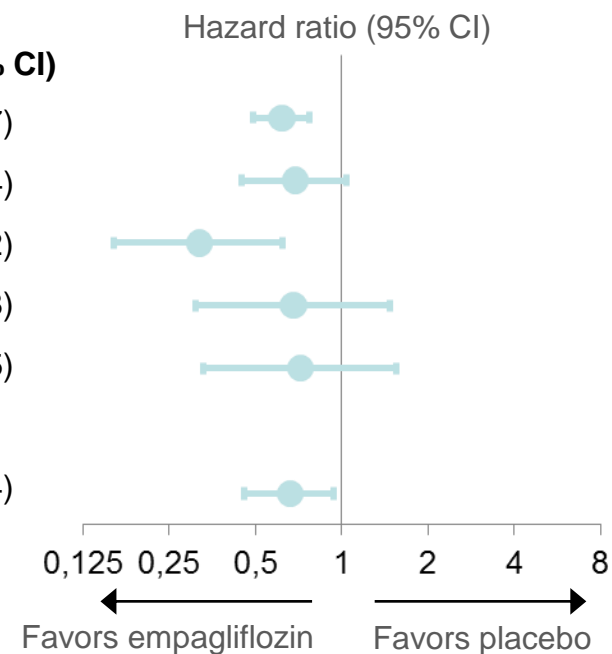
Cox regression analyses in patients treated with ≥ 1 dose of study drug.

TSCHÖPE

Modus des CV-Todes



	Patients with event (%)		Hazard ratio (95% CI)
	Placebo (n=2333)	Empagliflozin (n=4687)	
CV death	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)
Sudden death	38 (1.6%)	53 (1.1%)	0.69 (0.45, 1.04)
Death due to heart failure*	22 (0.9%)	14 (0.3%)	0.32 (0.16, 0.62)
Acute MI	11 (0.5%)	15 (0.3%)	0.68 (0.31, 1.48)
Stroke	11 (0.5%)	16 (0.3%)	0.72 (0.33, 1.55)
Other CV causes [†]	2 (0.1%)	3 (0.1%)	–
Presumed CV death [‡]	53 (2.3%)	71 (1.5%)	0.66 (0.46, 0.94)



Cox regression analysis in patients treated with ≥ 1 dose of study drug.

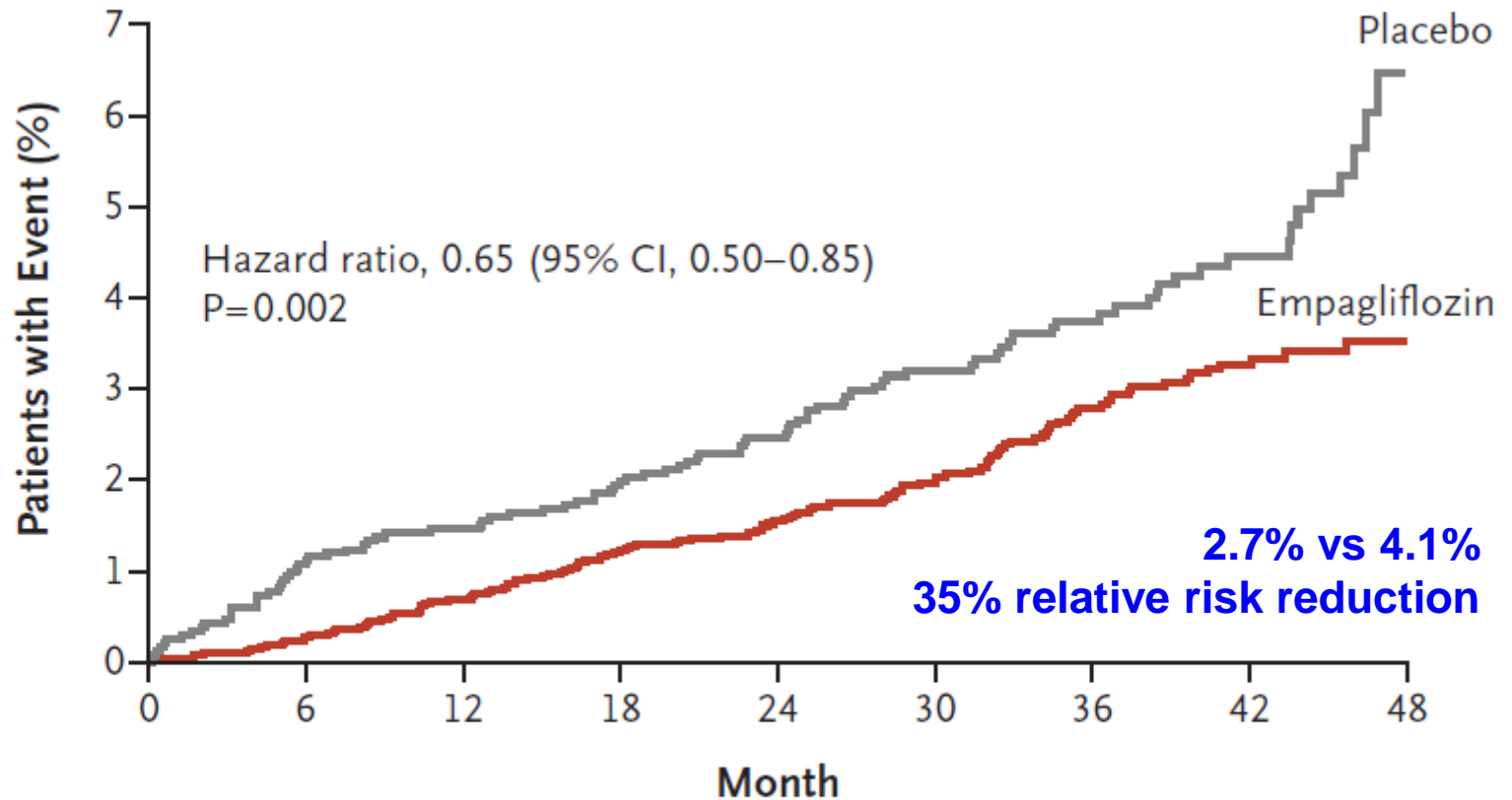
*Worsening of heart failure or cardiogenic shock.

[†]Hazard ratio and CI not calculated due to low numbers of patients with events.

[‡]Insufficient data for the adjudication committees to categorize cause of death.

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Hospitalization for Heart Failure

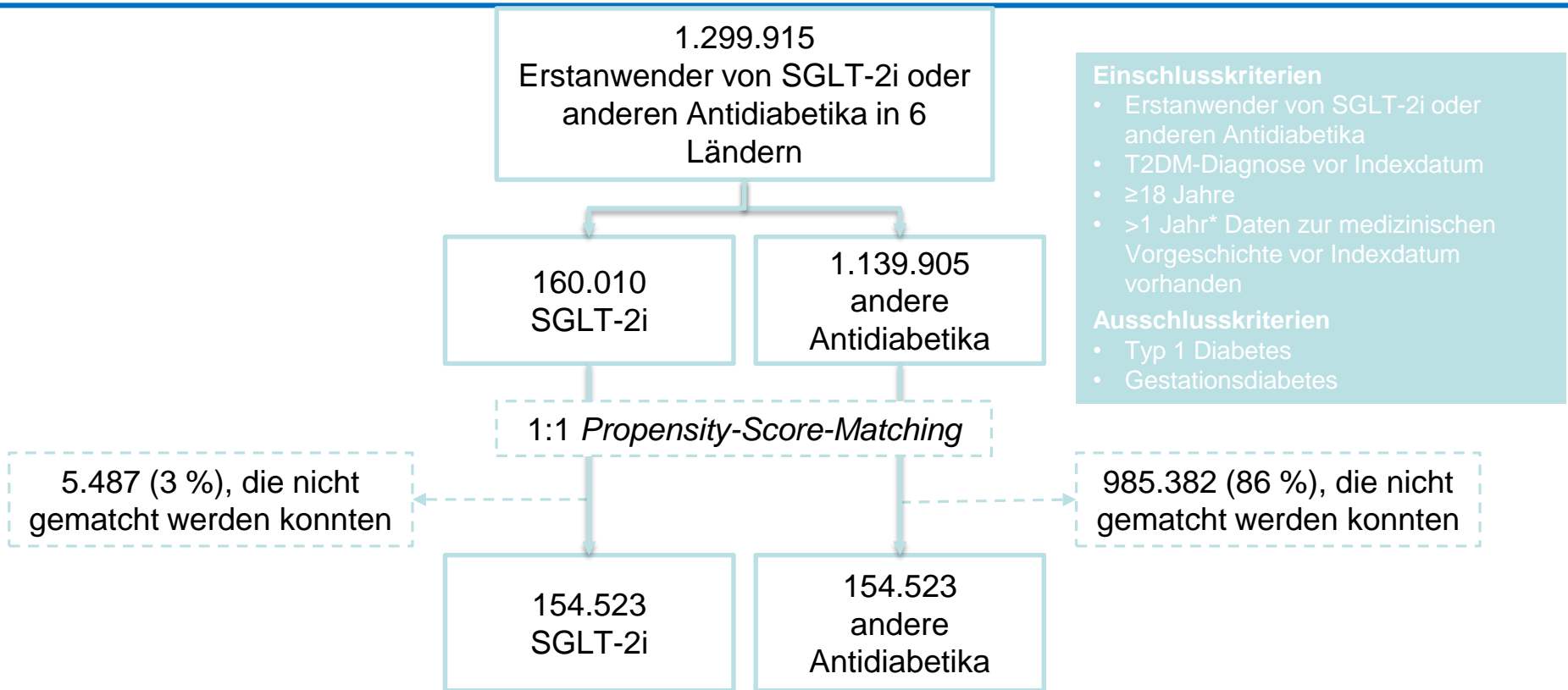


No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Die CVD-REAL-Studie

Patientenselektion und Studiendesign



Einschlusskriterien

- Erstanwender von SGLT-2i oder anderen Antidiabetika
- T2DM-Diagnose vor Indexdatum
- ≥18 Jahre
- >1 Jahr* Daten zur medizinischen Vorgeschichte vor Indexdatum vorhanden

Ausschlusskriterien

- Typ 1 Diabetes
- Gestationsdiabetes



Primärer Endpunkt (6 Länder)

- HHI

Sekundärer Endpunkt (5 Länder)

- Gesamtmortalität
- HHI oder Gesamtmortalität



TSCHÖPE

Dapagliflozin ist nicht zugelassen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

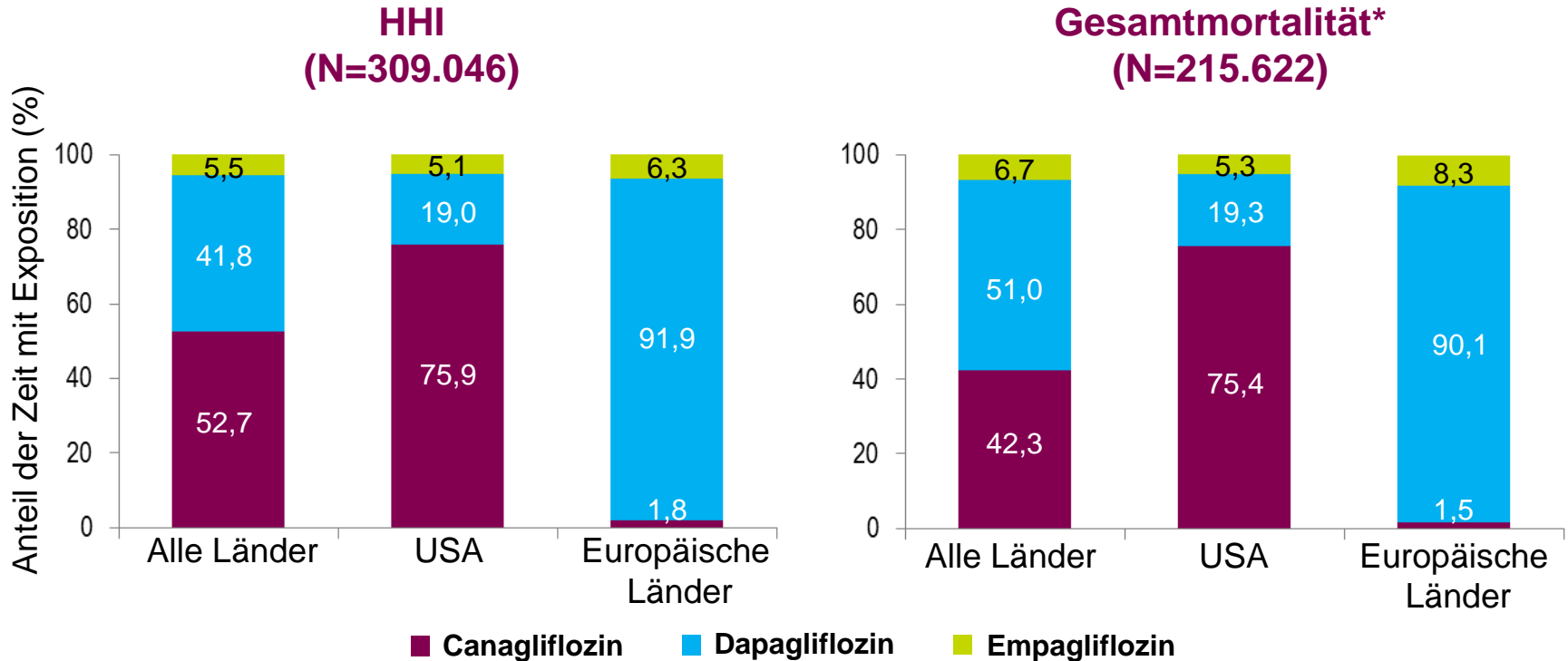
*> 6 Monate in Deutschland.

HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Modifiziert nach: Kosiborod M, et al. Präsentiert auf den ACC 66th Annual Scientific Sessions, Washington, D.C., 17-19 März 2017.

415-14. [<http://www.acc.org/~/media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2017/03/13/16/ACC717Mar16/2pmET%20CVD%20REAL%20Study.pdf>, abgerufen am 21.03.17].

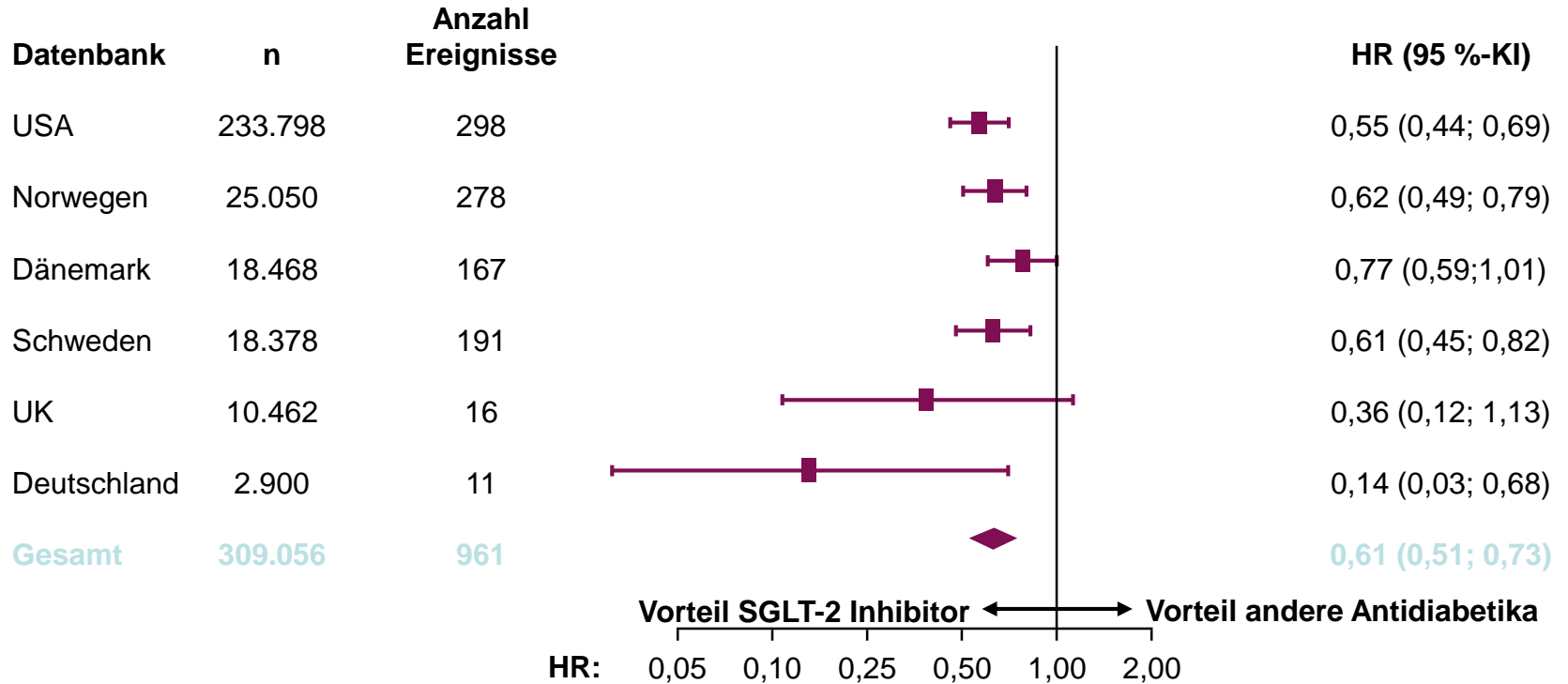
Anteil der verschiedenen SGLT-2 Inhibitoren



Es gab regionale Unterschiede im Gebrauch der SGLT-2 Inhibitoren. In den USA wird überwiegend Canagliflozin verordnet, während in den Europäischen Ländern hauptsächlich Dapagliflozin eingesetzt wird

TSCHÖPE

Primäre Analyse – HHI

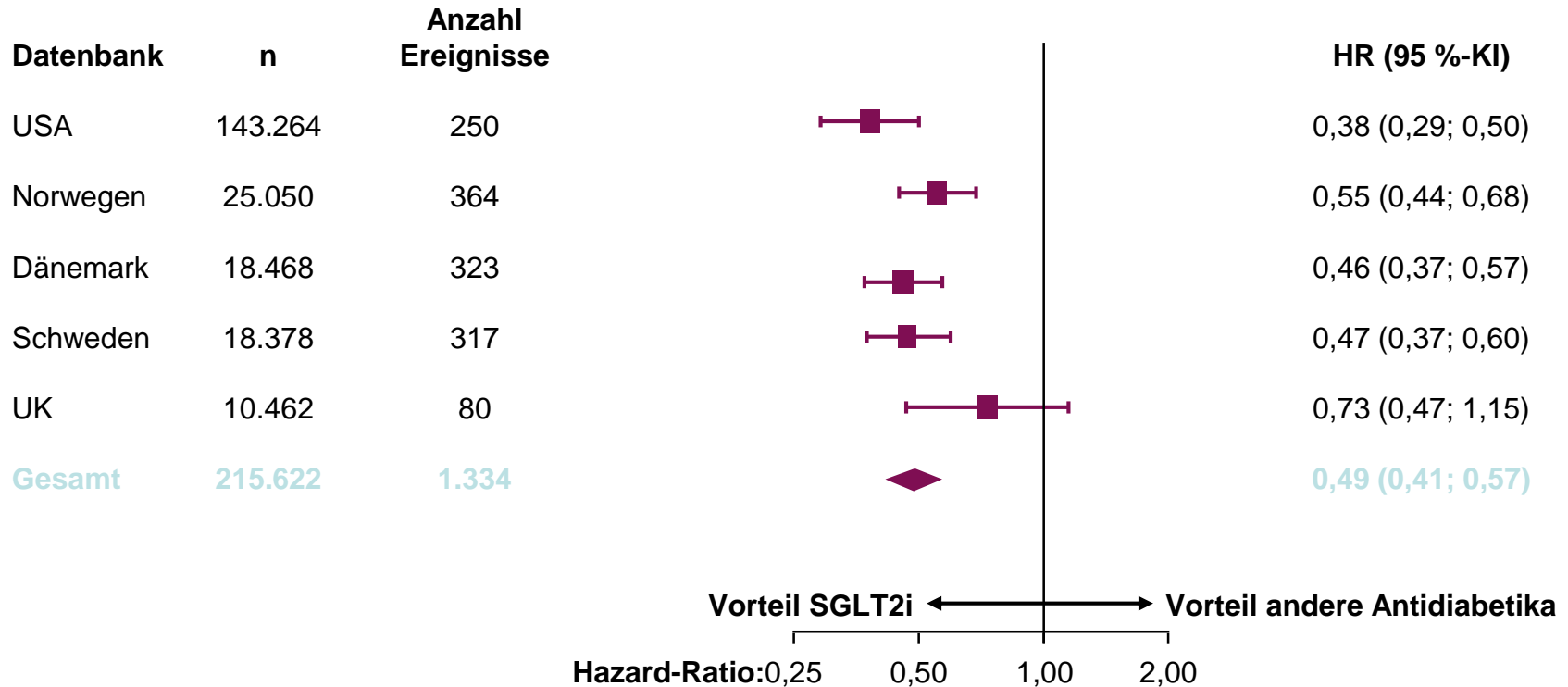


SGLT2i vs. andere Antidiabetika
p<0,001

Heterogenität
p=0,17

TSCHÖPE

Primäre Analyse – Gesamtmortalität



SGLT2i vs. andere Antidiabetika
p<0,001

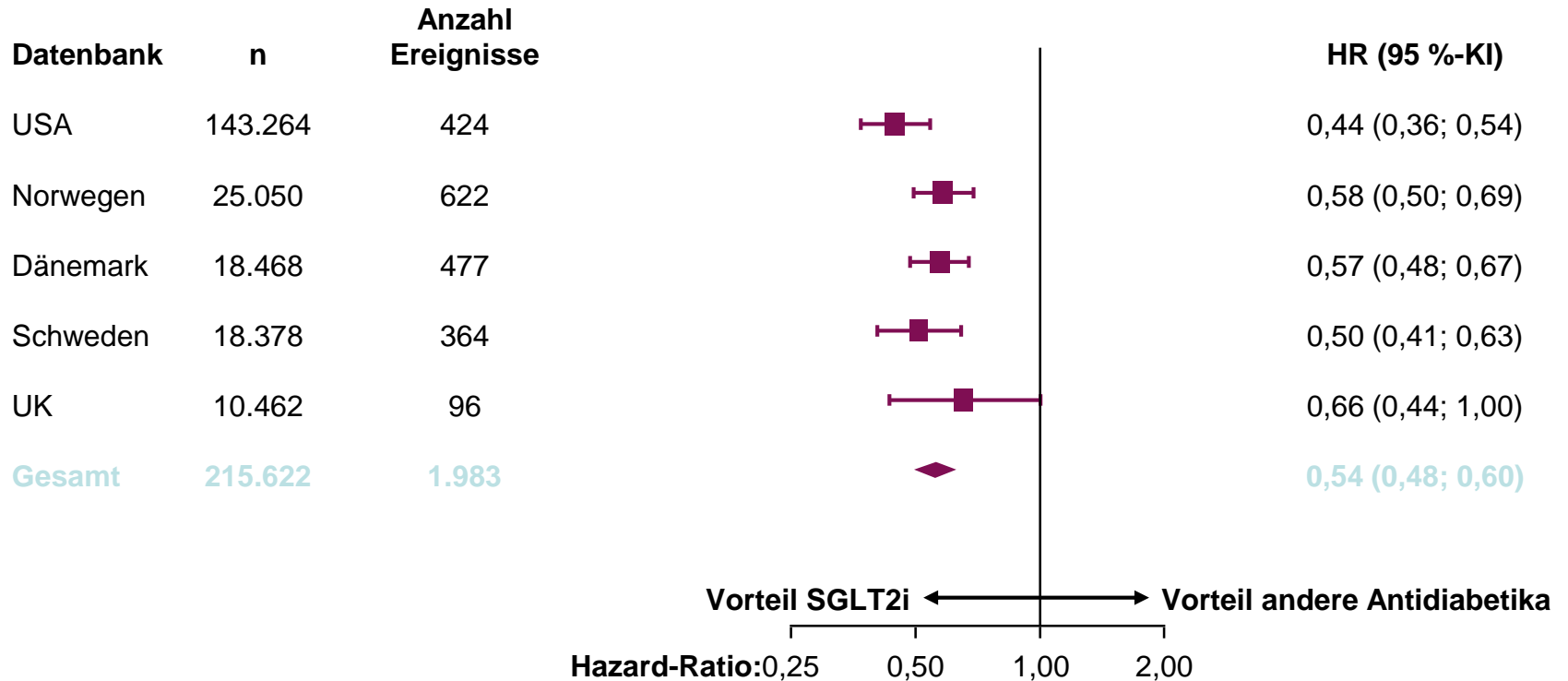
Heterogenität
p=0,09

TSCHÖPE

Dapagliflozin ist nicht zugelassen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos.
 On-Treatment-Daten, nicht adjustiert.
 HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; SGLT-2i, SGLT-2 Inhibitor.

Modifiziert nach: Kosiborod M, et al. Präsentiert auf den ACC 66th Annual Scientific Sessions, Washington, D.C., 17-19 März 2017.
 415-14. [<http://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2017/03/13/16/ACC717Mar16/2pmET%20CVD%20REAL%20Study.pdf>, abgerufen am 21.03.17].

Primäre Analyse – HHI oder Gesamtmortalität



SGLT2i vs. andere Antidiabetika
p<0,001

Heterogenität
p=0,17

TSCHÖPE

Dapagliflozin ist nicht zugelassen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos.
 On-Treatment-Daten, nicht adjustiert.
 HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; SGLT-2i, SGLT-2 Inhibitor.

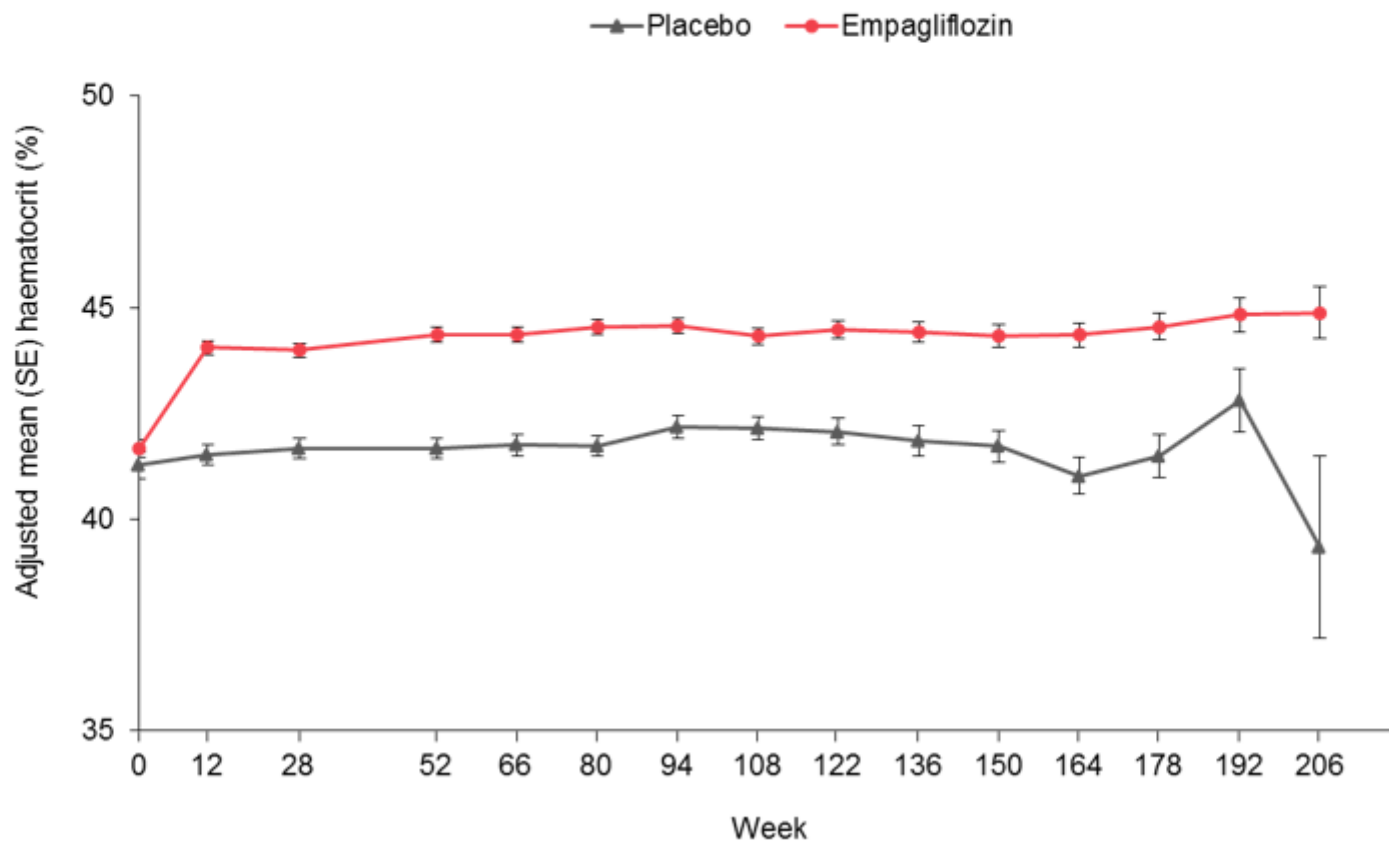
Modifiziert nach: Kosiborod M, et al. Präsentiert auf den ACC 66th Annual Scientific Sessions, Washington, D.C., 17-19 März 2017.
 415-14. [<http://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2017/03/13/18/ACC717Mar15/2pmET%20CVD%20REAL%20Study.pdf>, abgerufen am 21.03.17].

Hospitalization for Heart Failure

“ Mode of Action”



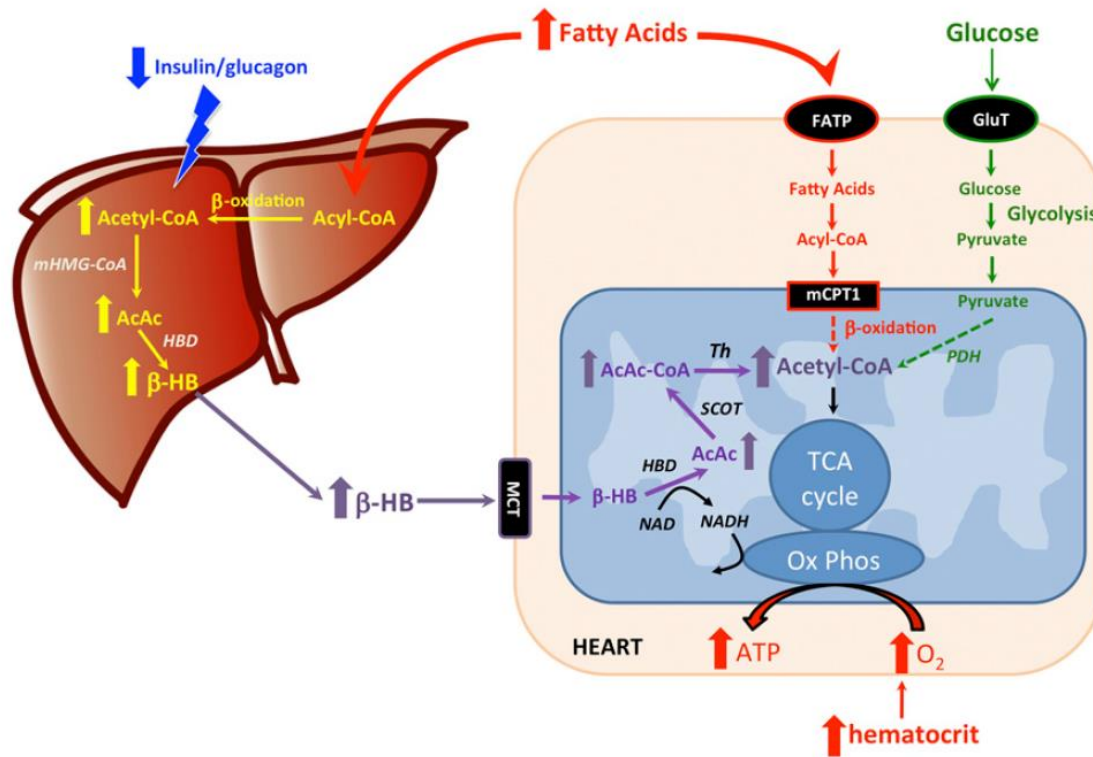
7. Haematocrit in patients with heart failure at baseline



CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis

Ele Ferrannini,¹ Michael Mark,² and Eric Mayoux²

Diabetes Care 2016;39:1108–1114 | DOI: 10.2337/dc16-0330

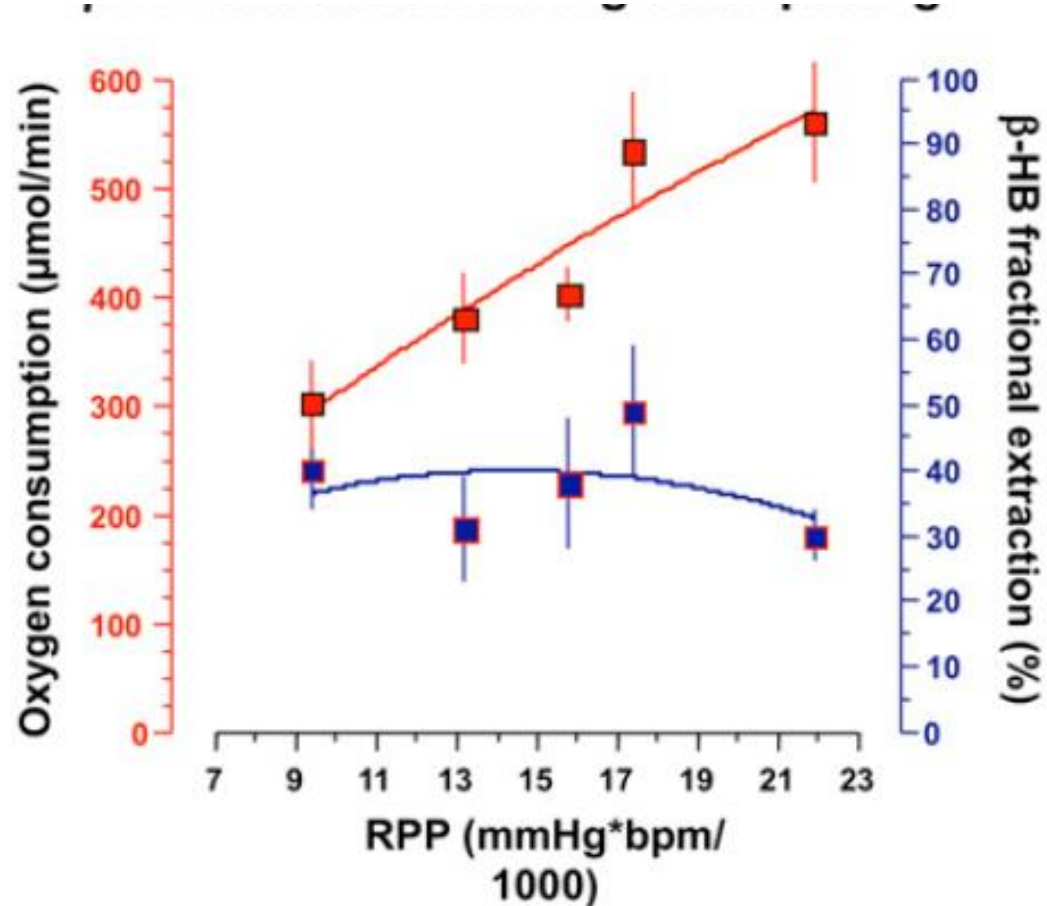


TSCHÖPE

CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis

Ele Ferrannini,¹ Michael Mark,² and Eric Mayoux²

Diabetes Care 2016;39:1108–1114 | DOI: 10.2337/dc16-0330



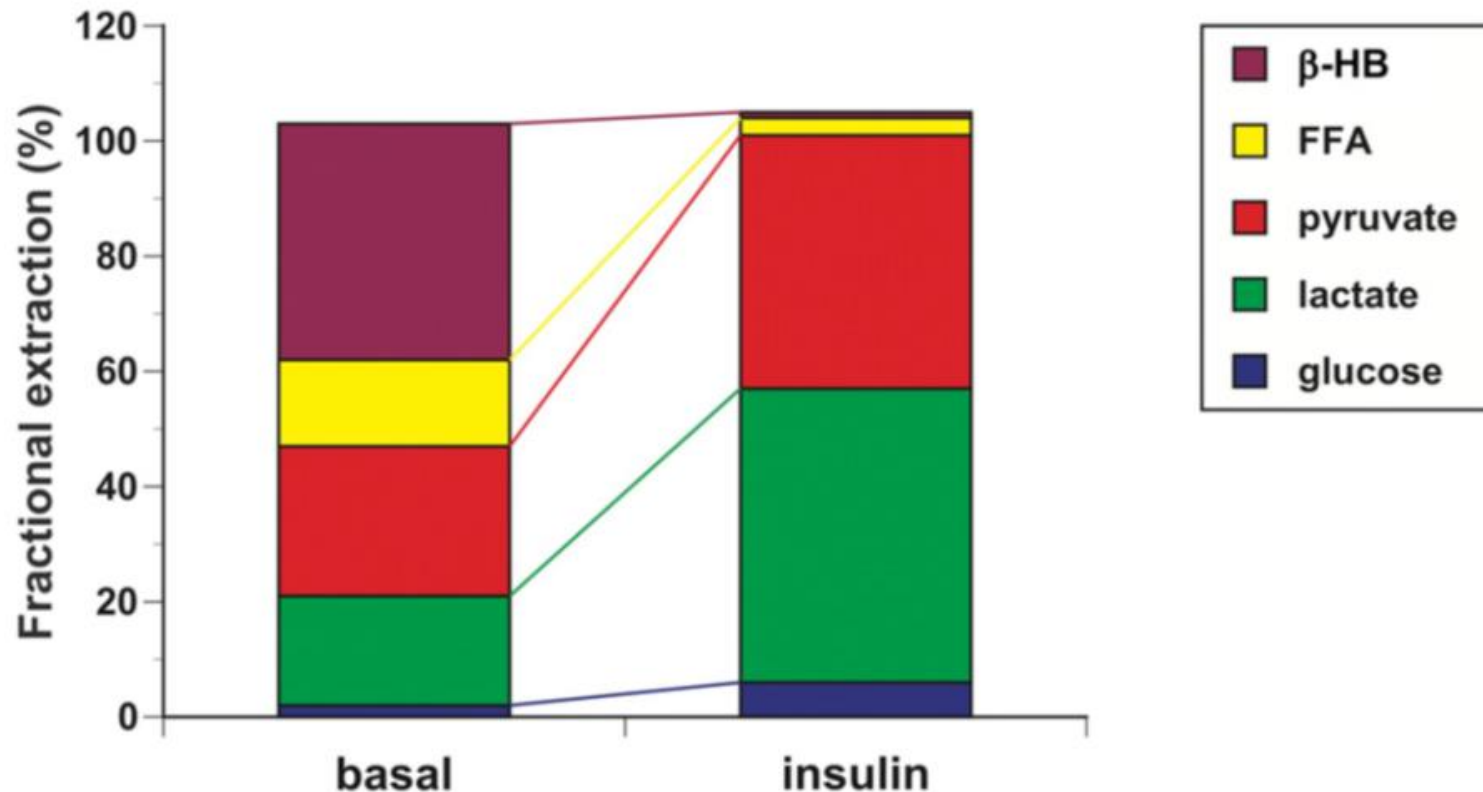
TSCHÖPE

CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis

Ele Ferrannini,¹ Michael Mark,² and Eric Mayoux²

Diabetes Care 2016;39:1108–1114 | DOI: 10.2337/dc16-0330

Substrate uptake in human heart



PE

Number needed to treat (NNT), um einen Todesfall bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko vorzubeugen: Große „Landmark-Trials“

