40. Isnyer Fortbildungstage
20. / 21. 11. 2017

Neuere Antidiabetika

Eric Martin, Marktheidenfeld

Das Krankheitsbild: Typ-2-Diabetes

Komplexe Ursachen:

Genetisches Risiko +

ausgeprägte Lebensstil-Einflüsse

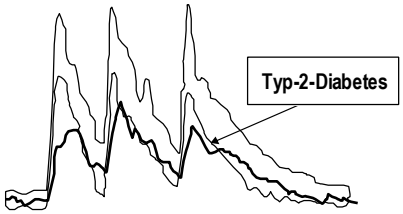
Typ-2-Diabetes: Ursachen

Mindestens zwei relevante Pathomechanismen

1. Störung der Insulinwirkung

Insulinresistenz
(Angeboren – Erworben)

2. Sekretions-störung



Prandiales Insulindefizit

Typ-2-Ursachen: Insulin-Resistenz

Störung der Insulinwirkung↓

- Glucosetransport↓ in Leber-, Fett- + Muskelzellen
- Glykogen-Synthese↓
- Lipolyse-Hemmung↓

Angeborene Insulinresistenz (Gendefekt)

Nicht beeinflussbar!

+

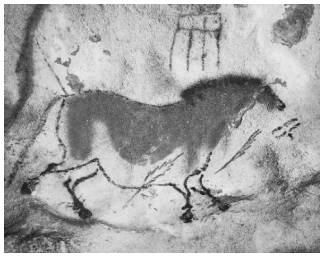
Beeinflussbar!

Erworbene Insulinresistenz
(Übergewicht + Bewegungsmangel)

Typ-2-Ursachen: Insulin-Resistenz

Angeborene Insulin-Resistenz (Gen-Defekt)

1/3 der Bevölkerung mit Veranlagung für Typ-2-Diabetes: Warum so häufig?



„Thrifty gene“ - Hunger-Gen

In Zeiten des Mangels früher ein Überlebensvorteil

In Zeiten des Überangebotes heute ein Gesundheitsrisiko!

Typ-2-Ursachen: Insulin-Resistenz

Erworbene Insulin-Resistenz (Lebensstil)

Bauchfettsucht + Bewegungsmangel

Beim Übergewicht muss man Äpfel mit Birnen vergleichen!

Typ-2-Ursachen: Insulin-Resistenz

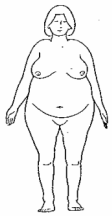
Erworbene Insulin-Resistenz (Lebensstil)

Apfelform

- Männer >> Frauen
- hohe Lipolyse-Empfindlichkeit
- **kardiovaskuläres Risiko sehr hoch**

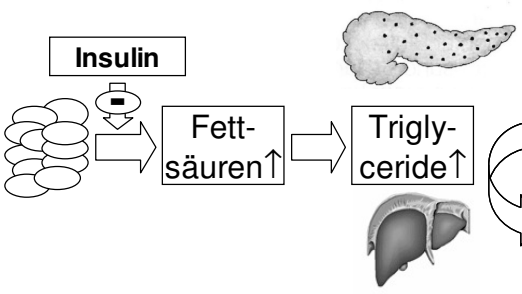
Birnenform

- Frauen >> Männer
- geringe Lipolyse-empfindlichkeit
- **kardiovaskuläres Risiko gering**



Regionale Fettverteilung bestimmt Diabetesrisiko!

1. Bauchfettsucht und Insulinresistenz



Betazellstörung

Insulinabbau↓
Insulinaufnahme↓

→ Hyperinsulinämie↑
→ Insulinrezeptorendichte↓
→ Insulinresistenz↑

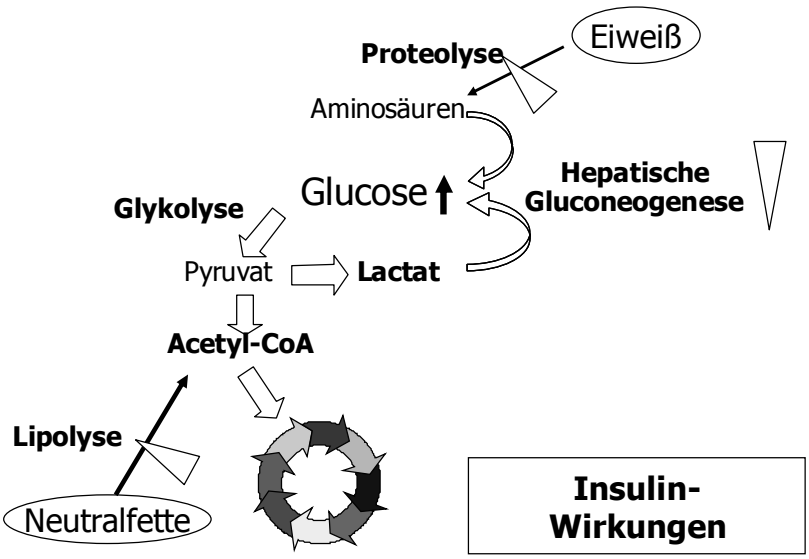
⇨ **LDL-Bildung↑ (Atherosklerose)**

⇨ **Hohe Insulinspiegel fördern Bluthochdruck**

⇨ **Zuckerneubildung in der Leber↑ + muskuläre Glucose-Aufnahme↓**

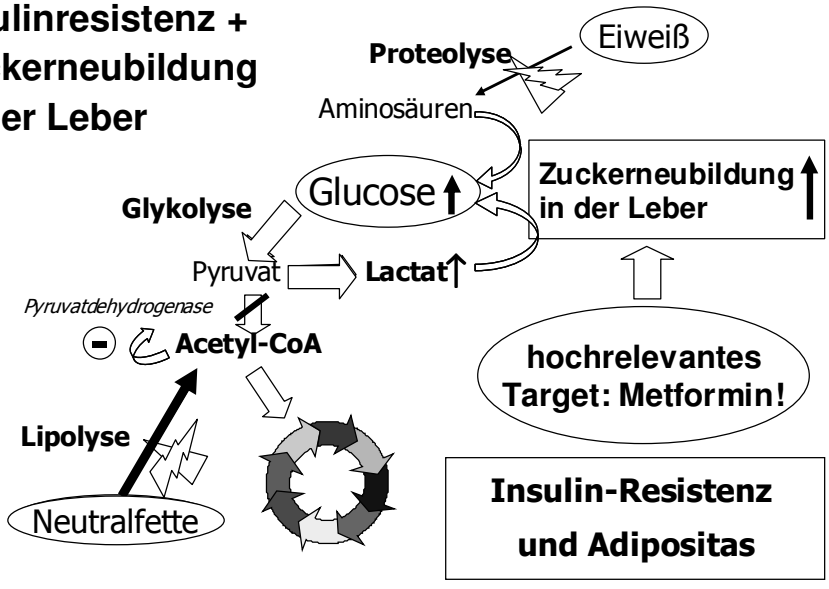
Gewichtsreduktion als wesentliches Therapieziel

1. Bauchfettsucht und Insulinresistenz



1. Bauchfettsucht und Insulinresistenz

Insulinresistenz + Zuckerneubildung in der Leber



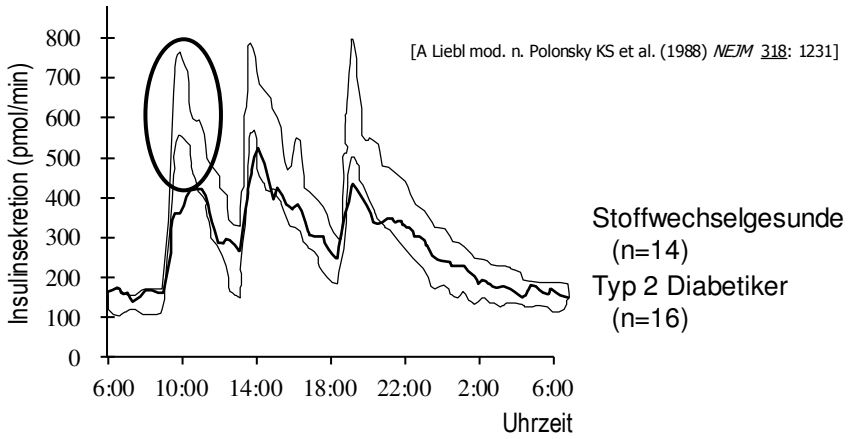
Typ-2-Ursachen: Insulin-Resistenz
Folgen des Bewegungsmangels

Skelettmuskulatur verwertet 80% der Glucose

- **Bewegungsmangel → Muskelmasse↓ → Fett- und Glucoseverbrennung↓**
- **Bewegungsmangel → Expression von Glucose-Carriern↓ → Insulin-Resistenz↑**

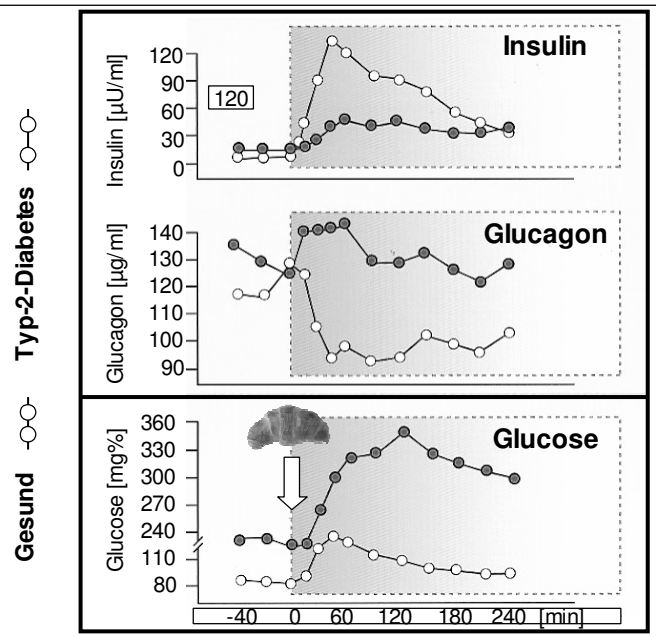
Mehr Bewegung als wesentliches Therapieziel

2. Sekretionsstörung
Störung der raschen Phase der Insulin-Sekretion



Folge der Sekretionsstörung: Hohe Zuckerwerte nach Essen

Komplexes Sekretionsdefizit bei Diabetes Typ 2



Betazell-Störung

+

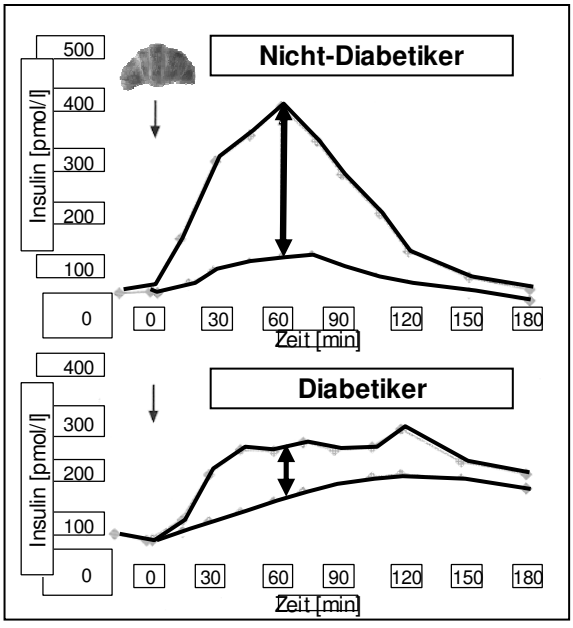
Alphazell-Störung

Hohe Zucker-werte nach dem Essen

Verminderter Inkretin-Effekt bei Typ-2-Diabetes

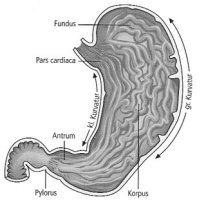
Die zeitlichen Auffälligkeiten bei der Insulin-Abgabekinetik

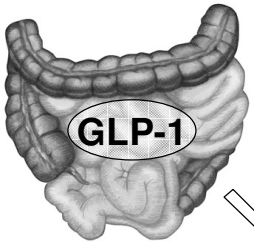
sind Folge einer gestörten Inkretin-Wirkung



[Musch & Heinzl (2007) *Med.Mschr.Pharm* 30: 282]

Was bewirken Inkretin-Hormone?





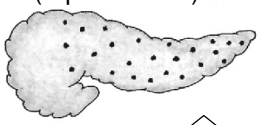
Pankreas:

Leber: Zuckerneubildung ⇩
Glykogen-Abbau ⇩

- Glucagon-Sekretion ⇩
- Insulin-Sekretion ⇧

Stoffwechselwirkungen von GLP-1

Glucagon ⇩
(Alpha-Zellen)



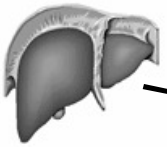
Unbeeinflusst:
Insulin-Resistenz

Glucotoxizität

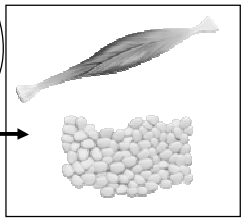
\+

Insulin ⇧
(Beta-Zellen)

Glykogenabbau
Zuckerneubildung



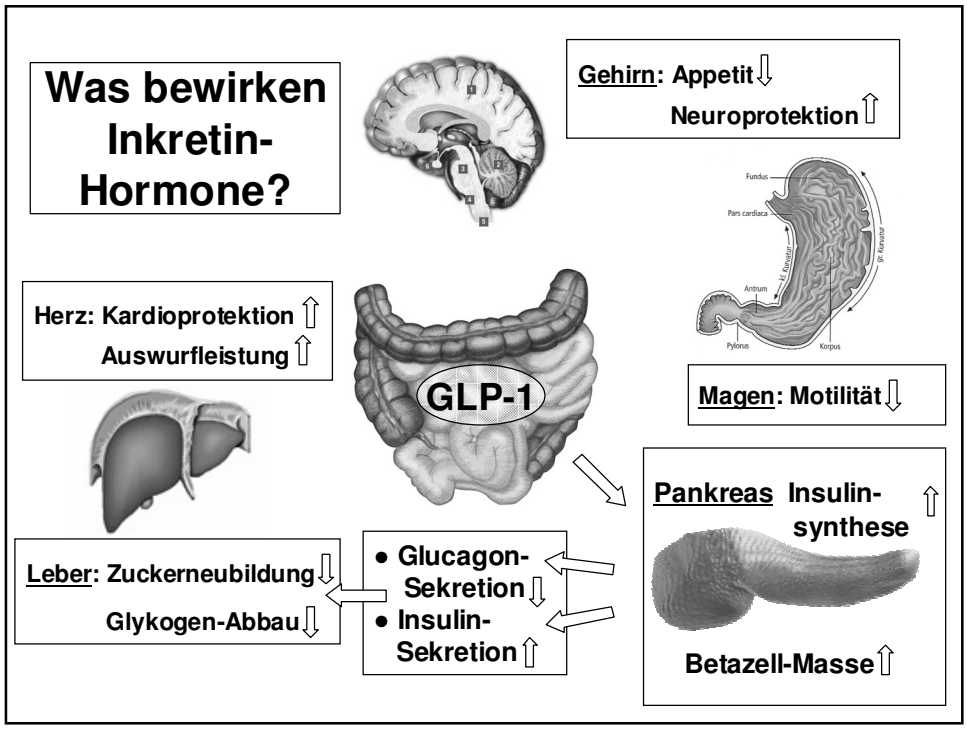
Glucose-Aufnahme↓

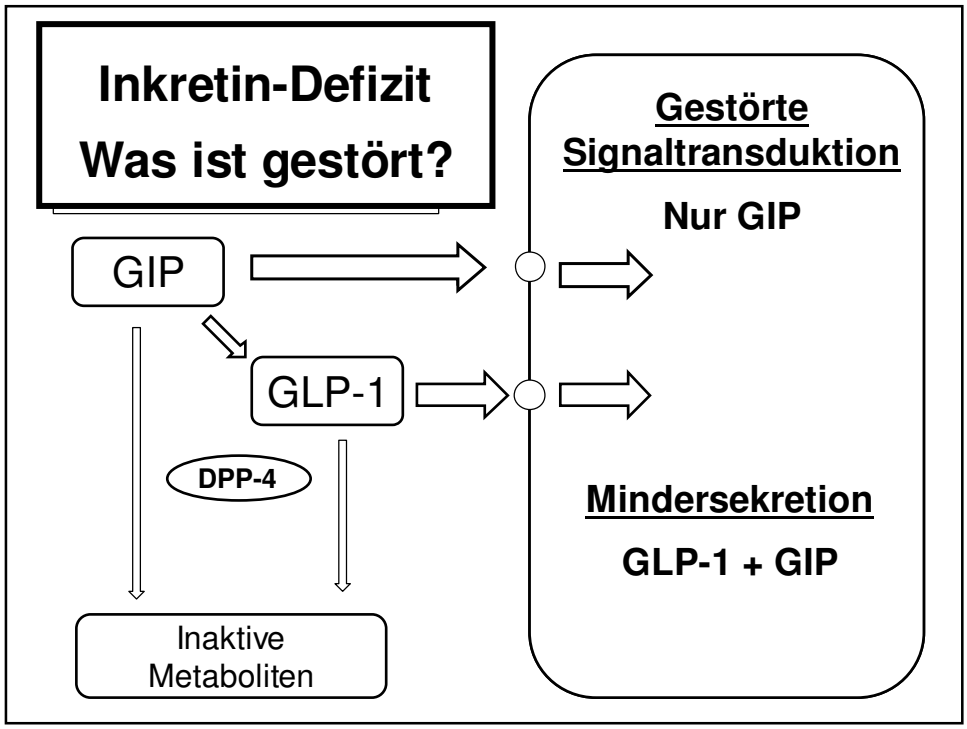


Hyperglykämie↓

X

Glucose-Abgabe↓


Was bewirken Inkretin-Hormone?
Gehirn: Appetit ⇩
Neuroprotektion ⇧
Herz: Kardioprotektion ⇧
Auswurfleistung ⇧
GLP-1
Magen: Motilität ⇩
Pankreas Insulin-synthese ⇧
Betazell-Masse ⇧
Leber: Zuckerneubildung ⇩
Glykogen-Abbau ⇩
• Glucagon-Sekretion ⇩
• Insulin-Sekretion ⇧


Inkretin-Defizit
Was ist gestört?
GIP
GLP-1
DPP-4
Inaktive Metaboliten
Gestörte Signaltransduktion
Nur GIP
Mindersekretion
GLP-1 + GIP

Wie behandeln?

Antidiabetika

Pharmakologische Intervention bei T2D

1. Störung der Insulinwirkung	2. Sekretions-störung
○ (Pioglitazon) ○ **Metformin**	○ Sulfonylharn-stoffe ○ Glinide ○ **Insuline** ○ Alpha-Glucosidase-Hemmer ○ DPP4-Inhibitoren + GLP-1-Analoge
○ SGLT2-Inhibitoren	

Der Blutzuckerspiegel kann gesenkt werden, durch…

1. Verlangsamung der Kohlenhydrat-Resorption

Ernährung: Ballaststoffe↑, Glyx↓ (Fett↑)

- **Alpha-Glucosidase-Hemmstoffe (Acarbose, Miglitol)**
  - **auch: Metformin; DPP4-Hemmer < GLP-1-Analoge**

2. Hemmung der Zuckerneubildung in der Leber

Ernährung: Alkohol

- **Metformin**

3. Verbesserung der Insulin-Wirkung

Bewegung, Sport

- **Insulin-Sensitizer: Pioglitazon**

Der Blutzuckerspiegel kann gesenkt werden, durch…

4. Steigerung der Insulinsekretion

Keine nicht-medikamentöse Strategie

- **Sulfonylharnstoffe und Glinide**
  - **u. a. auch DPP4-Hemmer < GLP-1-Analoge**

5. Ersatz fehlenden Insulins

Keine nicht-medikamentöse Intervention

Hohes Risiko von Unterzucker + Gewichtssteigerung

- **Humaninsulin-Zubereitungen: Normalinsulin**
  Basalinsulin (NPH), Mischinsuline (NPH)
- **Analog-Insulin-Zubereitungen: Analog-Altinsuline**
  Analog-Basalinsuline, Analog-Mischinsuline (NPH)

Der Blutzuckerspiegel kann gesenkt werden, durch…

6. Verstärkung der Inkretin (GLP1) – Wirkung

Keine nicht-medikamentöse Intervention

Neu!

- **DPP-4-Hemmer: Sitagliptin, Saxagliptin**
- **GLP-1-Analoge: Exenatide, Liraglutid, Dulaglutid**

7. Hemmung der renalen Glucose-Rückresorption

Keine nicht-medikamentöse Intervention

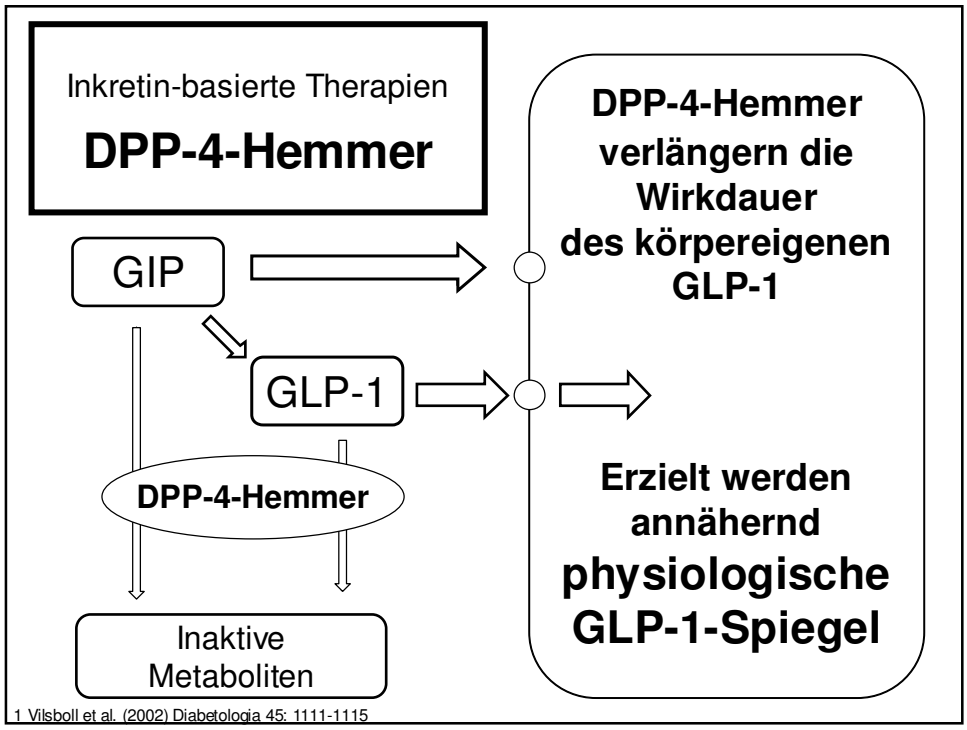
Neu!

- **SGLT2-Hemmer: Dapagliflozin, Empagliflozin**

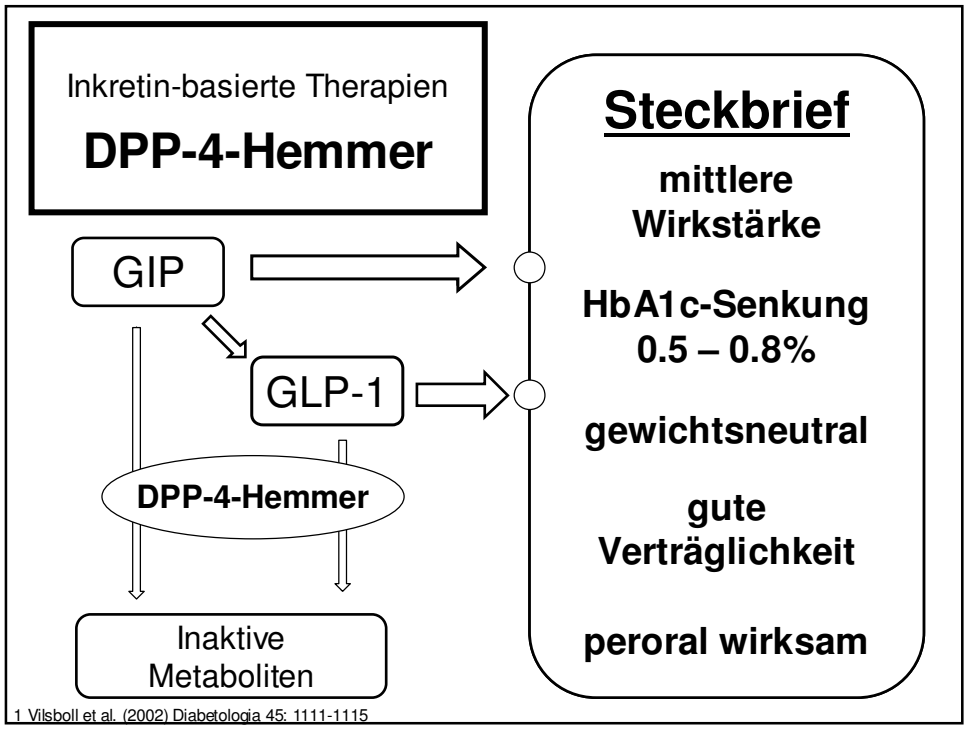
Inkretinbasierte Therapien:

DPP4-Hemmer

GLP1-Analoge

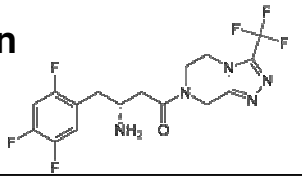
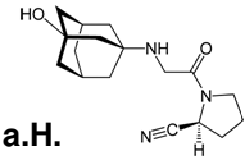
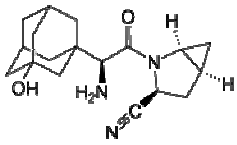


1 Vilsboll et al. (2002) Diabetologia 45: 1111-1115



1 Vilsboll et al. (2002) Diabetologia 45: 1111-1115

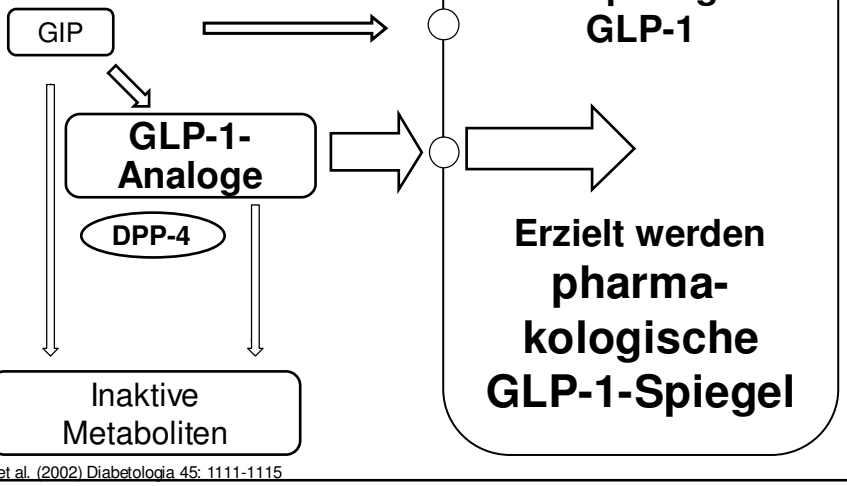
DPP-4-Hemmer

Sitagliptin 	Januvia® Xelevia® **1 x tgl. 100 mg**
Vildagliptin **a.H.** 	Galvus® Jalra® **2 x tgl. 50 mg**
Saxagliptin 	Onglyza® 1 wirksamer Metabolit CYP3A4-Interaktionen **1 x tgl. 5 mg**

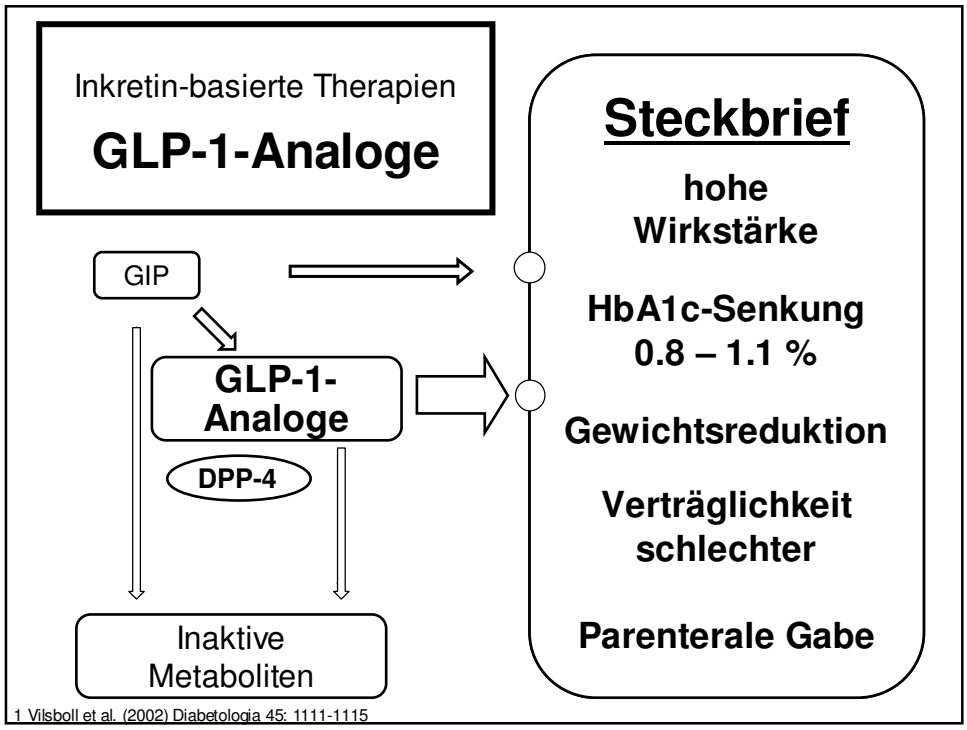
DPP4-Selektivität: Sitagliptin > Saxagliptin, Vildagliptin

Inkretin-basierte Therapien

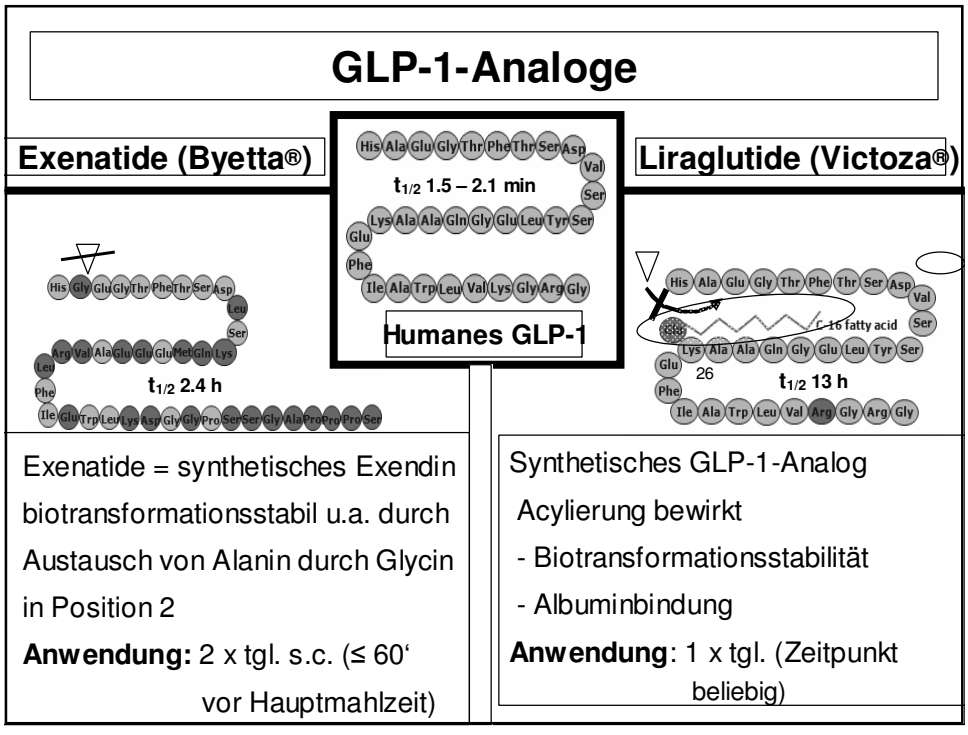
GLP-1-Analoge



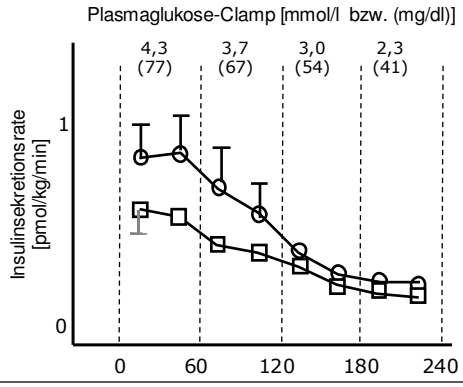
1 Vilsboll et al. (2002) Diabetologia 45: 1111-1115



1 Vilsboll et al. (2002) Diabetologia 45: 1111-1115



Wirkungen der Inkretin-Therapie: Hypoglykämien?



Steigerung der Insulin-Sekretion durch Liraglutid glucoseabhängig: Unterzucker hebt Wirkung auf!

Vorsicht: Unterzuckerungen möglich und häufig bei Kombination mit Insulin (Sitagliptin) bzw. mit Sulfonylharnstoffen (alle inkretinbasierten Therapien)

[Nauck et al. (2003) *Diabetes* 52(Suppl. 1): A128]

Wirkungen der Inkretin-Therapie: Gewicht

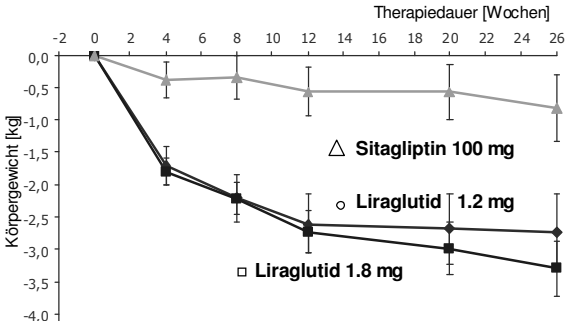
GLP-1-Analoge senken das Körpergewicht

DPP-4-Hemmer sind gewichtsneutral

	Liraglutid 1.2 mg	Liraglutid 1.8 mg	Sitagliptin 100 mg
KG [kg]	- 2.86	- 3.38	- 0.96

Einflüsse sind

- **± dosisabhängig**
- **dauerhaft wirksam**
- **abhängig von Kombination**



Pratley RE et al. (2010) Lancet 375: 1447-56

Wirkungen der Inkretin-Therapie: Gewicht

Adipositas als neue Indikation für Liraglutid (Saxenda®)

	Liraglutid 3 mg	Plazebo
Gewichtsreduktion	- 8.4 kg ± 7.3 kg	-2.8 kg ± 6.5 kg
5% KG-Reduktion	63.2%	27.0%
10% KG-Reduktion	33.1%	10.6%
Prädiabetes n. 52 Wo. (initial 61.2%)	31% (minus 30.2 %)	67% (plus 5.8%)
Schwere UAW (Übelkeit, Durchfall..)	6.2%	5.0%

1 Pi Sunyer X et al. (2015) *N Engl J Med* 373: 11-22 (RCT)

Verträglichkeit inkretin-basierter Therapien

- **Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen)**
- **Risiko einer Bauchspeicheldrüsen-entzündung (Pankreatitis)**

Gastrointestinale Nebenwirkungen: Völlegefühl – Übelkeit - Erbrechen

GLP-1-Analoge (nicht aber DPP-4-Hemmer) hemmen die Magenentleerung deutlich

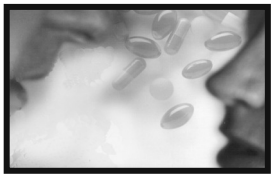
→ frühzeitiges Völlegefühl → Übelkeit → Erbrechen

- **meist initial stärker, meist spontan rückläufig**
- ***Risiko*: Blutspiegelschwankungen, rasches Aufdosieren**

	Kurzwirksame GLP1-A. O Exenatide O Lixisenatide a.H.	**Langwirksame GLP1-A.** O Albiglutid O Dulaglutid O Exenatid LAR O Liraglutid
Halbwertszeit	**2 – 5 h**	**12 h (L) – mehrere Tage**
Magenentleerungs-Rate	⇓	⇔
Übelkeit (Besserung?)	**20 – 50 %** (langsam: Wo – Mo)	**20 – 40 %** (rasch: über 1-2 Mo)

Meier JJ (2012) *Nature Rev Endocrinol* 8: 728-742

Gastrointestinale Nebenwirkungen: Völlegefühl – Übelkeit - Erbrechen



Strategien zur Vermeidung

- **Patienten-Instruktion**
  - **auf Körpersignale achten + reagieren**
  - **bewusst langsam essen, kleine Portionen vorlegen, Mahlzeit bei Sättigungsgefühl beenden**
  - **Übelkeit / Erbrechen stets mit Arzt besprechen**
  - **bei Übelkeit / Erbrechen + ausgeprägten abdominellen Schmerzen absetzen → Arzt (Pankreatitis-Verdacht)**

Fazit: Inkretinbasierte Therapien

Eher frühe Option (Betazellprotektion)

Pro

Gewichtsneutralität / -abnahme, ohne intrinsisches Potenzial für Unterzuckerung, gut kombinierbar

Contra

Magen-Darm-Nebenwirkungen (GLP1-RA>>DPP4-I)

Sicherheitsbedenken

SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin (Forxiga®)

Empagliflozin (Jardiance®)

Niere und Glucosehaushalt

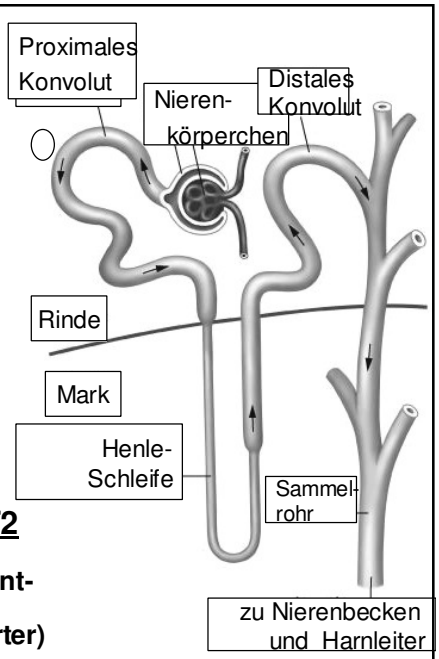
O Zuckerneubildung (Niere)

O Filtration / Rückresorption der Glucose

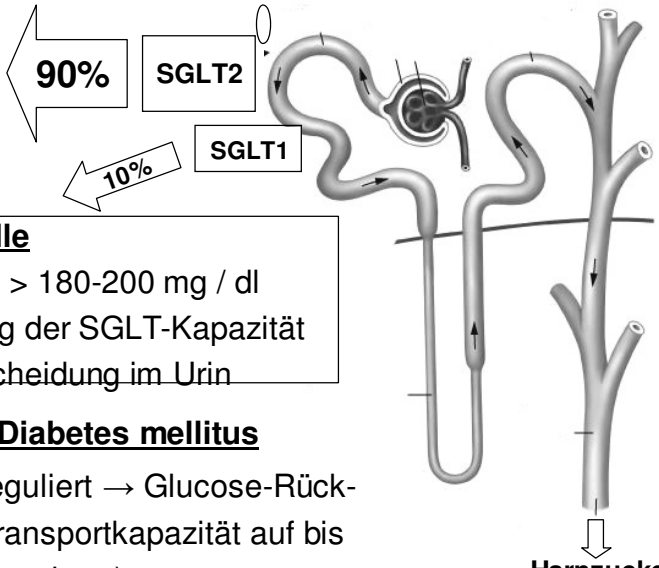
Rückresorption vermittelt über zwei Transporter

SGLT1 + SGLT2

(sodium-dependent-glucose-transporter)



Natriumabhängige Glucosetransporter



Nierenschwelle

Ab BZ-Werten > 180-200 mg / dl

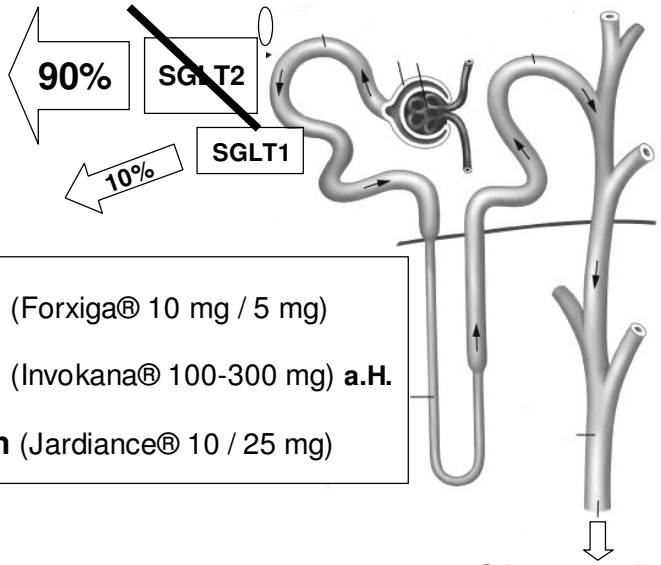
Überschreitung der SGLT-Kapazität

= Zuckerausscheidung im Urin

Situation bei Diabetes mellitus

SGLT2 hochreguliert → Glucose-Rückresorption↑ (Transportkapazität auf bis zu 600 g / d gesteigert)

SGLT2-Hemmung als neues Wirkprinzip



- **Dapagliflozin** (Forxiga® 10 mg / 5 mg)
- **Canagliflozin** (Invokana® 100-300 mg) **a.H.**
- **Empagliflozin** (Jardiance® 10 / 25 mg)

Glucosurie↑

Wirkungen von SGLT2-Hemmern (Gliflozinen)

- **renale Glucose-Elimination↑** (um 65-90 g / Tag, =f [Dosis])
- **durchschnittliche BZ-Werte↓** (um 15-25 mg/dl)
- zusätzliche **HbA1c-Senkung ca. 0.7-0.8%** (in Kombination mit Metformin, SH oder Insulin)
- **Körpergewicht↓** ca. 3 kg (initial) bzw. 1.5 kg (Dauertherapie) in Kombination mit Metformin
- **RR_{sys}↓** (ca. 3.5 mm Hg in Kombination mit Metformin)
- **weniger Unterzuckerungen** (im Vergleich zu SH)

Was leistet diese neue Kombination dreier Wirkqualitäten?

BZ-Senkung

(ohne Hypoglykämie-Risiko)

+ Gewichts-Senkung

+ Blutdruck-Senkung

EMPA-REG-Outcome – eine Meilenstein-Studie

Zinman B et al. (2015) *N Engl J Med* 373: 2217-2228

Empagliflozin 10 bzw. 25 mg vs. Plazebo (1:1:1). Median 3.2 a

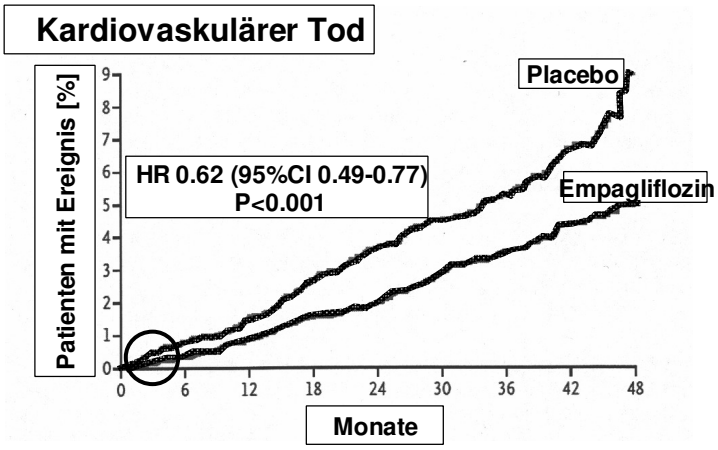
Primärer EP: Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder Schlaganfall. **Sekundäre EP**: Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Primärer EP	Reduktion um 14%	HR 0.86 (0.57-0.99) P=0.23
Kardiovask. Mortalität	Reduktion um 38%	HR 0.62 (0.49-0.77) P<0.001
Mykodardinfarkt	Reduktion um 13%	HR 0.87 (0.70-1.09) P=0.23
Schlaganfall	Steigerung um 18%	HR 1.18 (0.89-1.56) P= 0.26
Gesamtmortalität	Reduktion um 32%	HR 0.68 (0.57-0.85) P<0.001
Hosp. Herzinsuffizienz	Reduktion um 35%	HR 0.65 (0.50-0.85) P=0.002

EMPA-REG-Outcome – eine Meilenstein-Studie

Zinman B et al. (2015) *N Engl J Med* 373: 2217-2228

Bemerkenswert deutlich und bemerkenswert früh



EMPA-REG-Outcome – eine Meilenstein-Studie

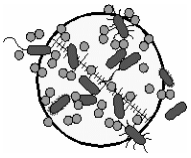
Zinman B et al. (2015) *N Engl J Med* 373: 2217-2228

Wie senkt Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko?

- **HbA1c-Senkung unwahrscheinlich** (nach 94 Wochen -0.45% bzw. -0.30% nach 204 Wochen)
- **Blutdruck-Senkung moderat, aber signifikant** (- 5 / 2.5 mm Hg nach 4 Monaten) und / oder
- **Gewichtsverlust** (-4.8%)
- **Dehydratation durch Natriumverarmung wie bei Diuretikum**

O Gliflozin-Klasseneffekt?
O Relevanz für Patienten mit moderatem Risiko?

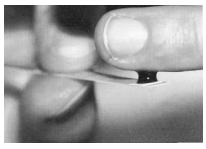
Nebenwirkungen von SGLT2-Hemmern

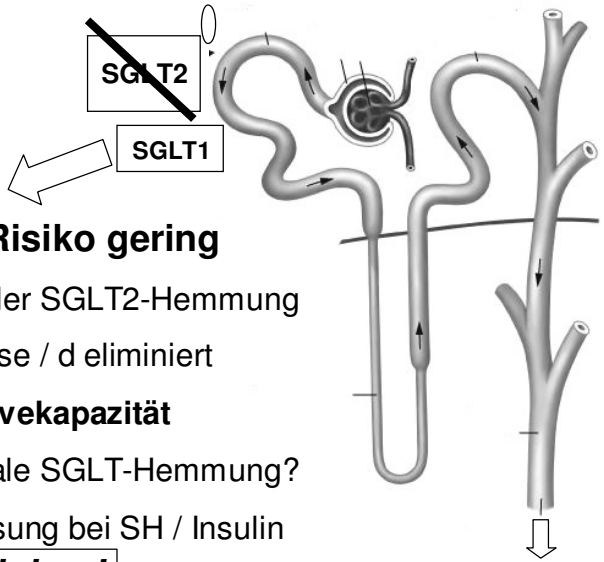


Speziell Harnwegs- / Genitalinfekte

- **2 - 3 x häufiger Genitalinfekte > HWI (♀ > ♂)**
- **l. d. R. moderat, selten Abbruchgrund, gut behandelbar**
- **Reserve bei wiederkehrenden Infektionen der ableitenden Harnwege!**
- **Prävention: Hygiene nach Miktion**

Nebenwirkungen von SGLT2-Hemmern: Hypos?



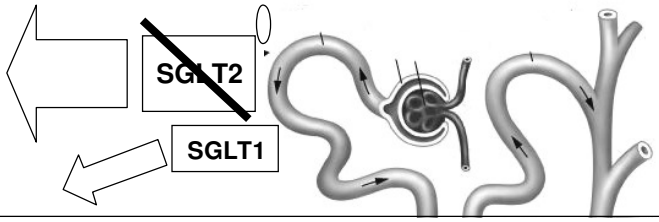


Hypoglykämie-Risiko gering

- auch bei maximaler SGLT2-Hemmung
  max. 80 g Glucose / d eliminiert
  → **SGLT1-Reservekapazität**
  Warum keine duale SGLT-Hemmung?
- Ggf. Dosisanpassung bei SH / Insulin

Ausreichend trinken! **Osmodiurese + Glucosurie↑**

Nebenwirkungen von SGLT2-Hemmern: Hypos?



Fazit: Gliflozine

Pro **in allen Stadien wirksam!**

Gewicht↓, RR↓, keine Hypos, Kardioprotektion

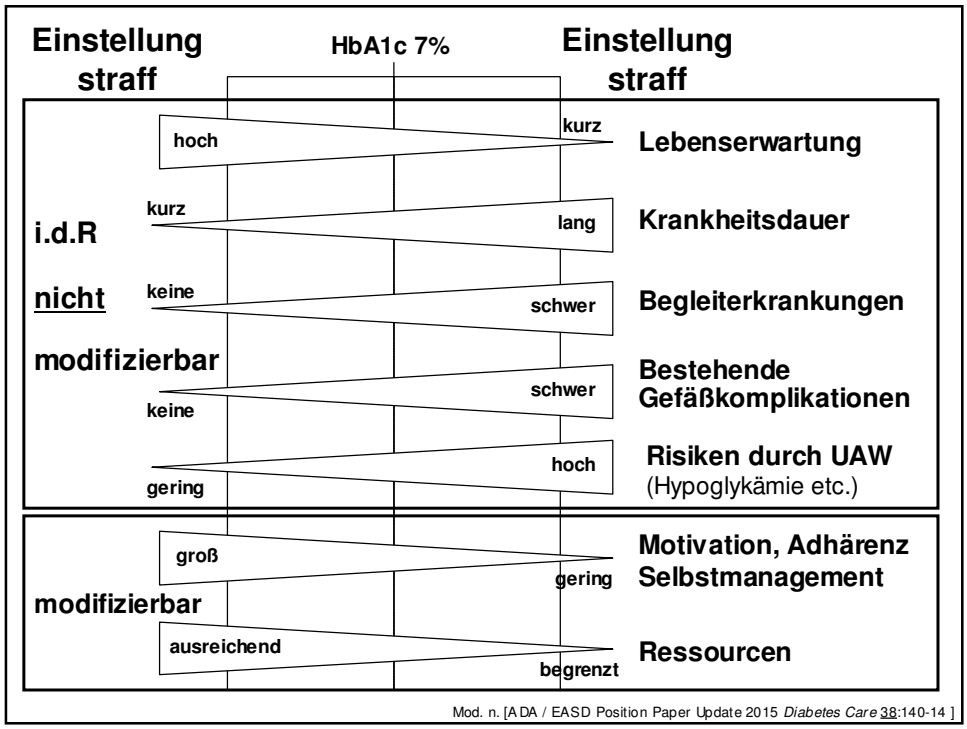
Contra

UAW (Volumenmangel, Elektrolytstörungen, Infekte)

Individualisierte Therapie

Wer bekommt was?

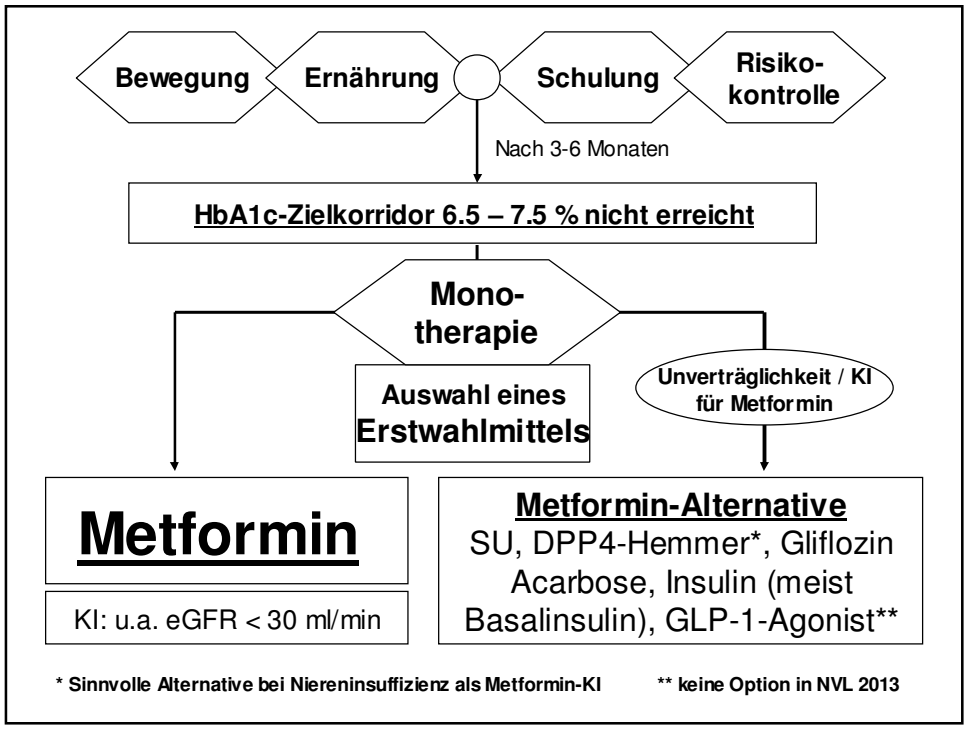
Wovon werden die Therapieziele bestimmt?

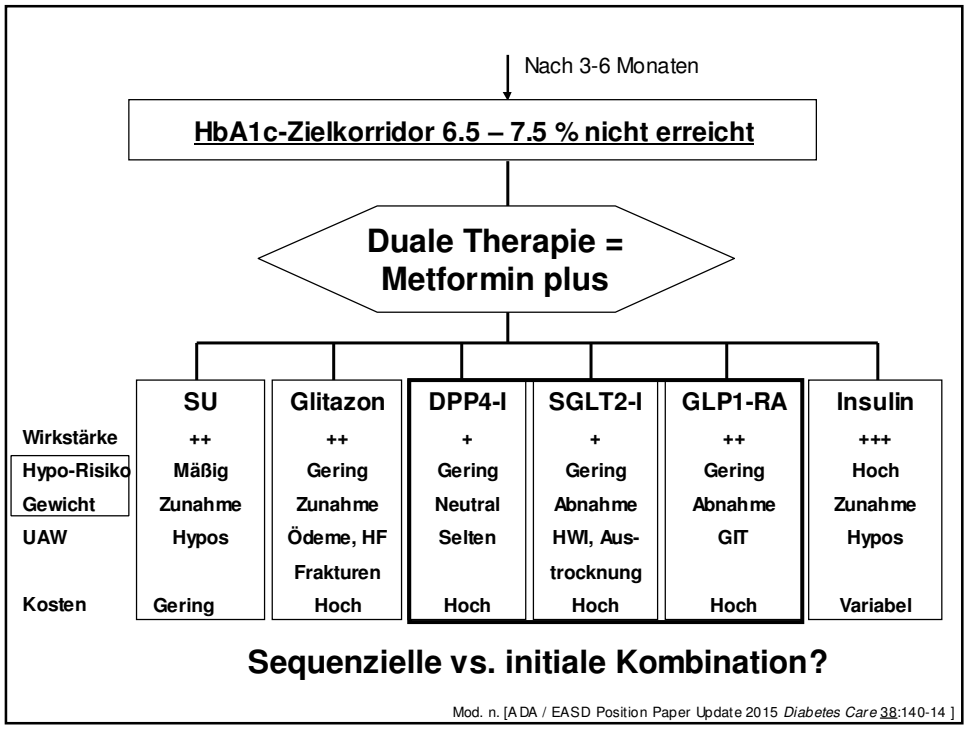


Mod. n. [ADA / EASD Position Paper Update 2015 *Diabetes Care* 38:140-14]

Wege zum Ziel

Implementierungs-Strategien


Bewegung
Ernährung
Schulung
Risiko-kontrolle
Nach 3-6 Monaten
HbA1c-Zielkorridor 6.5 – 7.5 % nicht erreicht
Mono-therapie
Auswahl eines Erstwahlmittels
Unverträglichkeit / KI für Metformin
Metformin
KI: u.a. eGFR < 30 ml/min
Metformin-Alternative
SU, DPP4-Hemmer*, Gliflozin
Acarbose, Insulin (meist Basalinsulin), GLP-1-Agonist**
* Sinnvolle Alternative bei Niereninsuffizienz als Metformin-KI
** keine Option in NVL 2013


Nach 3-6 Monaten
HbA1c-Zielkorridor 6.5 – 7.5 % nicht erreicht
Duale Therapie = Metformin plus
Wirkstärke
Hypo-Risiko
Gewicht
UAW
Kosten
SU
++
Mäßig
Zunahme
Hypos
Gering
Glitazon
++
Gering
Zunahme
Ödeme, HF
Frakturen
Hoch
DPP4-I
+
Gering
Neutral
Selten
Hoch
SGLT2-I
+
Gering
Abnahme
HWI, Aus-trocknung
Hoch
GLP1-RA
++
Gering
Abnahme
GIT
Hoch
Insulin
+++
Hoch
Zunahme
Hypos
Variabel
Sequenzielle vs. initiale Kombination?
Mod. n. [ADA / EASD Position Paper Update 2015 Diabetes Care 38:140-14]

Basalinsulin
Meist kombiniert mit Metformin / anderem OAD

… und Insulin?

Insulintherapie indiziert bei sich verschärfendem relativem Insulindefizit

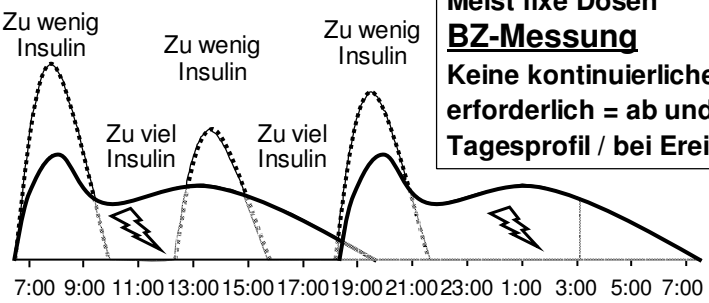
= Verfehlen der Stoffwechselziele trotz hochdosierter OAD-Kombination

= spontanter Gewichtsverlust

Anzahl Injektionen	Komplexität
1	+
2	++
3+	+++

flexibler — **weniger flexibel**

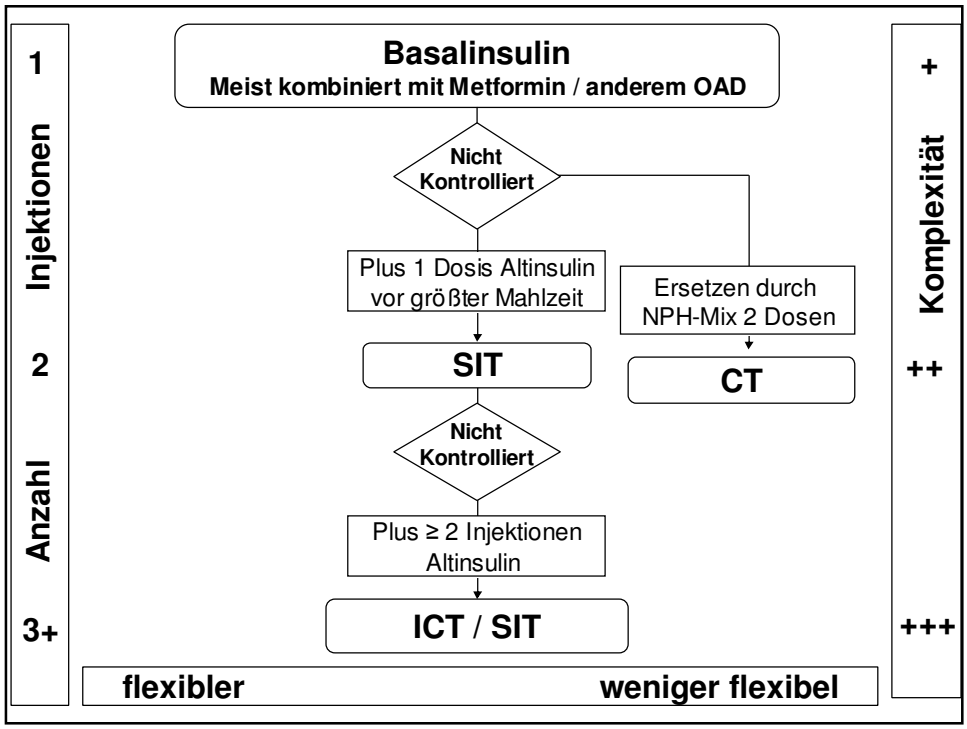
Konventionelle Insulintherapie (CT)



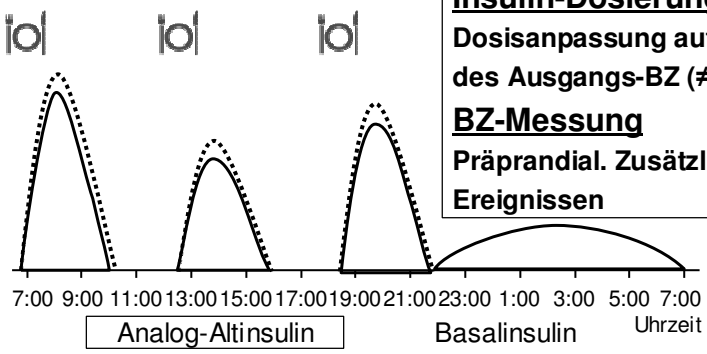
Insulin-Dosierung
Meist fixe Dosen
BZ-Messung
Keine kontinuierliche Messung erforderlich = ab und zu Tagesprofil / bei Ereignissen

© A. LIEBL

Starr. Hypoglykämie-Risiko vormittags, nachts!
Risiko deutlicher Gewichtssteigerung.
Einfach (wenig Injektionen). Selten BZ-Messung.
Wichtige Option bei Senioren! (straffe Einstellung kein Ziel!)



Supplementäre Insulintherapie (SIT+)



Insulin-Dosierung

Dosisanpassung auf Basis des Ausgangs-BZ (≠ BE)

BZ-Messung

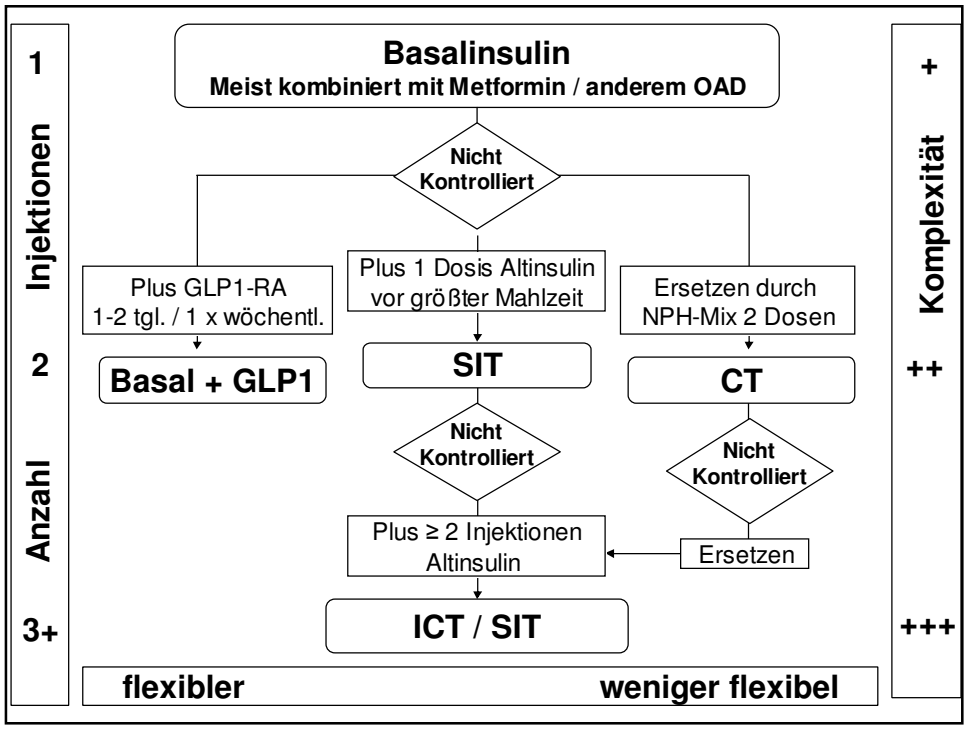
Präprandial. Zusätzlich bei Ereignissen

© A. LIEBL

Physiologischer. Bessere Stoffwechselwerte. Geringeres Risiko einer Gewichtszunahme

Aufwändig (3 - 4 Injektionen / Tag, Schulung, BZ-Messung).

Kooperativer, geschulter Patient erforderlich



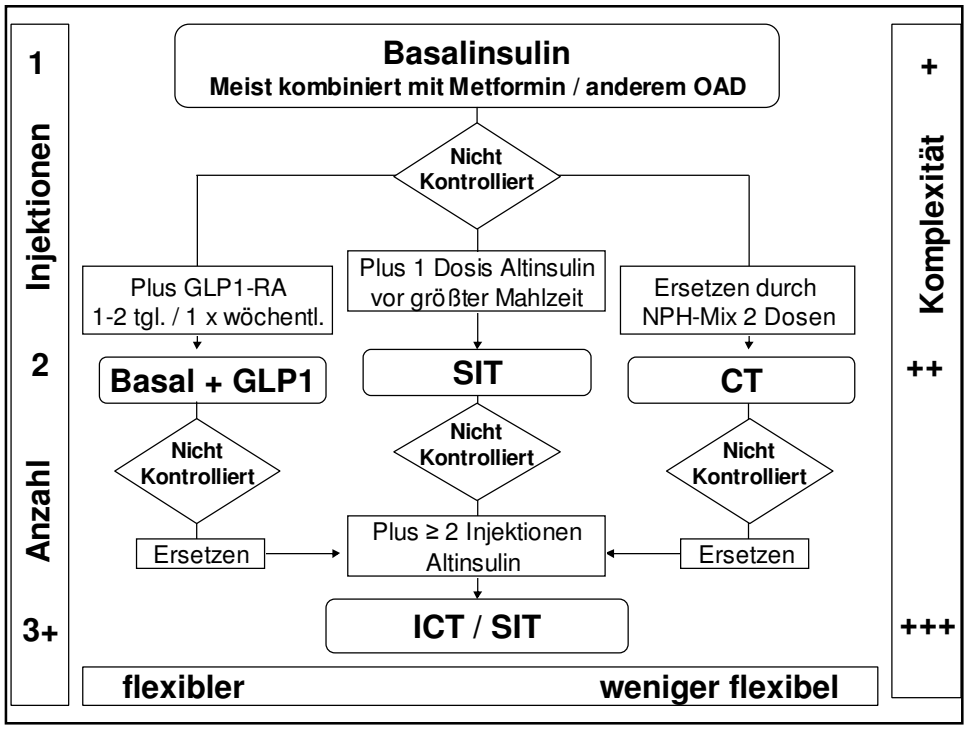
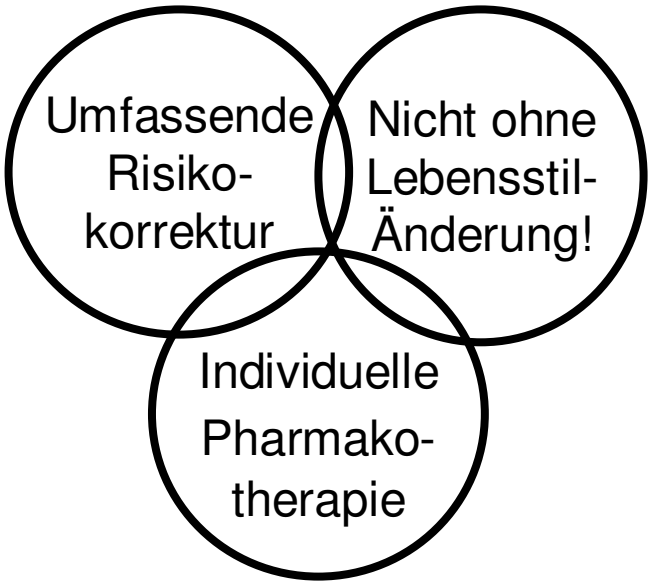
Basalinsulin + GLP1-Agonist

(Analog-) Basalinsulin kombiniert mit GLP1-Agonist (kurzwirksam oder Wochendepot)

- **GLP1-Agonist setzt Mahlzeiten-Insulin frei = Gewicht↓ + geringeres Hypoglykämierisiko vs. Alt / Analog-Alt[1,2]**
- **Sicherer und leicht überlegen[3]**
- **vorzuziehen bei Übergewicht / Adipositas**

Bei Nicht- / Nicht-mehr-Ansprechen Umstellung auf SIT / ICT (GLP-1-Agonist durch Altinsulin ersetzen)

1 Eng C et al. (2014) *Lancet* epub ahead of print Sept 11 (Metaanalyse) **2** Diamant M et al. (2013) *Diabetes Care* 37: 2763-2773 **3** Balena R et al. (2013) *Diabetes Obes Metabol* 15: 485-502 (System. Review)



Und das Fazit?