

Praxis und Klinik im Dialog

„Insulinanaloga, GLP1 Analoga und SGLT 2 Hemmer – wer will da noch Normalinsulin und Sulfonylharnstoffe“

Dr. med. Florian Tegtmeier
Facharzt für Innere Medizin (Hausärztl.) / Diabetologie
Conflict of interest: Keine Zuwendungen

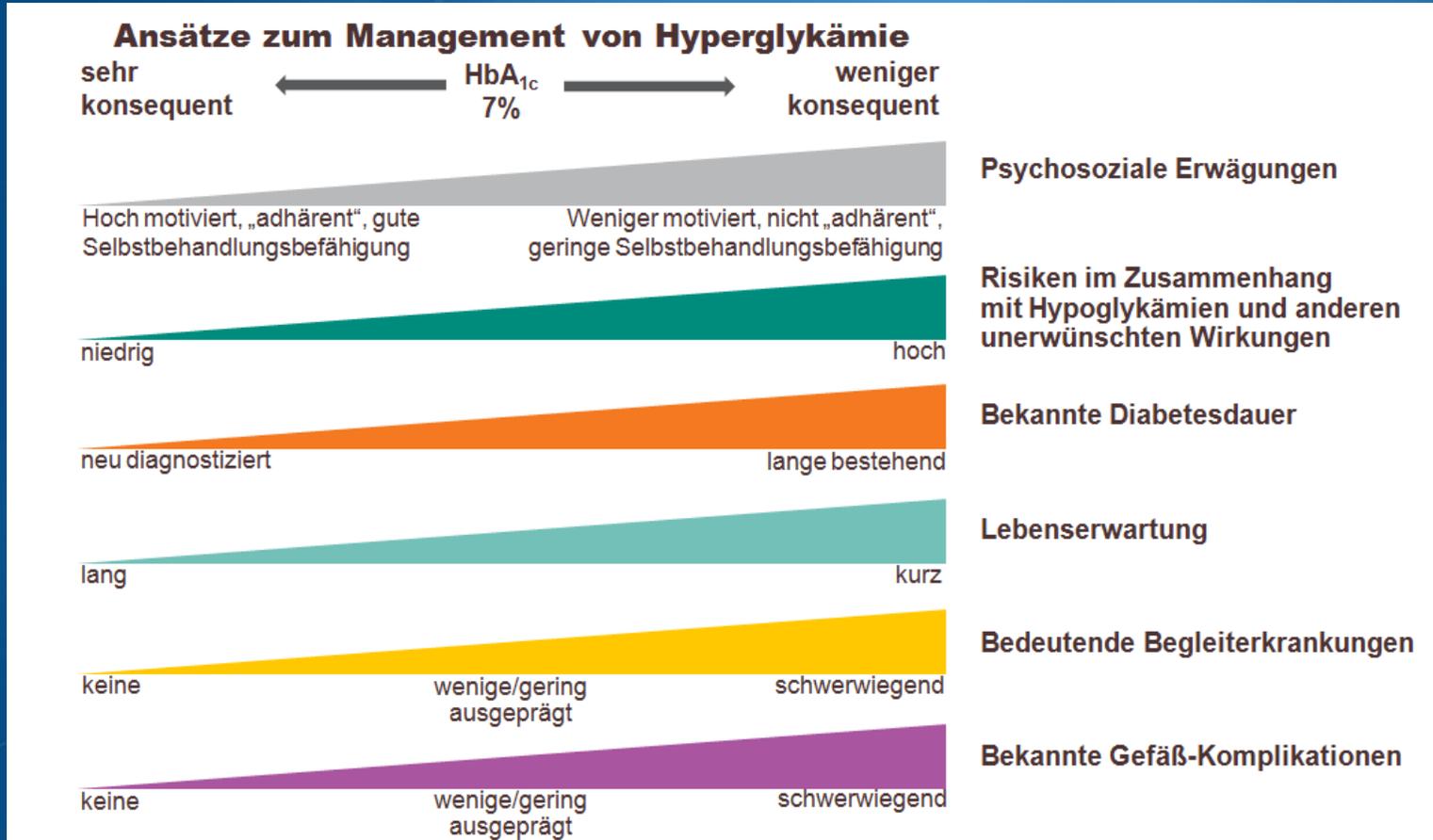
Einleitung

- Initial vorgeschlagener Vortragstitel „Insulin aspart u. Liraglutide – wer will da noch Metformin“
- Metformin so lange gastrointestinal verträglich u. bzgl. Nierenfunktion zulässig **Basis jeglicher Therapie** des Typ 2 Diabetes (**Antidiabetikum der 1. Wahl**; Änderung 2017: eGFR > 60ml/min 2x 1000mg, eGFR > 30ml/min 2x 500mg)
- **Unterschiedliche Diabetes-Typen** (Pathophysiologie) - Typ 1 DM, Typ 2 DM, LADA Typ 1 DM, „Double Diabetes“, Typ 3 Diabetes (z.B. MODY 2 - SH), Typ 4 Diabetes (Gestationsdiabetes) - bedingen unterschiedliche Therapie-Regime u. Anforderungen an Antidiabetika

Einleitung II

- **Paradigmenwechsel** in der Diabetologie nach der Veröffentlichung der Studien ACCORD / ADVANCE (2008) hin zu einer Individualisierung der Diabetes-Therapieziele sowie des HbA1c –Therapieziel-Korridors
- **Definition dieser Ziele** in Abhängigkeit von Alter/ Lebenserwartung, Begleiterkrankungen, Beruf, Lebensgewohnheiten, Lebensqualität,
- **Therapieentscheidung:** Abwägung zwischen **Nutzen** (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und **Schaden** (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen

ADA / EASD Algorithmen zur individualisierten antidiabetischen Therapie



Festlegung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von NW, insbesondere Hypoglykämie und Gewichtszunahme

Wirkstoffauswahl: NVL Typ 2

NVL Therapie des Typ-2-Diabetes
Langfassung
1. Auflage, Version 3



6. Pharmakotherapie

Grundsätze der Wirkstoffauswahl

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

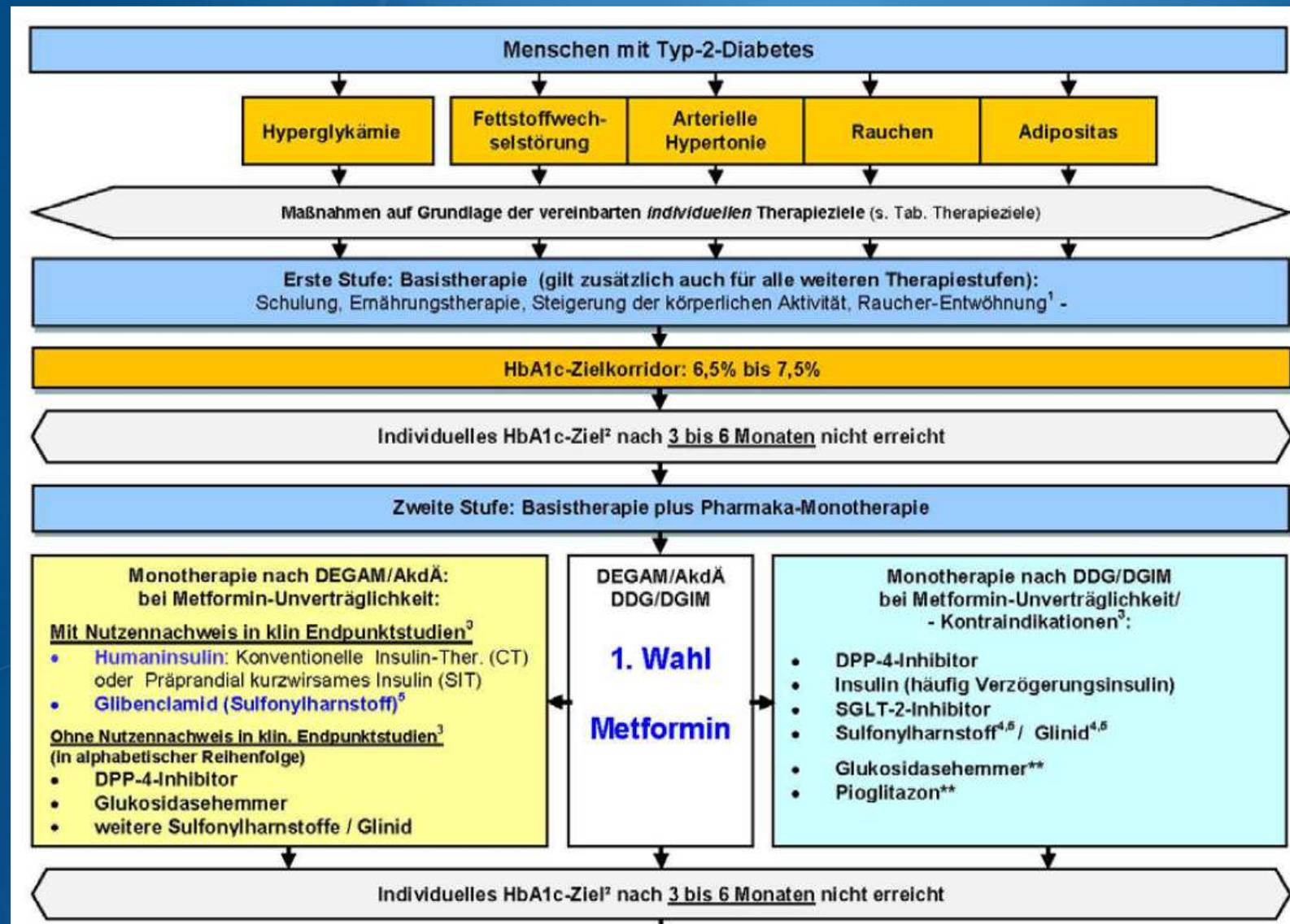
- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte;
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung;
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit;
- Patientenpräferenzen und
- Patientensicherheit.

Kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputation u. a.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen. Leider gibt es nicht für alle Substanzen ausreichende Evidenz bezogen auf klinisch relevante Endpunkte.

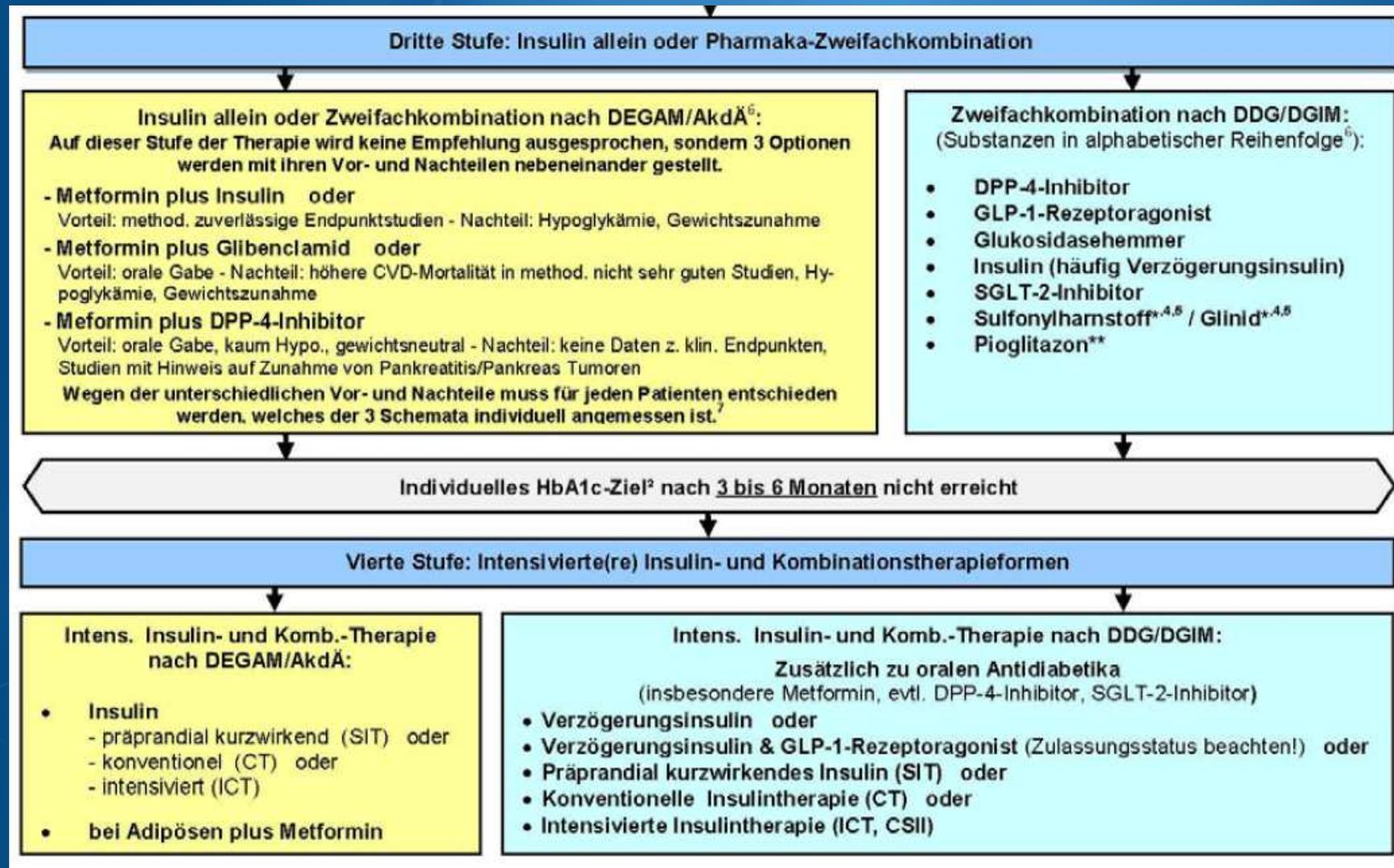
→ Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V (IQWiG im Auftrag GbA, Arzneimittelrichtlinien)

→ Forderung der Zulassungsbehörden **kardiovaskulärer Sicherheitsstudien** für neue Antidiabetika

NVL Typ 2 Diabetes I



NVL Typ 2 Diabetes II



Kardiovaskuläre Endpunktstudien bei Typ 2 Diabetes: Zusammenfassung 2018

Substanz	Studie	Mikrovask.	CVD	Mortalität
Metformin	UKPDS	↓	↓	↔
Sulfonylharnstoff	???	???	???	↔
Pioglitazon	ProActive	↓	↓	↔
Pioglitazon	TOSCA-IT	↓	↔	↔
Insulin Glargin	ORIGIN	↓	↔	↔
Insulin degludec	DEVOTE	↓	↔	↔
Saxagliptin	SAVOR-TIMI		↔	↔
Alogliptin	EXAMINE		↔	↔
Sitagliptin	TECOS		↔	↔
Lixisenatide	ELIXA		↔	↔
Liraglutide	LEADER	↓	↓	↓
Semaglutide	SUSTAIN-6	↓	↓	↔
Exenatide QW	EXSEL		↔	↔
Empagliflozin	EMPAREG-Outcome	↓	↓	↓
Canagliflozin	CANVAS (-6)	↓	↓	↔

↓ = Reduktion

↔ = neutral

Substanzen zur Therapie bei Typ 2 Diabetes

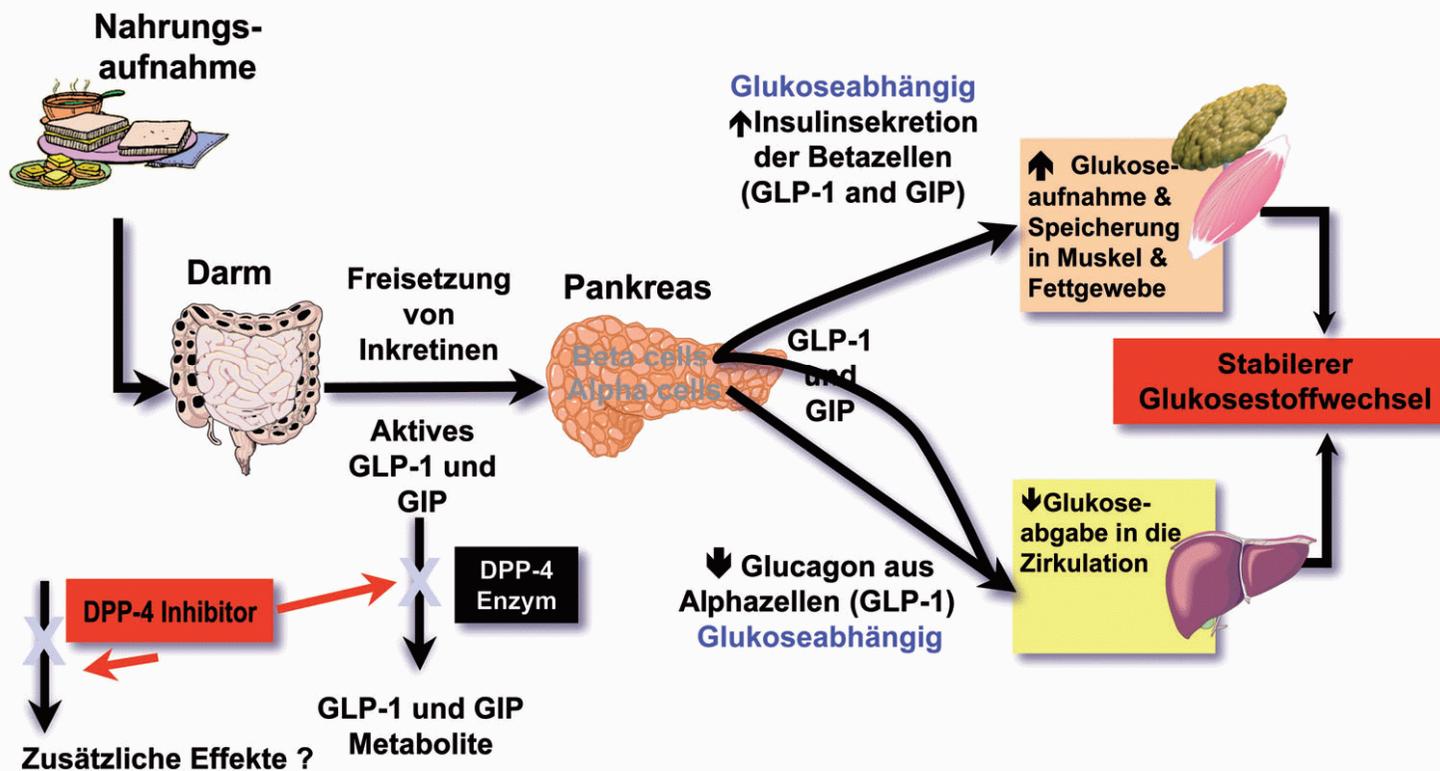
- **Pioglitazon** (Insulin-Sensitizer, PPAR γ Rez. Agonist; Actos®): in Deutschland seit 04/2011 keine Verordnung mehr zu Lasten der GKV, Einschränkungen bei Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Blasenkrebsrisiko
- **Acarbose** (Pseudotetrasaccharid, alpha Glucosidase Hemmer; Glucobay®): Hemmung der Hydrolyse von Oligo-Tri- u. Dissacchariden zu Glucose u. anderen Monosacchariden. NW: Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen. Nur mod. HbA1c-Reduktion
- **Sulfonylharnstoff-Analoga** (Repaglinide, Nateglinide): Verordnungsrestriktion bzgl. Verordnung GKV seit Juli 2016 , schnelle Resorption u. kurze HWZ im Vgl. zu SH (Glibenclamid / Glimepirid); Hypoglykämierisiko

Substanzen zur Therapie Typ 2 DM: Gliptine

- **Sitagliptin (Januvia, Xelevia, Markteinführung 2007), Saxagliptin (Onglyza);** Linagliptin/Vildagliptin in Deutschland nicht mehr am Markt.
- DPP4 Hemmer (Dipeptidylpeptidase 4), Hemmung des Abbaus des Hormons GLP-1 (Glucagon like peptide 1, Insulinfreisetzung↑ Glukagonsekretion↓)
- **Sitagliptin:** Dosis 100mg, 1x täglich, Anpassung an Nierenfunktion (< 45ml/min 50mg, < 30ml/min 25mg (auch bei HD zugelassen) , **KI:** Schwangerschaft u. Stillzeit, **NW:** kein rel. Intrinsic Hypoglykämierisiko, Übelkeit, Obstipation, Einzelfälle Pankreatitis, gering gesteigerte Infekthäufigkeit; Gewichtsneutralität, Tagestherapiekosten: 1,40€
- Beeinflussung postprandialer Blutzuckerwerte.
- Keine Kombination mit GLP 1 - Analoga

Substanzen : Gliptine II

DPP-4-Inhibitoren Effekte auf den Glukosestoffwechsel

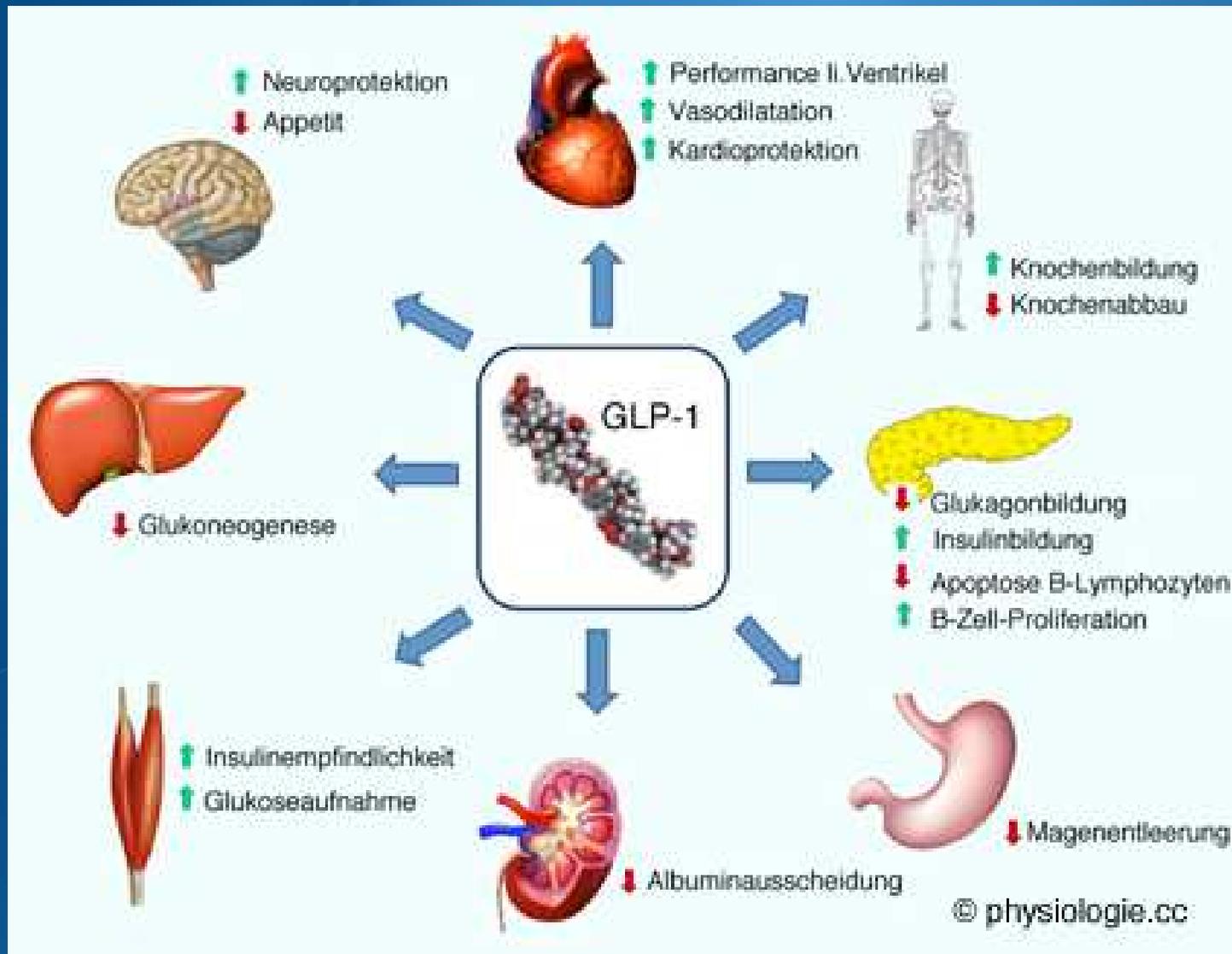


Brubaker PL et al. *Endocrinology*. 2004;145:2653–2659; Åhrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Drucker DJ. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:87–100; Zander M et al. *Lancet*. 2002;359:824–830; Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:430–441; Holz GG et al. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471–2483; Creutzfeldt W et al. *Diabetes Care*. 1996;19:580–586; Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940.

Substanzen : GLP 1 Analoga I

- **GLP 1 (Glucagon-like peptide):**
- **Liraglutide** (Victoza, Gabe 1x tägl.. Dosis 0.6-1.8mg s.c., Tagestherapie-Kosten bei 1.8mg 5,70€)
- **Dulaglutide** (Trulicity, Gabe 1x / Woche, Dosis 0.75-1.5mg s.c., Tagestherapiekosten mit 1.5mg s.c. pro Woche 3.62€)
- **Exenatide** (Byetta, Exendin-basiertes Therapieprinzip; Gabe 2x tägl., Dosis 5-10µg); Bydureon – Langzeitformulierung, Tagestherapiekosten 3,70€)
- Studien zu Liraglutide (LEAD 1-6 (u.a. Vergl. zu Sulfonylharnstoff (mit / ohne Metformin), Kombination mit Glitazonen, Exenatide)
- Reduktion des HbA_{1c} um 1,0–1,7%, Körpergewicht –3 kg, Systolischer RR zw. 2–6 mm Hg, Reduktion der Lipid- und anderer CV Risiko-Marker (Cholesterin, LDL, TG, FFA, BNP, CRP, PAI-1, visc. Fett)

Substanzen : GLP-1 Analoga II



Substanzen : GLP -1 Analoga III

- **Nebenwirkungen:** Übelkeit (meist in Eindosierungsphase), Erbrechen, Diarrhö, akute Pankreatitis, Hypoglykämierisiko v.a. durch Co-Therapie bedingt (SH, Insulin), ggf. Progress Struma.
- **Übersicht „Wirkstoff aktuell der KBV: Ausgabe 01/2018“**
- **LEADER Studie** (Studie zur CV-Sicherheit) – Verringerung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität als Add-On zu anderen Antidiabetika. Keine Verringerung der mikrovaskulären Erkrankungen. Verringerte Rate Hospitalisierung wg. Herzinsuffizienz in Subgruppe mit CV-Vorerkrankung.

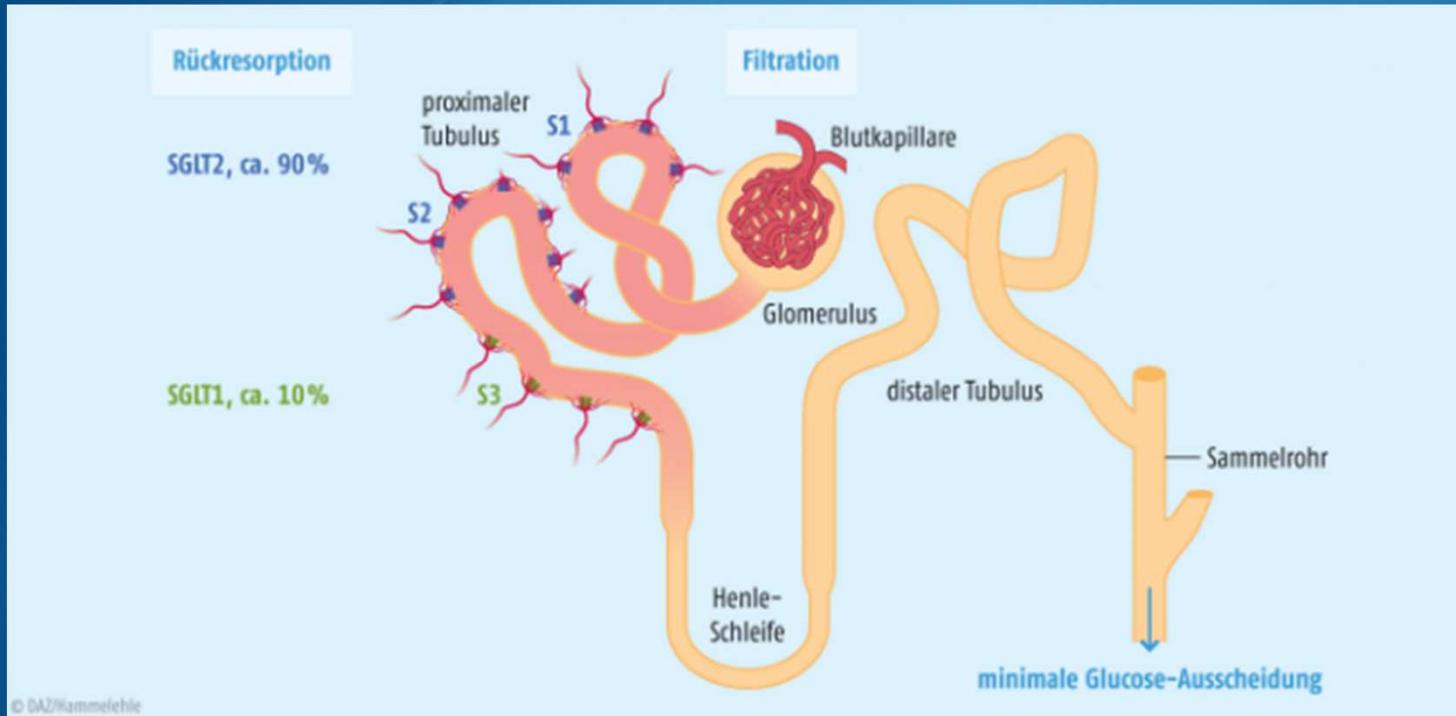
Substanzen : GLP 1 Analoga IV

- Keine Dosis-Anpassung an Nierenfunktion. Keine Zulassung bei terminaler NI. Nicht empfohlen bei schwerer Leberfunktionsstörung.
- Gabe Zeitpunkt unabhängig von den Mahlzeiten, möglichst zum gleichen Zeitpunkt.
- In Interaktionsstudien keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption von anderen oral angewendeten Arzneimitteln durch Verzögerung der Magenentleerung.
- Keine Zulassung in Schwangerschaft u. Stillzeit.

Substanzen : SGLT 2 Hemmer I

- **Substanzen:** Dapagliflozin (Forxiga® 5mg/10mg), Empagliflozin (Jardiance® 10/25mg);
- **Empagliflozin:** Keine biologisch aktiven Stoffwechselprodukte; *Ausscheidung:* 54 % mit dem Urin (davon die Hälfte unverändert), 41 % mit dem Stuhl. *Absorption:* Plasmahöchstwert 1,5 h nach Einnahme, unabhängig von den Mahlzeiten; *HWZ:* 12,4h; Steady-State nach ~5h Tagen erreicht
- Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen über ein breites Spektrum verschiedener Medikamente: Metformin, Sitagliptin, Simvastatin, Orale Kontrazeptiva, Digoxin (Überwachung empfohlen), Glimepirid, Thiazide, Ramipril, Verapamil, Marcumar (keine Interaktion mit CYP 450 Isoenzymen)
- Nierenfunktion: kein Beginn bei eGFR < 60ml/min/1.73m², Dosis-Anpassung bei Verschlechterung eGFR im Verlauf auf 10mg bis eGFR 45ml/min, Absetzen bei eGFR < 45ml/min

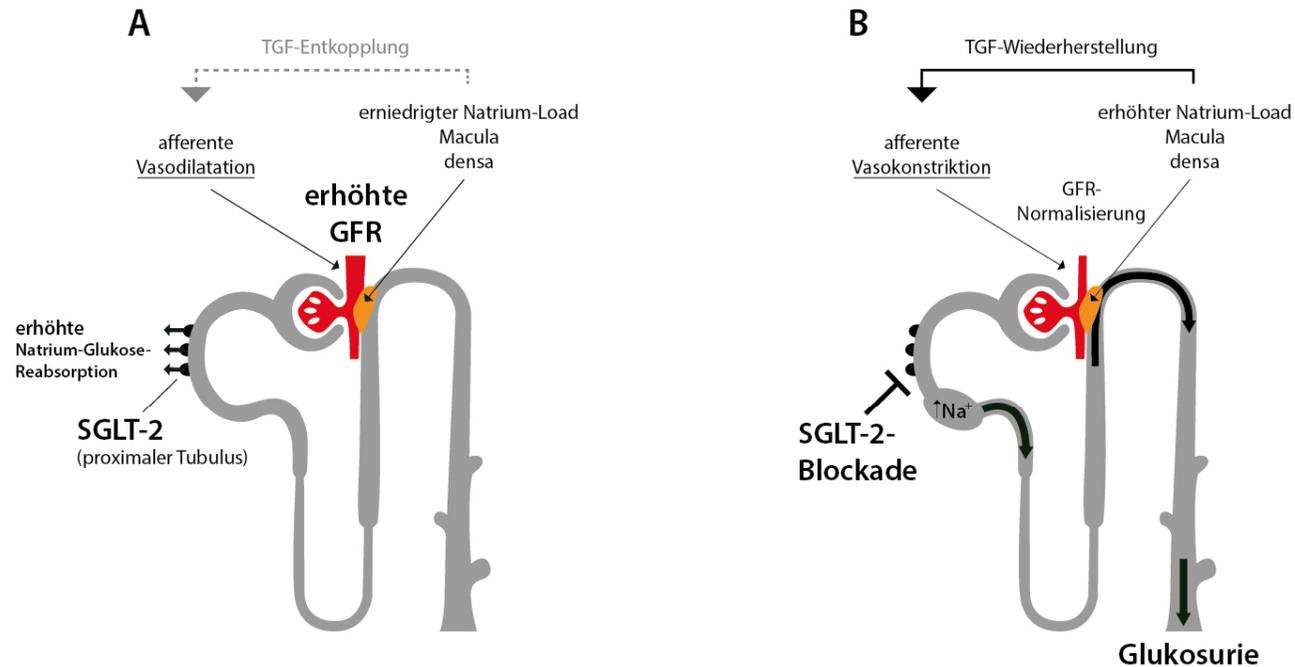
Substanzen : SGLT2 – Hemmer II



- Hohe **Selektivität** Empagliflozin für SGLT 2. SGLT 2 fast ausschließlich in Niere exprimiert.
- **Glucose-Ausscheidung** ca. 80g / Tag, ca. 320kcal.
- **Mittlere HbA1c-Senkung:** ca. 0.6-0.8%, **Gewichtsabnahme** ca. 2.5kg (viszerales u. subkutanes Fettgewebe); Syst. RR-Absenkung ca. 4mmHg.

Substanzen : SGLT2 – Hemmer IV

Abb.: Das tubuloglomeruläre Feedback stabilisiert die glomeruläre Filtrationsrate über eine Widerstandsänderung des Vas afferens.



A. Hyperfiltrationsstadium der diabetischen Nephropathie

Unter chronischer Hyperglykämie werden vermehrt Natrium und Glukose über SGLT-2-Transporter reabsorbiert, sodass weniger Natrium zur Macula densa gelangt. Diese Änderung registriert das TGF-System und reagiert mit einer Vasodilatation. Die Folge ist eine glomeruläre Hyperfiltration.

B. SGLT-2-Blockade reduziert die glomeruläre Hyperfiltration via TGF

Eine SGLT-2-Blockade führt zu einem erhöhten Natrium-Load an der Macula densa. Die Folge ist eine Vasokonstriktion und eine Normalisierung der Einzelnephron-GFR.

Adaptiert nach: Cherney et al., *Circulation* 129:587, 2014

Substanzen: SGLT-2 Hemmer IV

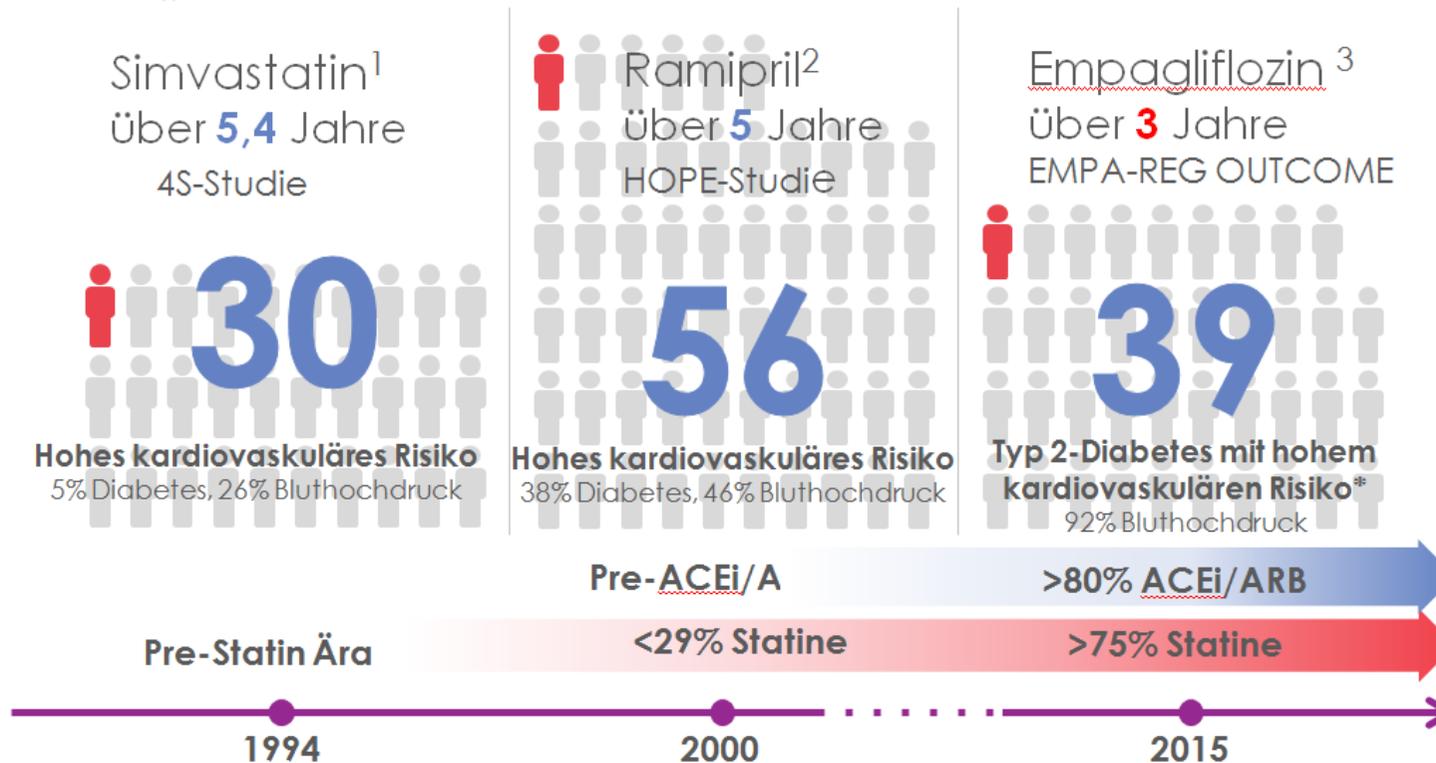
- Erhöhte Vorsicht bei Patienten mit Hypotonie-Neigung, Risiko für Volumenmangel; Initial in Zulassung Ausschluss Kombination mit Schleifendiuretika (zwischenzeitlich gelockert – erhöhte Vorsicht); Beginn > 80. LJ nicht empfohlen;
- Keine Elektrolytveränderungen unter Therapie (Natrium, Kalium, Phosphat, Calcium). Moderate Reduktion Harnsäure. Moderater Anstieg der Serumlipide (ca. 4%) bei Absenkung Triglyceride.
- Senkung des Albumin-/Kreatinin-Quotienten bei Patienten mit Microalbuminurie.
- Erhöhtes **Risiko genitaler Pilzinfektionen** (ca. 4%, Genitalhygiene, Risikopopulation klinisch: Frauen in Menopause / Atrophische Kolpitis, Blasensenkung)
- Tagestherapie Kosten Empagliflozin: 1,90€
- Keine Zulassung SGLT 2 in Schwangerschaft u. Stillzeit.
- Initiale Sicherheitsbedenken bzgl. Einsatz bei Patienten mit Tumoren der ableitenden Harnwege – Hinweis zwischenzeitlich aus Fachinformation getilgt.

Substanzen: SGLT-2 Hemmer – EMPA-REG-Outcome

- **EMPA-REG-Outcome Studie** 11/2016: Zuerkennung durch GBA - **Beträchtlicher Zusatznutzen** bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (sowohl für Kombination mit Metformin, Kombination MF u. andere OAD, Metformin u. Insulintherapie).
- Reduktion kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt u. Hospitalisierungsrate auf Grund Herzinsuffizienz (RRR 14%. MACE3), kardiovaskulärer Tod (RRR 38%), Gesamtmortalität (RRR 32%), Hospitalisierung auf Grund Herzinsuffizienz (RRR 35%)
- Subgruppenanalyse (post-hoc): Positiver Einfluss bzgl. Neu-Auftreten o. Verschlechterung einer bestehenden Niereninsuffizienz (RRR 39%, kombinierter Endpunkt aus: Neu-Auftreten einer Makroalbuminurie, Verdoppelung des Serum-Kreatinin, Initiierung einer Nierenersatztherapie, Tod auf Grund einer Nierenerkrankung.

Substanzen: SGLT-2 Hemmer – EMPA-REG-Outcome

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



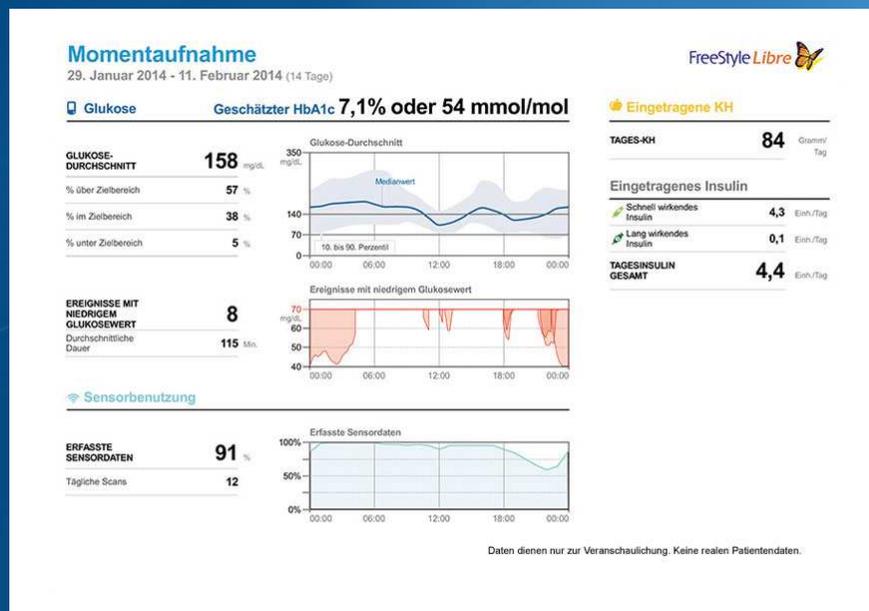
* Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronärer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, vorangegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ereignis > 2 Monate).
Referenzen: 1. 4S investigator. Lancet 1994; 344: 1383-89, <http://www.trialresultscenter.org/study2590-4S.htm>. / 2. HOPE investigator N Engl J Med 2000;342:145-53, <http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm>. / 3. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373(22):2117-28.

Substanzen: SGLT-2 Hemmer – EMPA-REG-Outcome Verordnung Empagliflozin

Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit und Ausmaß)		
Patientengruppen	Typ-2-Diabetiker OHNE manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Typ-2-Diabetiker MIT manifester kardiovaskulärer Erkrankung [#]
Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt*	Zusatznutzen nicht belegt*
Dualtherapie mit Metformin	Anhaltspunkt für Geringen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für Beträchtlichen Zusatznutzen
Dualtherapie mit einem anderen Antidiabetikum (außer Metformin und Insulin)	Zusatznutzen nicht belegt*	Anhaltspunkt für Beträchtlichen Zusatznutzen
Tripeltherapie mit zwei anderen Antidiabetika	Zusatznutzen nicht belegt*	Anhaltspunkt für Beträchtlichen Zusatznutzen
Add-on zu Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	Zusatznutzen nicht belegt*	Anhaltspunkt für Beträchtlichen Zusatznutzen

*Es wurde keine für die Bewertung geeignete Studie gemäß der Methodik des G-BA vorgelegt.

Therapiesteuerung bei ICT: FGM (Flash glucose Monitoring) / iscGM (intermittent scanning Glucose Monitoring)

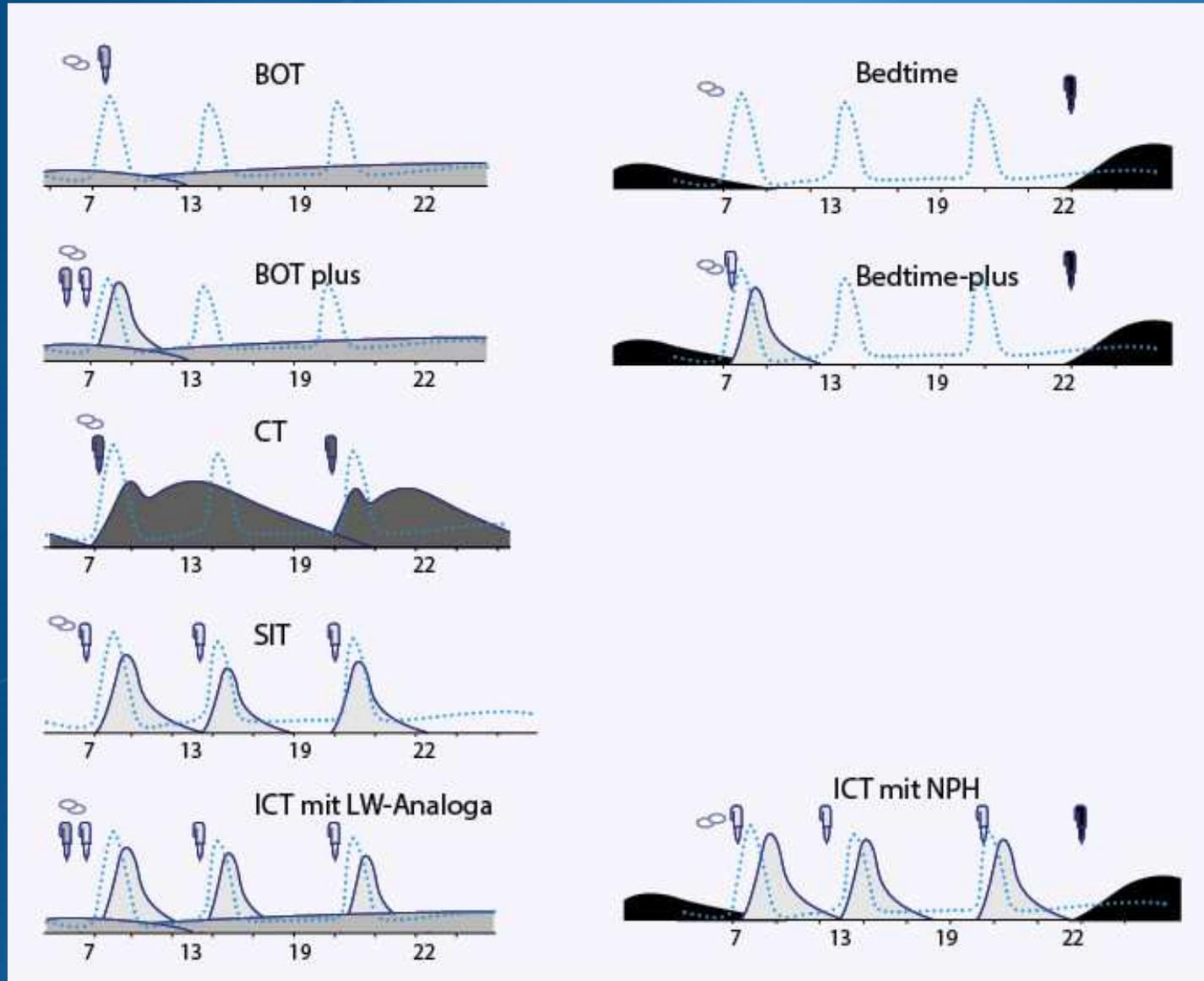


Verbesserung Lebensqualität, Therapiesteuerung u. Therapietreue, Reduktion Hypoglykämie-Rate, Erhöhung Anteil der BZ-Werte im Zielbereich zw. 70-180mg/dl.

Insulintherapieschemata I

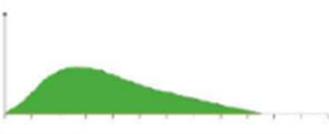
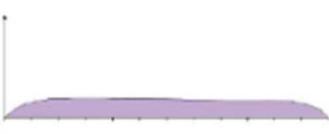
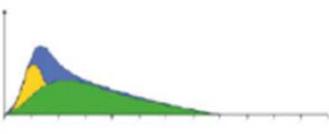
- **BOT:** Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika', ggf. in Kombination mit GLP 1; Ggf. **BOT Plus**
- **CT:** Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **SIT:** Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **ICT:** Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **CSII:** Kontinuierliche subcutane Insulinfusion
- → BZ Verlauf, Bewegungs- u. Ernährungsgewohnheiten des Patienten, Therapiewünsche, Therapieumsetzung / - aufwand, Komorbiditäten u.a. bedingen die individuelle Auswahl Normalinsulin, kurzwirksames Insulinanalogon, fast acting Insulin analogon (FIASP) , NPH Insulin, Mischinsulin o. langwirksames Analogon.

Insulintherapieschemata II



Insulintherapieschemata III

Insuline und ihre Wirkungsweise

Insulin	Zeit bis Wirkeintritt	Zeit bis zum Erreichen des Wirkmaximums (h)	Wirkdauer (h)	Wirkprofil (schematisiert)
<i>Normalinsulin (Altinsulin)</i>	30 min – 1 h	2–4	4–6	
<i>Schnell wirkendes Analoginsulin</i>	0–15 min	1–1,5	3–5	
<i>NPH-Verzögerungsinsulin</i>	2–4 h	4–6 (- 8)	12–20	
<i>Lang wirkendes Analoginsulin</i>	3–4 h	8–14	20–30	
<i>Mischinsulin</i>	abhängig von Charakteristik und Anteil der Komponenten			

Zusammenfassung

- Das Portfolio an zur Verfügung stehenden Substanzen zur Diabetestherapie hat sich von Sulfonylharnstoffen, Metformin, Normal- u. NPH Insulin in den letzten Jahren kontinuierlich weiter entwickelt
- Patientenwünsche, Gewichtsziele, kardiovaskuläre Sicherheit der eingesetzten Substanzen, Hypoglykämierisiken, berufliche Anforderungen spielen eine zunehmend größere Rolle
- Auch technische Weiterentwicklungen erleichtern u. verbessern die Diabetestherapie
- Die Individualisierung der Therapie u. der Therapieziele rückt ins Zentrum unserer Therapiebemühungen
- Die Konfrontation mit dem demographischen Wandel u. der Therapie zunehmender Zahlen geriatrischer, z.T. multimorbider Patienten erfordert ab einem gewissen Zeitpunkt aber auch wieder Therapievereinfachungen.

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit