

Medikamenten- Dschungel in der Diabetologie

Dr. med. Claudine Falconnier Bendik
Leitende Ärztin Endokrinologie
KSBL Liestal

Diabetes in Zahlen

KEY MESSAGES

1 in 11 adults has diabetes (425 million)



Share this 

1 in 2 adults with diabetes is undiagnosed (212 million)



Share this 

12% of global health expenditure is spent on diabetes (\$727 billion)



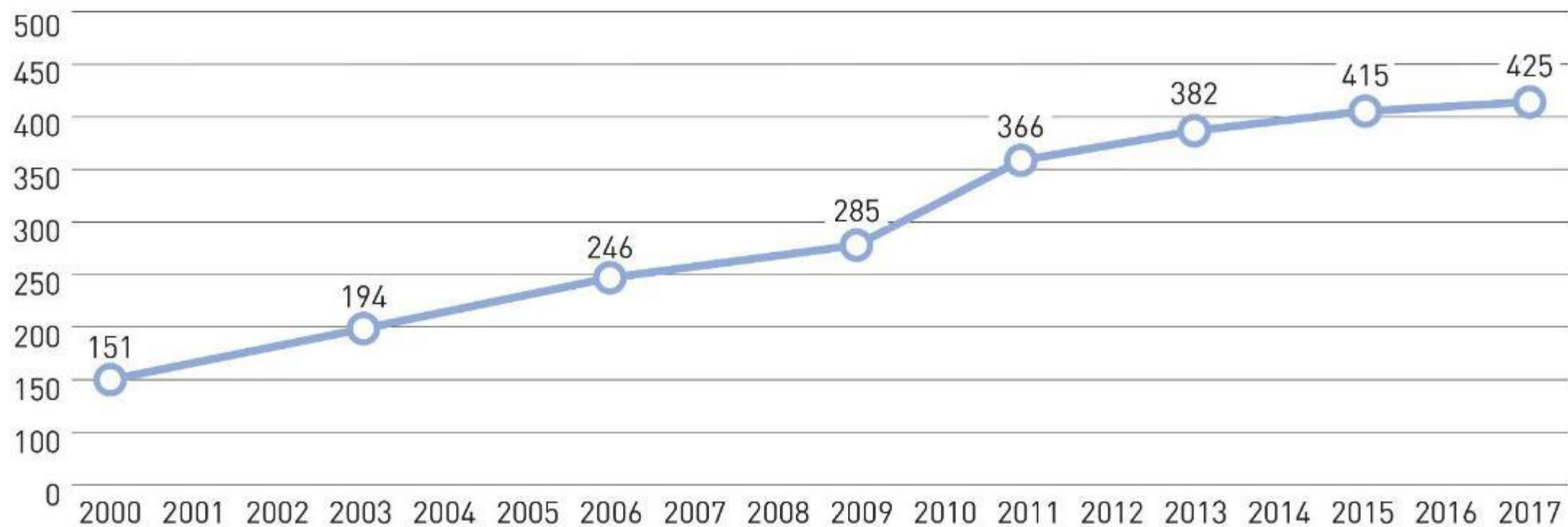
Share this 

1 in 6 births is affected by hyperglycaemia in pregnancy

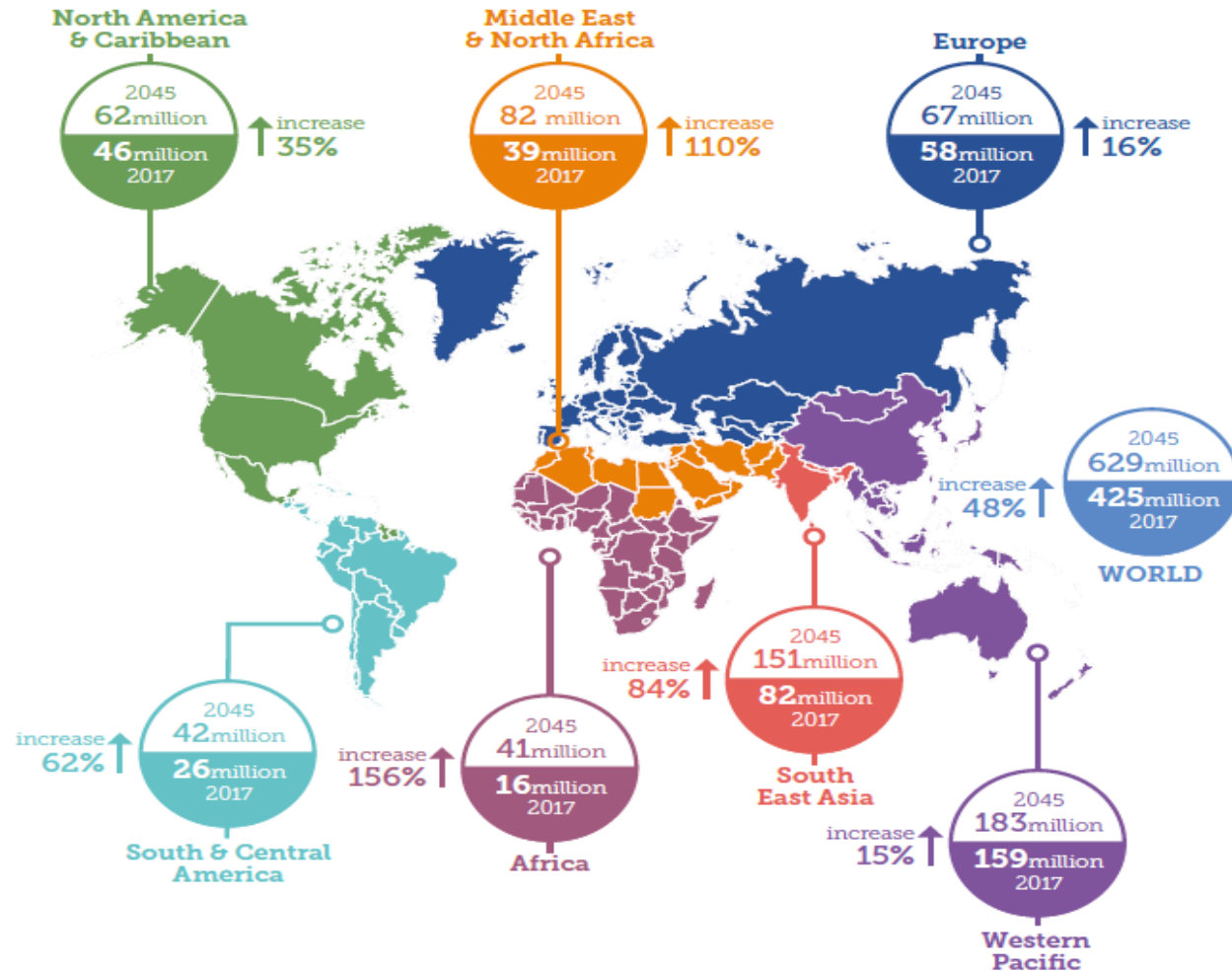


Share this 

Diabetiker weltweit (in Mio)



Diabetes - der weltweite Notfall



Diabetes Kosten 2017



Komplikationen

höheres Risiko für Zahnfleischentzündung und Zahnverlust

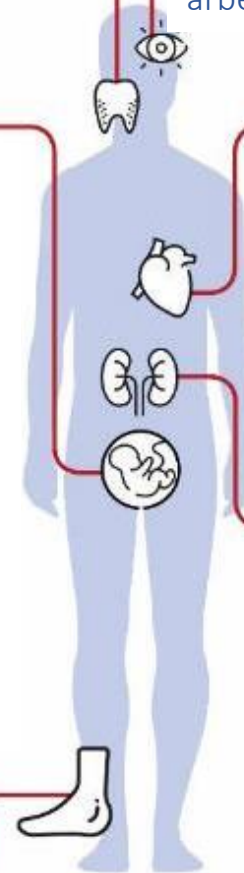
diabetische Retinopathie betrifft **ein Drittel** der Diabetiker – häufigste Ursache für Erblindung im arbeitsfähigen Alter

Schwangere mit Diabetes oder Risiko für Gestationsdiabetes müssen während der ganzen Schwangerschaft eine gute BZ-Einstellung haben, um Schäden für sich und **das Kind** zu vermeiden (höheres Risiko für Übergewicht, Diabetes, Hypertonie und Nierenerkrankung)

Risiko für cardiovaskuläre Krankheiten ist bei Diabetes **2 bis 3 x** höher

Auftreten von terminaler Niereninsuffizienz ist **10 x höher** bei Patienten mit Diabetes

weltweit muss bei Diabetikern alle **30 Sekunden** ein Bein (oder Teile davon) amputiert werden



Diabetes Medikamente

Sulfonylharnstoff

SGLT 2 Hemmer

Metformin

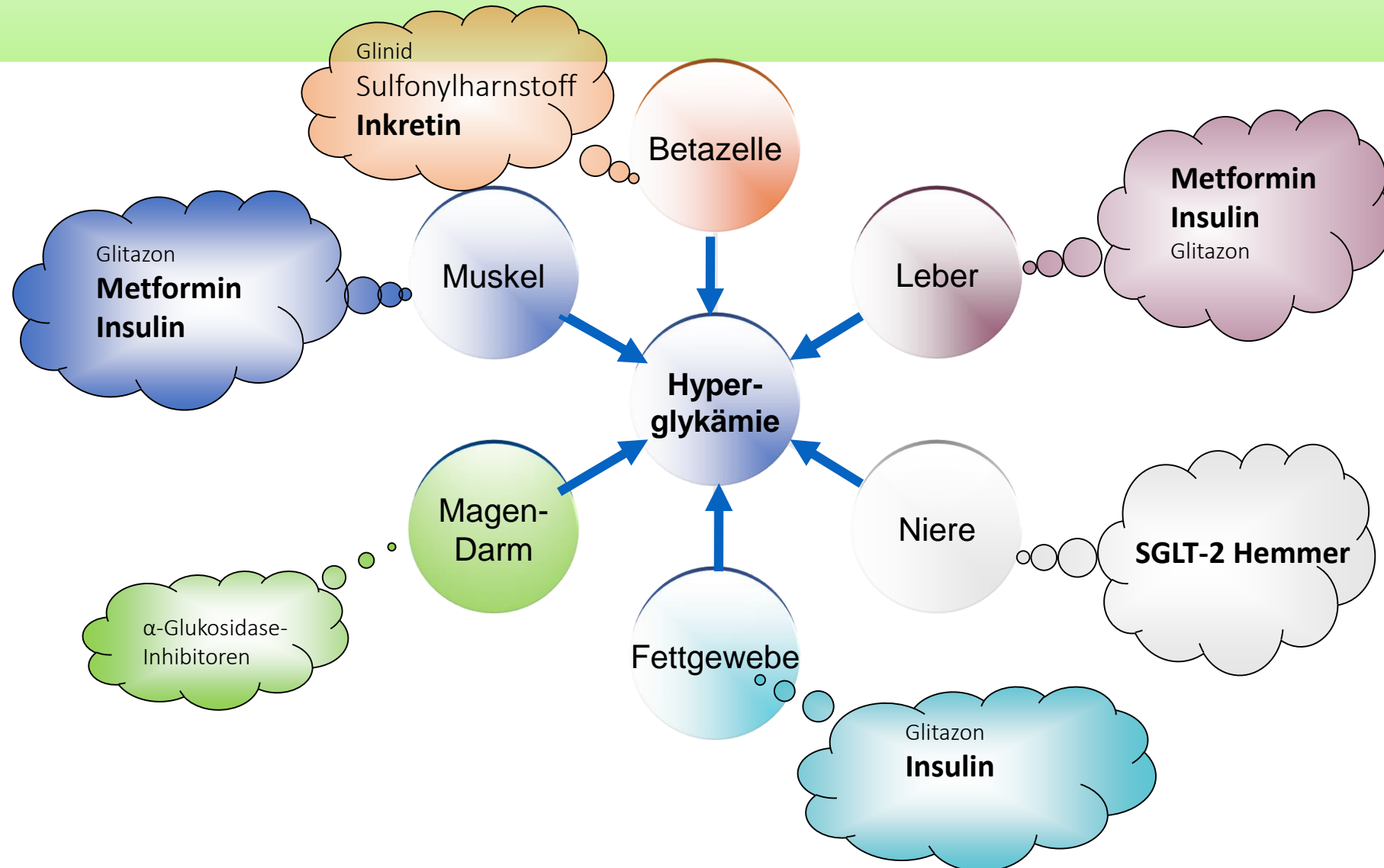
Diabetes mellitus

DPP 4 Hemmer

GLP 1 Analoga

Insulin

Was wirkt wo ?



Metformin

- Glucophage
- Metfin/Metformin
- verzögerte Wirkstoff-Freisetzung (XR) in Kombipräparaten
 - **DPP-4 Hemmer**
 - Janumet XR (mit Sitagliptin)
 - Kombiglyze XR (mit Saxagliptin)
 - **SGLT-2 Hemmer**
 - Xigduo XR (mit Dapagliflozin)



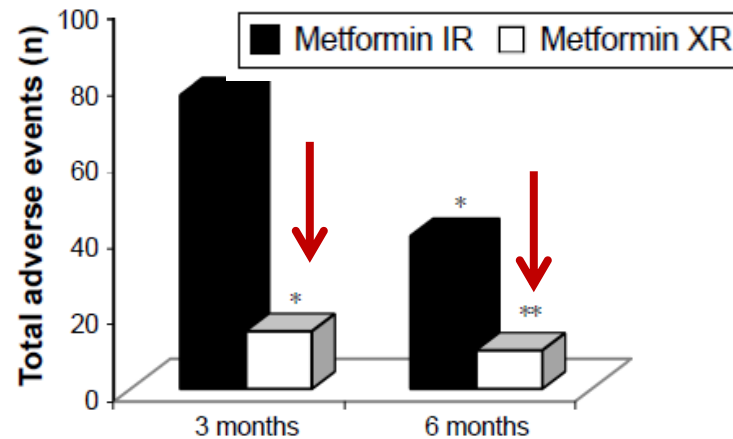
Dosierung 1 x tägl.

Metformin XR

Table 1 Characteristics of enrolled patients treated with Met-IR and Met-XR

Characteristics	Met-IR	Met-XR		
	Baseline		Met-IR	Met-XR
n	125	128	115	120
HbA _{1c} (%)	7.7±0.6	7.6±0.5	7.3±0.4*	6.8±0.3***

7.6±0.5 → **6 Monate** → 6.8±0.3***



Metformin Therapie kann zu einem Vitamin B12 Mangel führen, deshalb regelmässige Kontrollen empfohlen

Selten Laktatazidose, deshalb Vorsicht bei schwerer Krankheit und **Niereninsuffizienz**

Kombinationsmöglichkeiten

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylharnstoff	Thiazolidindione	DPP-4 Inhibitoren	SGLT2 Inhibitoren	GLP-1 Analoga	Insulin (basal)
+ TZD	+ SH	+ SH	+ SH	+ SH	+ TZD
oder DPP-4-Inh	oder DPP-4-Inh	oder TZD	oder TZD	oder SH	oder DPP-4-Inh
oder SGLT2-Inh	oder SGLT2-Inh	oder SGLT2-Inh	oder DPP-4-Inh	oder TZD	oder SGLT2-Inh
oder GLP-1	oder GLP-1	oder Insulin	oder Insulin	oder Insulin	oder GLP-1
oder Insulin	oder Insulin				

Metformin ist in Kombination mit allen anderen Substanzen **sinnvoll**

Sulfonylharnstoffe

- ↑ Insulinsekretion
- ↓ mikrovaskuläres Risiko (UKPDS)
- **Hypoglykämie, ↑ Gewicht**
- Nachlassende Wirkung bei langer Anwendung
- Negativer Effekt auf β -Zellen ?
- **Gliclazid**: Diamicron

Inkretine

Inkretine

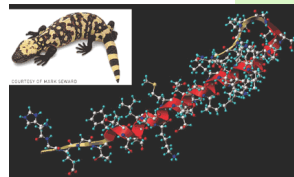
DPP-4 Hemmer
Januvia, Galvus,
Trajenta, Onglyza,
Vipidia



GLP-1 Analoga



Exendin-basiert
Byetta, Bydureon
Lyxumia



**Humanes GLP-1
Analogon**
Victoza, Ozempic,
Trulicity

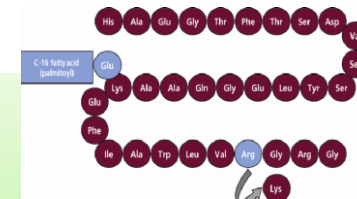
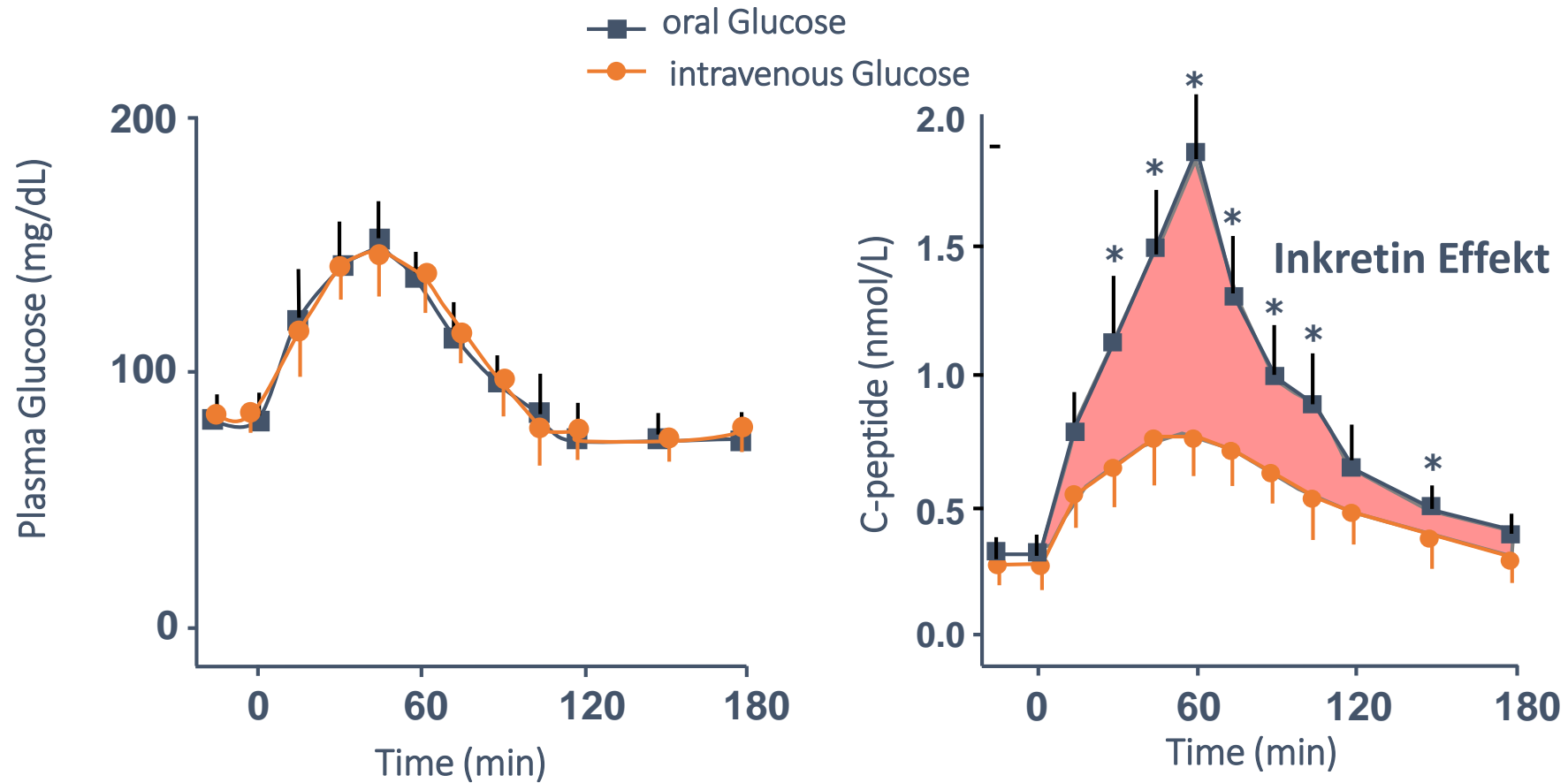
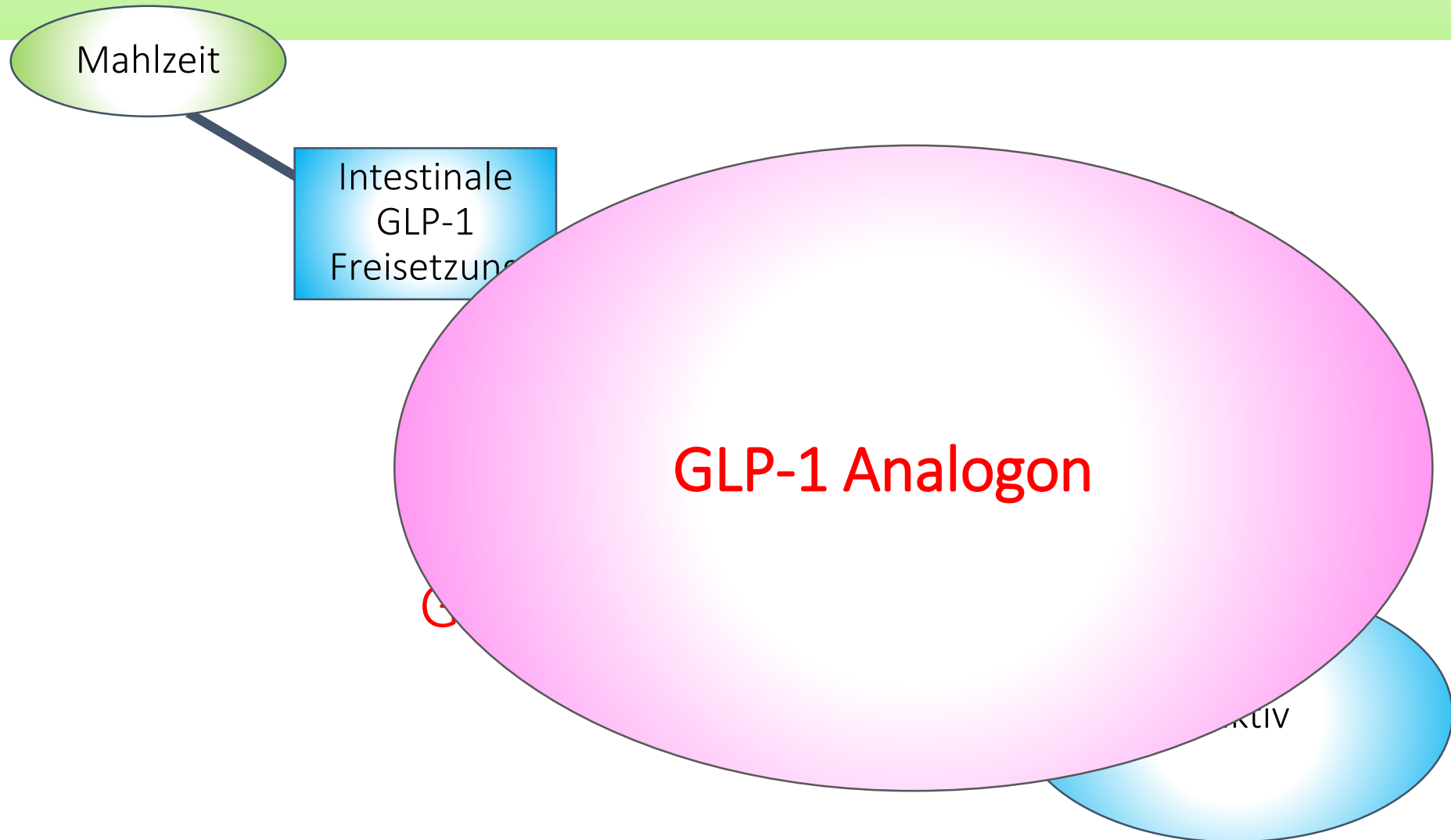


Figure 1 Structural Formula of liraglutide

Inkretine



Inkretine



DPP 4 Hemmer

- ↑Insulin-Sekretion (Glukose abhängig)
- **Keine Hypoglykämie**
- Gewichtsneutral
- **Kein** Benefit kardiovaskulär oder bei Mortalität
- ↑Herzinsuffizienz (Saxagliptin)

mässige Blutzuckersenkung

möglicher Einsatz auch bei Niereninsuffizienz (Kompendium)

DPP 4 Hemmer

- **Vipidia** - Alogliptin
- **Trajenta** - Linagliptin
- **Onglyza** - Saxagliptin
Qtern: Kombi mit SGLT-2Hemmer
- **Januvia, Xelevia** - Sitagliptin
- **Galvus** - Vildagliptin



Alle auch als Kombi mit Metformin
Janumet XR, Onglyza XR

GLP-1 Analoga

- ↑Insulin-Sekretion (Glukose abhängig)
- Verzögert Magenentleerung, ↑Sättigungsgefühl
- **Keine Hypoglykämie**
- **Gewichtsreduktion**
- **↓cv Erkrankungen** (Liraglutid/Semaglutid)
- Gastrointestinale Nebenwirkungen

Möglicher Einsatz auch bei Niereninsuffizienz (Kompendium)

Vergütung durch Krankenkasse bei BMI > 28 kg/m²

GLP-1 Analoga

- **Byetta** (2 x pro Tag) – Exenatide



- **Victoza, Saxenda** (1 x pro Tag) – Liraglutide



- **Lyxumia** (1 x pro Tag) - Lixisenatide



- **Ozempic** (1 x pro Woche) - Semaglutide



- **Trulicity** (1 x pro Woche) - Dulaglutide



- **Bydureon** (1 x pro Woche) - Exenatide



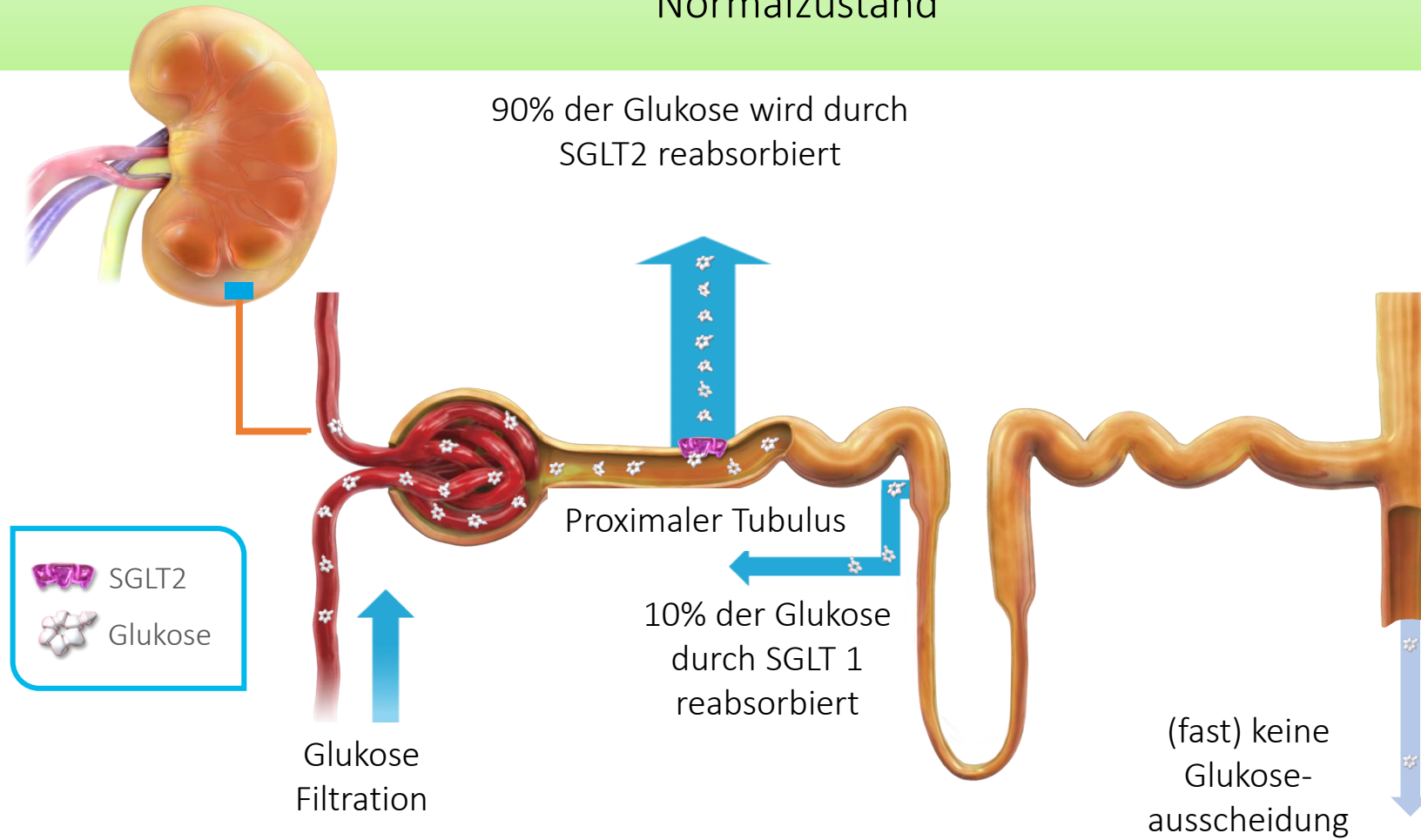
MERKE

Eine Kombinationstherapie von
DPP 4 Hemmern und GLP-1 Analoga ist
NICHT sinnvoll

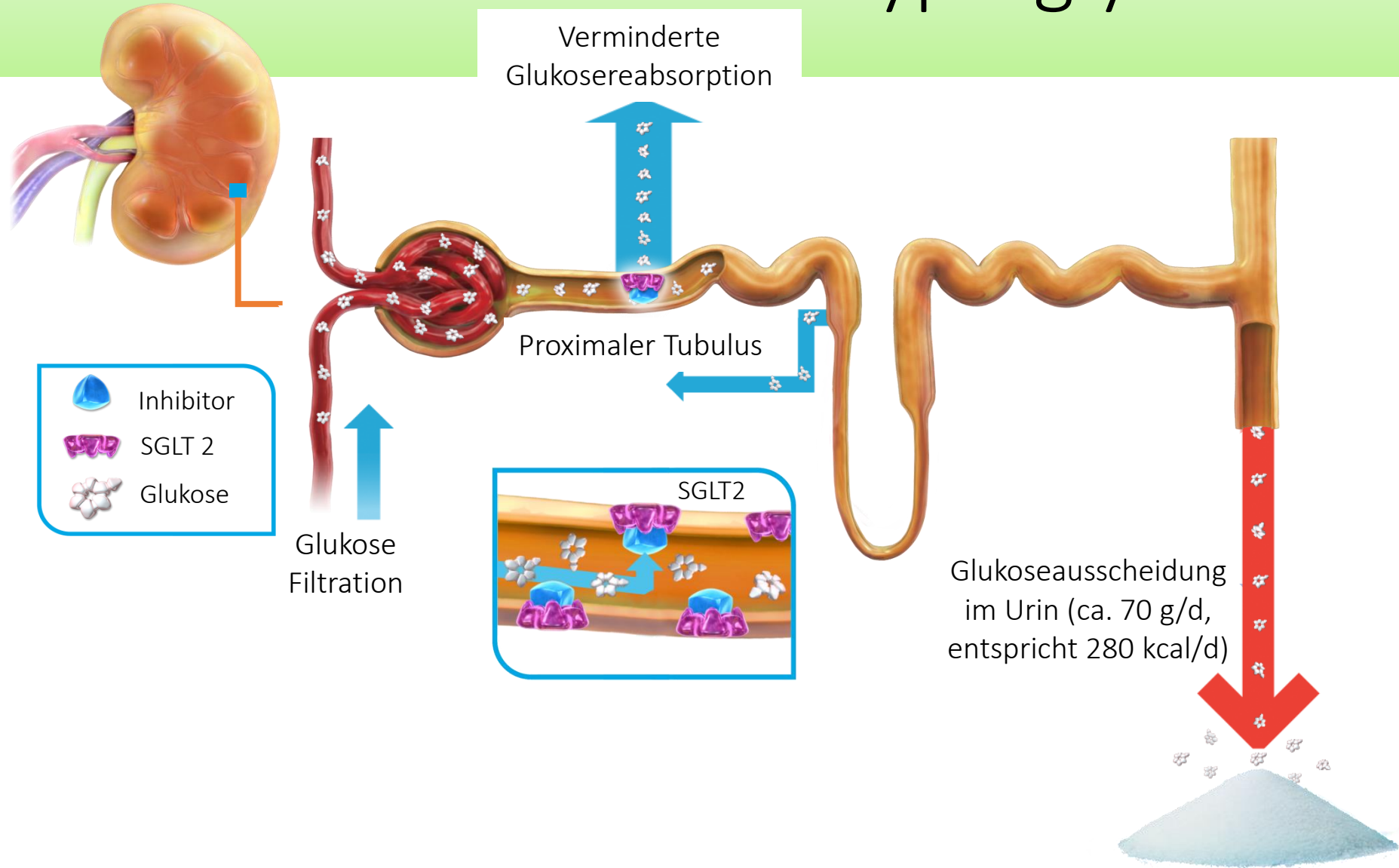


SGLT 2 Hemmer

Normalzustand



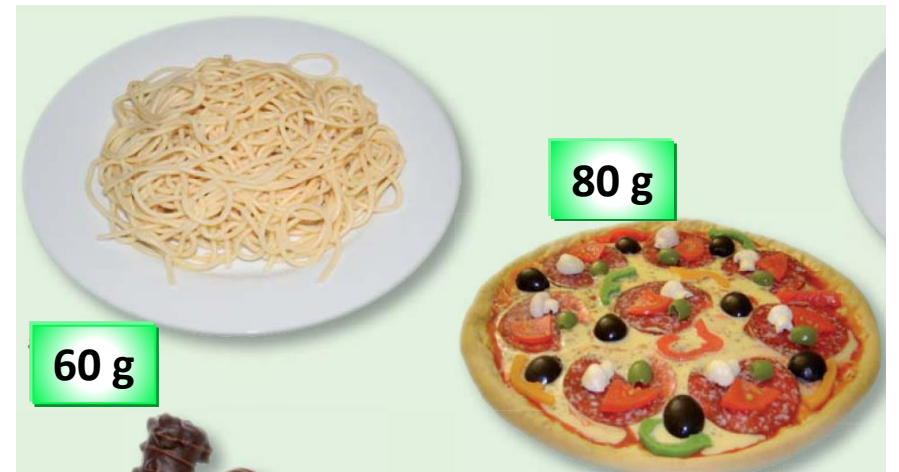
SGLT 2 Hemmer bei Hyperglykämie



SGLT 2 Hemmer

- Verhindert in der Niere die Wiederaufnahme des Zuckers durch Hemmung des Na-Gluc-Cotransporters (SGLT 2)
- Ausscheidung von 60-80 g Zucker pro Tag
- Wirksamkeit in jedem Stadium der Erkrankung
- Voraussetzung: gesunde Niere

Verlust von 240 - 320 kcal / Tag



SGLT 2 Hemmer

- Blockiert Glukose-Wiederaufnahme in der Niere
- **Keine Hypoglykämie**, leichte Gewichtsreduktion
- **Senkt Mortalität** (Jardiance)
- ↓Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz
- Urogenitalinfektionen
- Normoglykämie **Ketoazidose** bei Insulinmangel

SGLT 2 Hemmer

- **Jardiance** - Empagliflozin
- **Forxiga** - Dapagliflozin
 - Kombi mit DPP-4-Hemmer: Qtern
- **Invokana** - Canagliflozin



Alle auch als Kombi mit Metformin

MERKE

Eine Kombitherapie von SGLT 2 Hemmern
mit DPP 4 Hemmern oder GLP-1 Analoga
ist **sinnvoll**

Kombitablette: Qtern (Onglyza + Forxiga)



EMPA-REG[®]



LEADER[®]

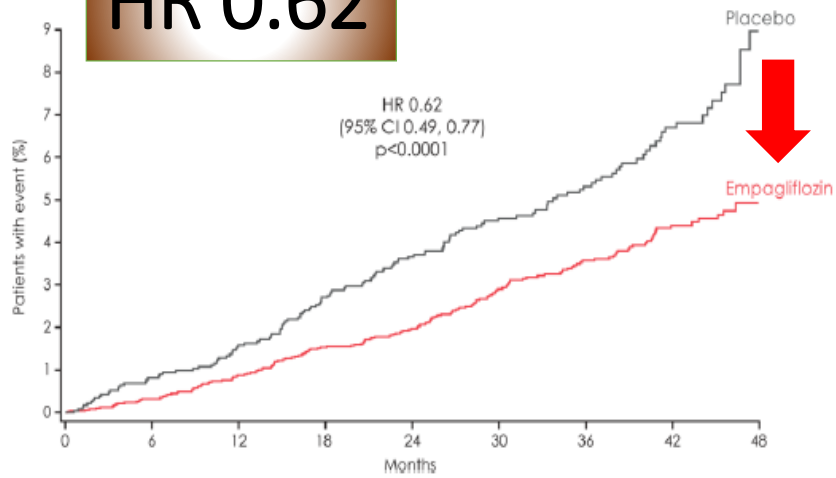
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:
Evaluation of cardiovascular outcome Results



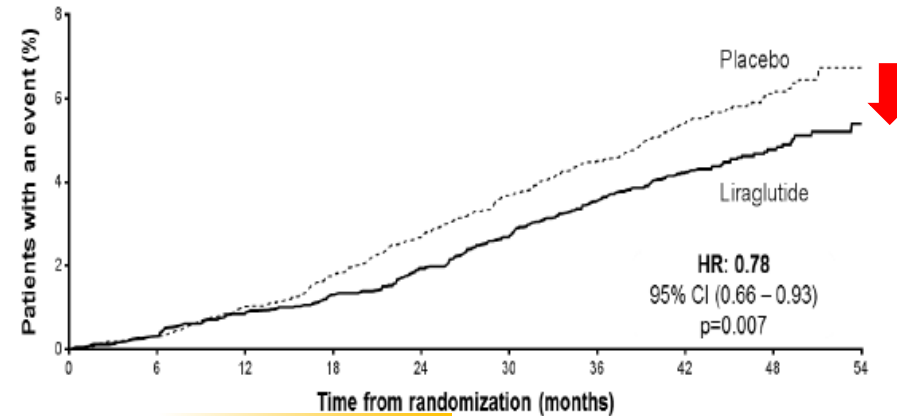
kardiovaskulärer Tod



HR 0.62



HR 0.78



Gesamt-Mortalität ↓

What's new?

- 4 Substanzen mit Nutzen bei Herz-Kreislauf-Krankheit und Tod:
 - **SGLT-2 Hemmer:**
 - Empagliflozin - Jardiance
 - Canagliflozin - Invokana (Amputation?)
 - **GLP-1 Analogon:**
 - Liraglutide - Victoza/Saxenda
 - Semaglutide - Ozempic (Retinopathie?)
- **Sitagliptin** (DPP-4 Hemmer) – Januvia zeigt kein vermehrtes Risiko bei Herzinsuffizienz (im Gegensatz zu Saxa- und Alogliptin)

Basalinsulin

- **Detemir:**

- Levemir



- **Glargin:**

- Lantus, Abasaglar
- Toujeo (U-300)

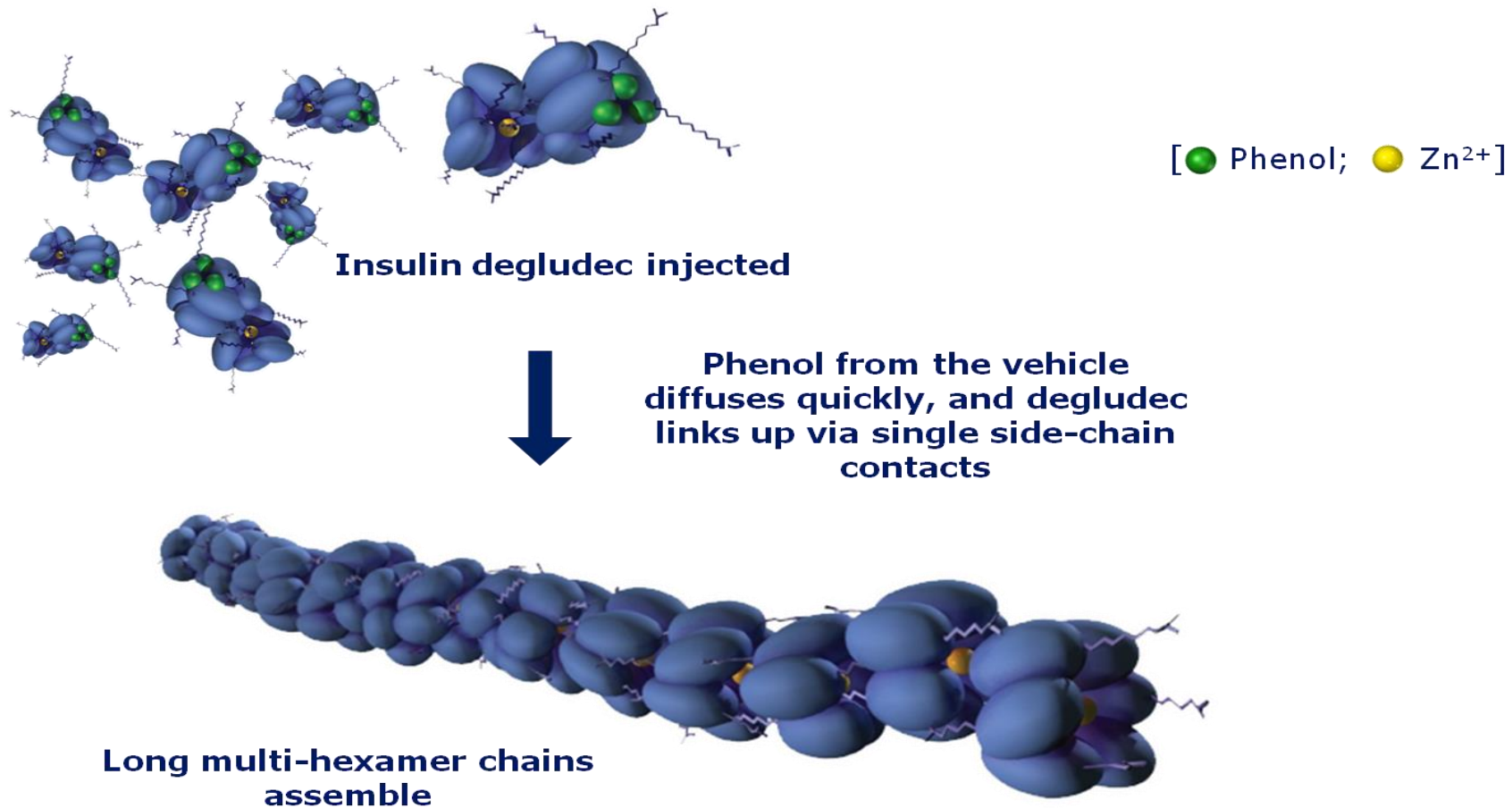


- **Degludec:**

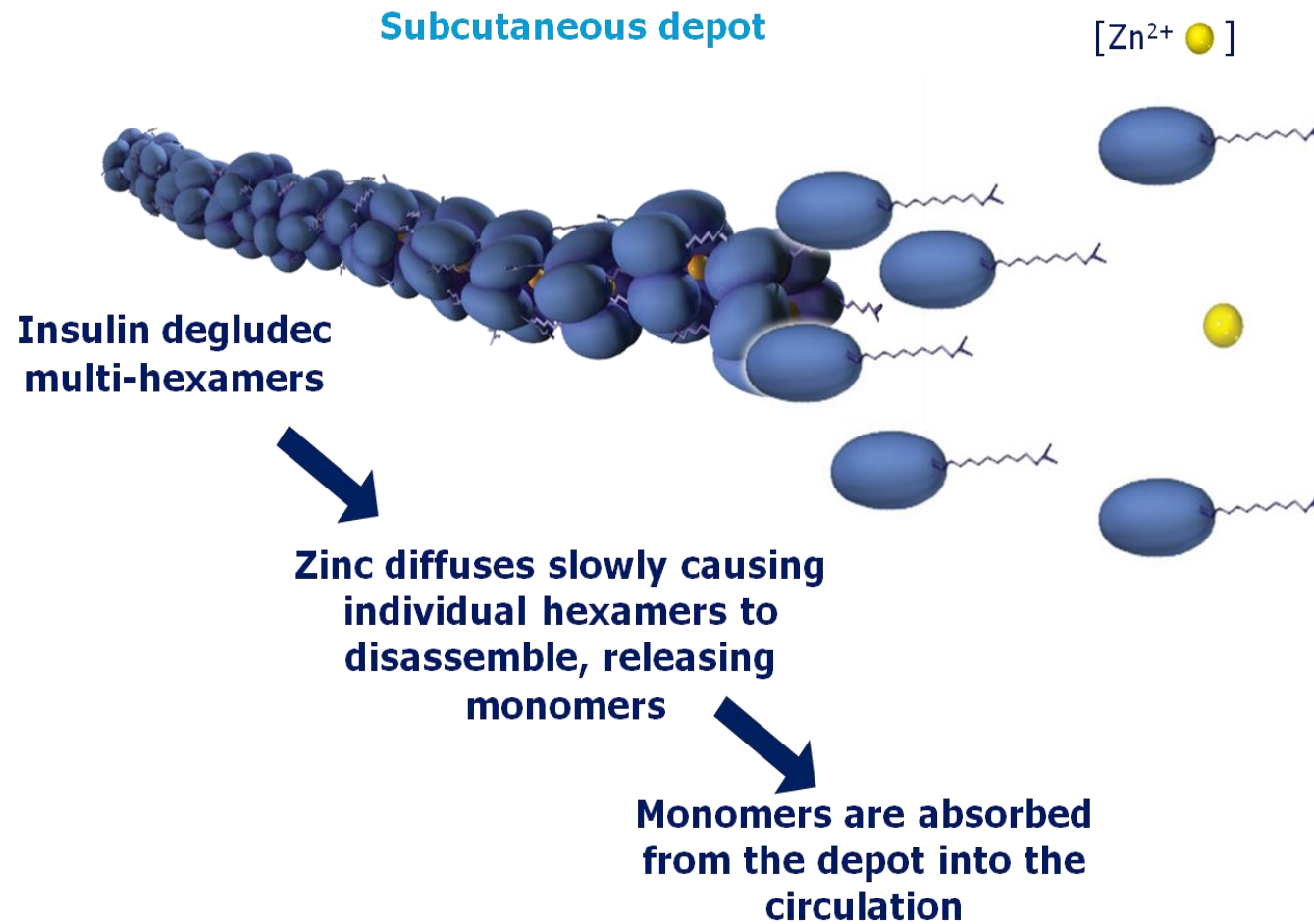
- Tresiba
- Tresiba (U-200)



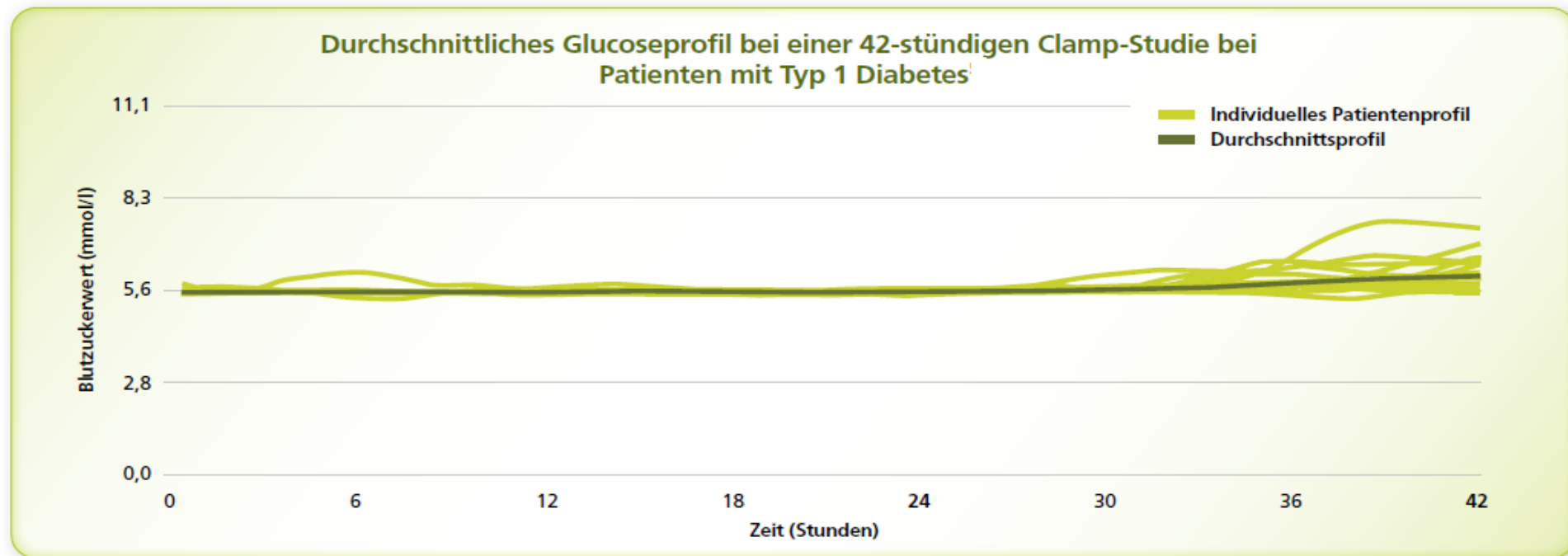
Tresiba - Degludec



Tresiba - Degludec

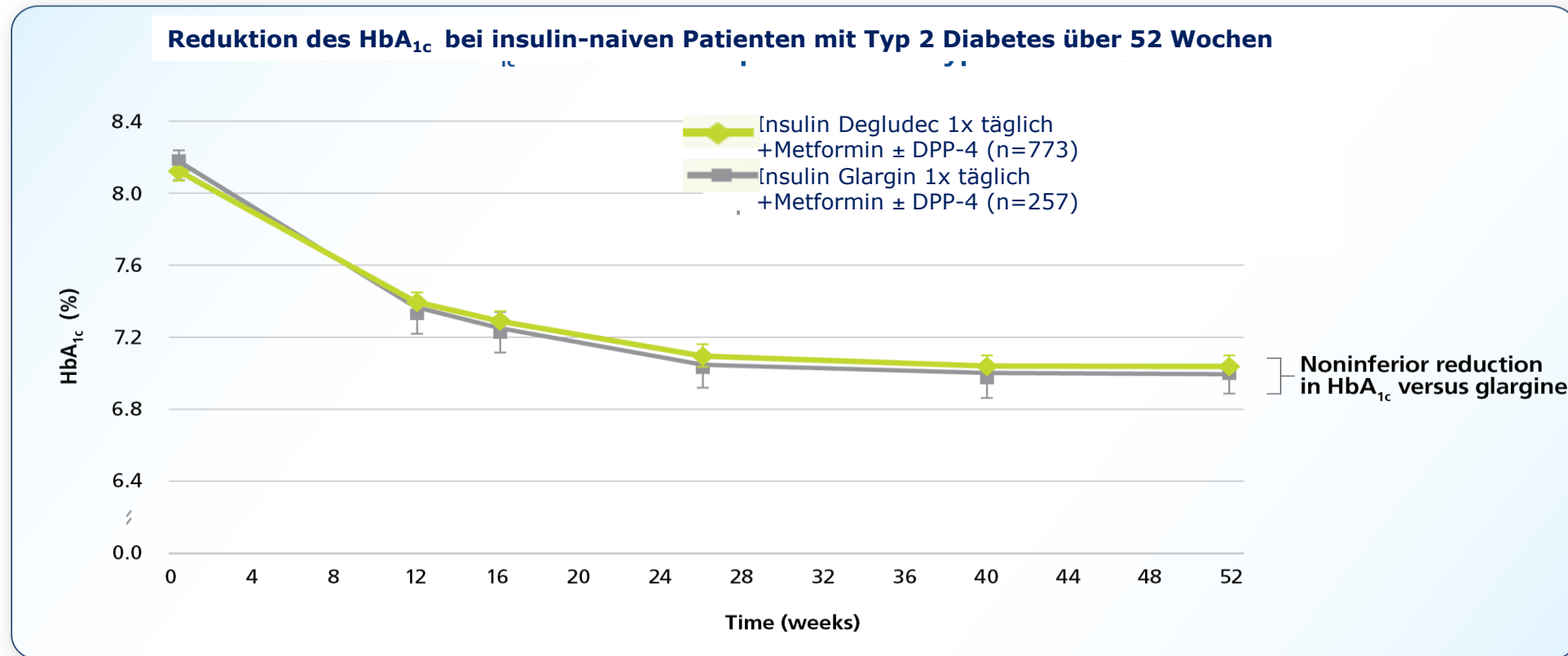


Tresiba – 42 Stunden Wirkung



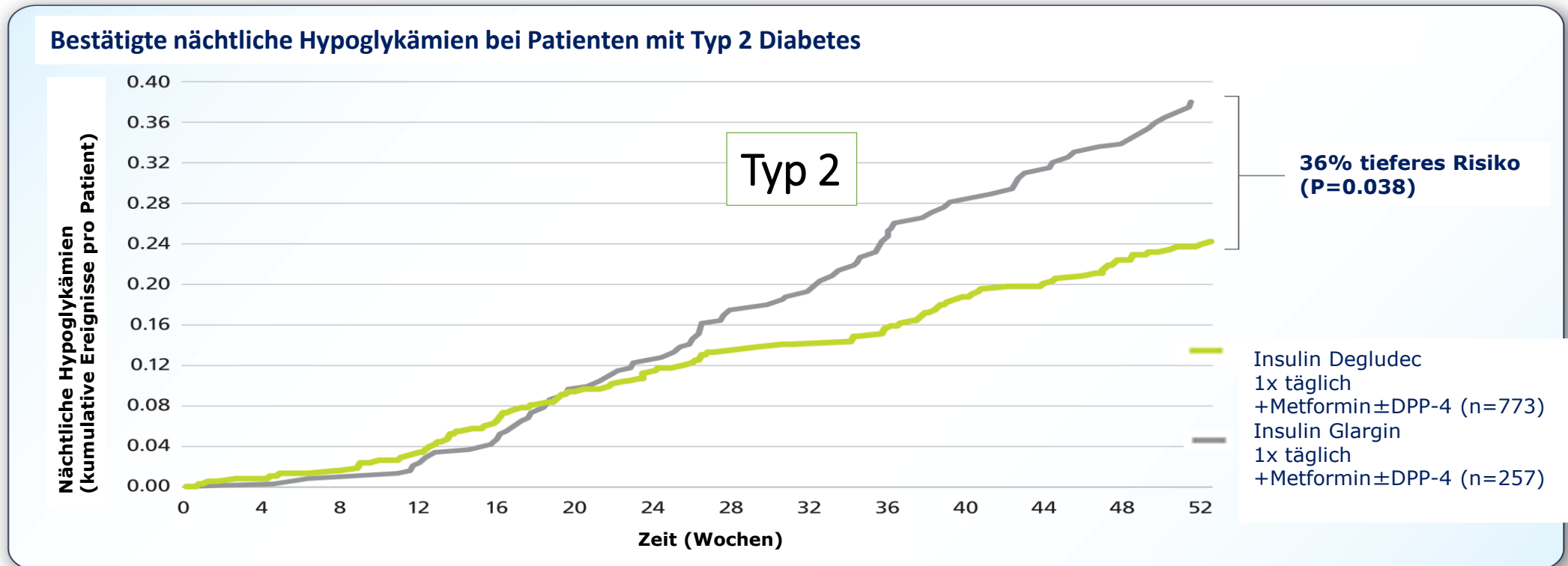
42-stündiger euglykämischer Clamp nach 1x täglicher Gabe von Insulin Degludec unter Steady-State Bedingungen am Tag 8 (n=66)

Tresiba vs. Lantus



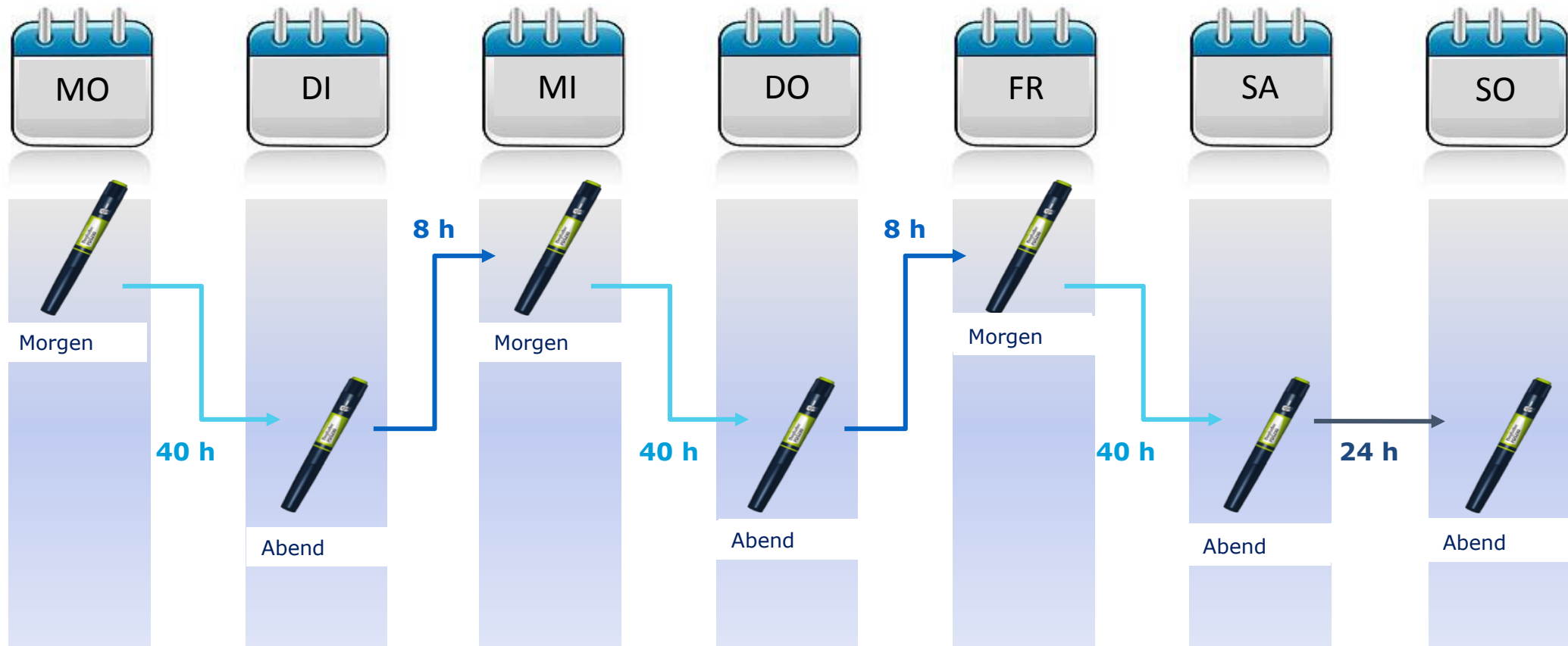
DPP-4= Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor

Tresiba vs. Lantus



- 36% tieferes Risiko für nächtliche Hypoglykämien vs Insulin Glargin ($P=0.038$)
- 86% tieferes Risiko für schwere Hypoglykämien vs Insulin Glargin ($P=0.017$)
- 18% tieferes Risiko für bestätigte Hypoglykämien vs Insulin Glargin ($P=NS$)

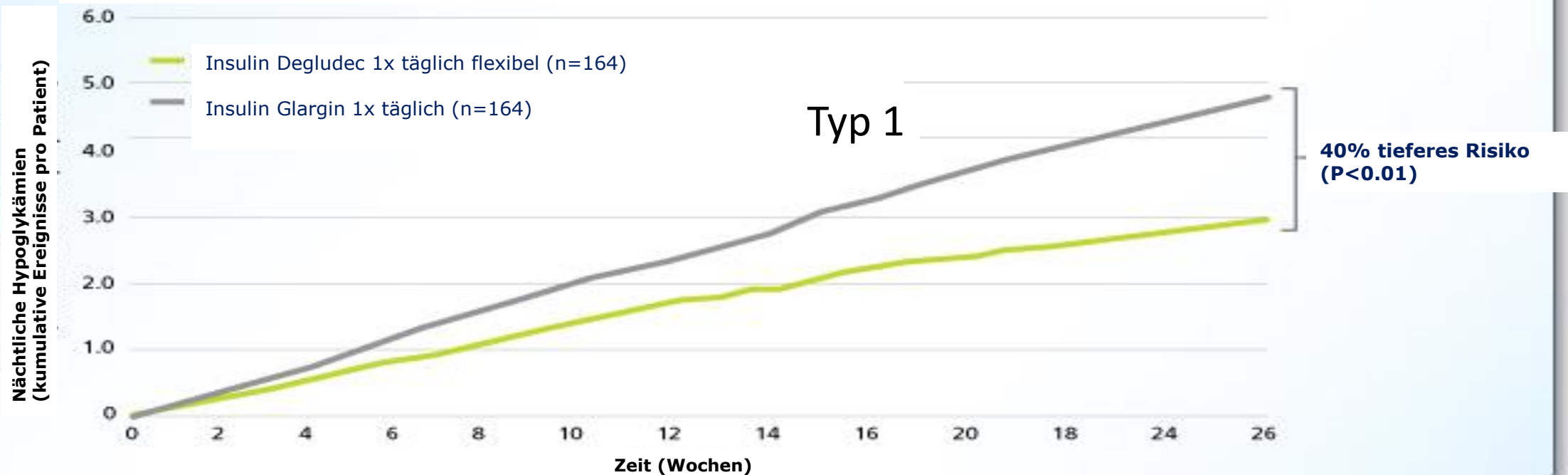
Tresiba vs. Lantus



Die lange Wirkdauer und das Steady-State Profil von Insulin Degludec erlauben eine forciert flexible Dosierung bei Patienten mit Diabetes.

Tresiba vs. Lantus

Bestätigte nächtliche Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes über 26 Wochen



Bolus- und Mischinsuline

- **Lispro: Humalog**

- Humalog U-100, Humalog U-200
- Humalog Mix 25 (25% Bolus), Mix 50 (50% Bolus)



- **Glulisin:**

- Apidra

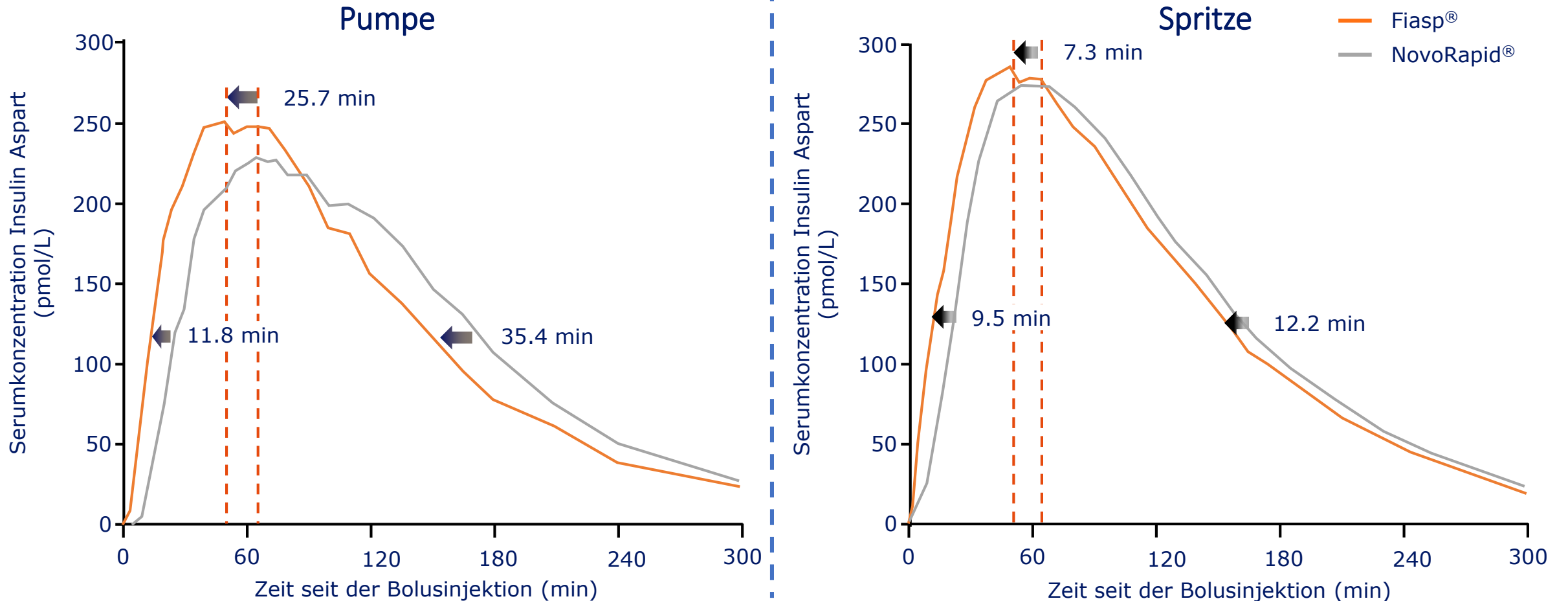


- **Aspart:**

- Novorapid
- Fiasp (ultra fast acting)
- Ryzodeg (Novorapid 30%, Tresiba 70%)

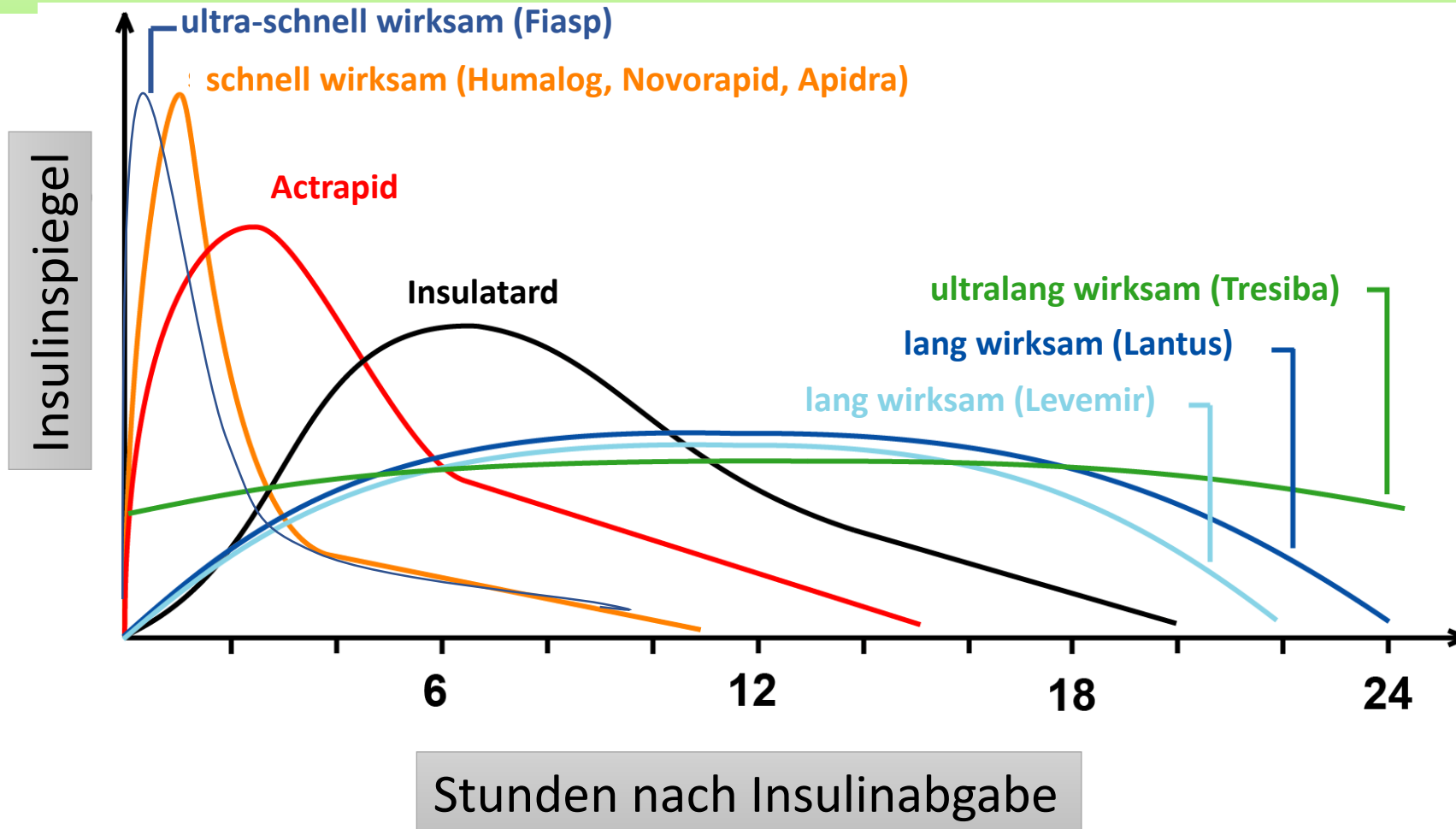


Fiasp vs. Novorapid



PK, Pharmakakinetik; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; s.c., subkutan

Wirkdauer



Kombinationen

- **Degludec:**

- Xultophy (Tresiba/Victoza)
 - 1 Dosisschritt: 1 E Tresiba, 0.036 mg Victoza

- **Glargin:**

- Suliqua 100/50 und 100/33 (Lantus/Lyxumia)
 - 1 Dosisschritt: 1 E Lantus, 0.5 ug oder 0.33 ug Lyxumia

Insulin + GLP-1



23-jährige Studentin

- Seit 2 Wochen zunehmend Müdigkeit, viel Durst, viel Urin, verschwommenes Sehen, Acetongeruch
- Bisher gesunde, sportliche Frau
- Verdachtsdiagnose?
- Therapie?



34-jähriger Informatiker

- Bekannter Diabetes Typ 2 seit 4 Jahren
- Therapie mit Metformin und Januvia
- HbA1c 8.2%, Gewicht 105 kg (+ 10 kg)

- Wie weiter?



57-jähriger Manager

- Bekannter Diabetes Typ 2 seit 10 Jahren
- Therapie mit Metformin und Diamicron
- Herzinfarkt vor einem Monat
- HbA1c 7.1%, gelegentliche Unterzuckerungen

- Muss man da was ändern?



...wann gebe ich was...

- Schwere Blutzuckerentgleisung mit Symptomen → Insulin
- Insulin bei Niereninsuffizienz immer möglich, aber Hypos, Gewichtsanstieg
- Übergewicht (BMI>28) mit/ohne Herzkrankheit: GLP-1 Analoga
- Herzkrankheit mit/ohne Übergewicht: SGLT-2 Hemmer (aber Vorsicht bei Insulinmangel: Ketoazidose)
- DPP 4 Hemmer gut verträglich, keine positive Wirkung auf Herz und Gewicht
- Sulfonylharnstoffe mit Hypoglykämien und Gewichtsanstieg, keine positive Wirkung auf das Herz

Die ultimative Wundertherapie

- HbA1c Senkung bis 1.5 %
- KEINE Nebenwirkungen
- Kardiovaskuläre Krankheit und Tod ↓
- Depressionen ↓
- Sehr günstig

????????????

REGELMÄSSIGE BEWEGUNG





DANKE

Klassen + Substanzen	Produktname	Kombination mit Metformin
Biguanide		
Metformin	Glucophage® od. Generika	
SGLT 2 Hemmer		
Canagliflozin	Invokana® (2x mehr Amputationen)	Vokanamet®
Dapagliflozin	Forxiga®	Xigduo® XR
Empagliflozin	Jardiance®	Jardiance Met®
DPP 4 Hemmer		
Alogliptin	Vipidi®	Vipdomet®
Linagliptin	Trajenta®	Jentaduet®
Saxagliptin	Onglyza®	Kombiglyze® XR
Sitagliptin	Januvia® , Xelevia®	Janumet® , -XR, Velmetia®
Vildagliptin	Galvus®	Galvumet®
Sulfonylharnstoff		
Gliclazide	Diamicro® od. Generika	
Glibenclamide	Daoni® od. Generika	Glucovance®
Glimepiride	Amaryl® od. Generika	

Haben in Studien einen Vorteil gegenüber Substanzen der gleichen Klasse gezeigt

Klassen + Substanzen	Produktname	Kombination
GLP-1 Analoga		
Exenatide	Byetta® (2 x täglich)	
Exenatide slow release	Bydureon® (1 x wöchentlich)	
Liraglutide	Victoza® (1 x täglich)	+ Insulin Degludec: Xultophy®
Semaglutide	Ozempic® (+ x wöchentlich)	
Dulaglutide	Trulicity® (1 x wöchentlich)	
Lixisenatide	Lyxumia® (1 x täglich)	+ Insulin Glargine: Suliqua®
Insulin-Analoga, langwirksam		
Degludec	Tresiba® , Tresiba U20®	+ Liraglutide: Xultophy®
Detemir	Levemir®	
Glargine	Lantu®	+ Lixisenatide: Suliqua®
- Glargine 300	Toujeo®	
- Glargine-Biosimilar	Abasagla®	

Haben in Studien einen Vorteil gegenüber Substanzen der gleichen Klasse gezeigt

Klassen + Substanzen	Produktname	Kombination
Humaninsulin, intermediate duration		
NPH	Huminsulin® , Insulatard®	
Insulin-Analoga, kurzwirksam		
Lispro	Humalog®	
Glulisin	Apidra®	
Aspart	Novorapid®	
- Aspart ultra fast acting	Fiasp®	
Mischinsuline		
Lispro	Humalog®	Humalog Mix® (NPH-Insulin)
Aspart	NovoRapid®	NovoMix® (NPH-Insulin)
Aspart + Degludec	NovoRapid®	Ryzode® (Degludec)