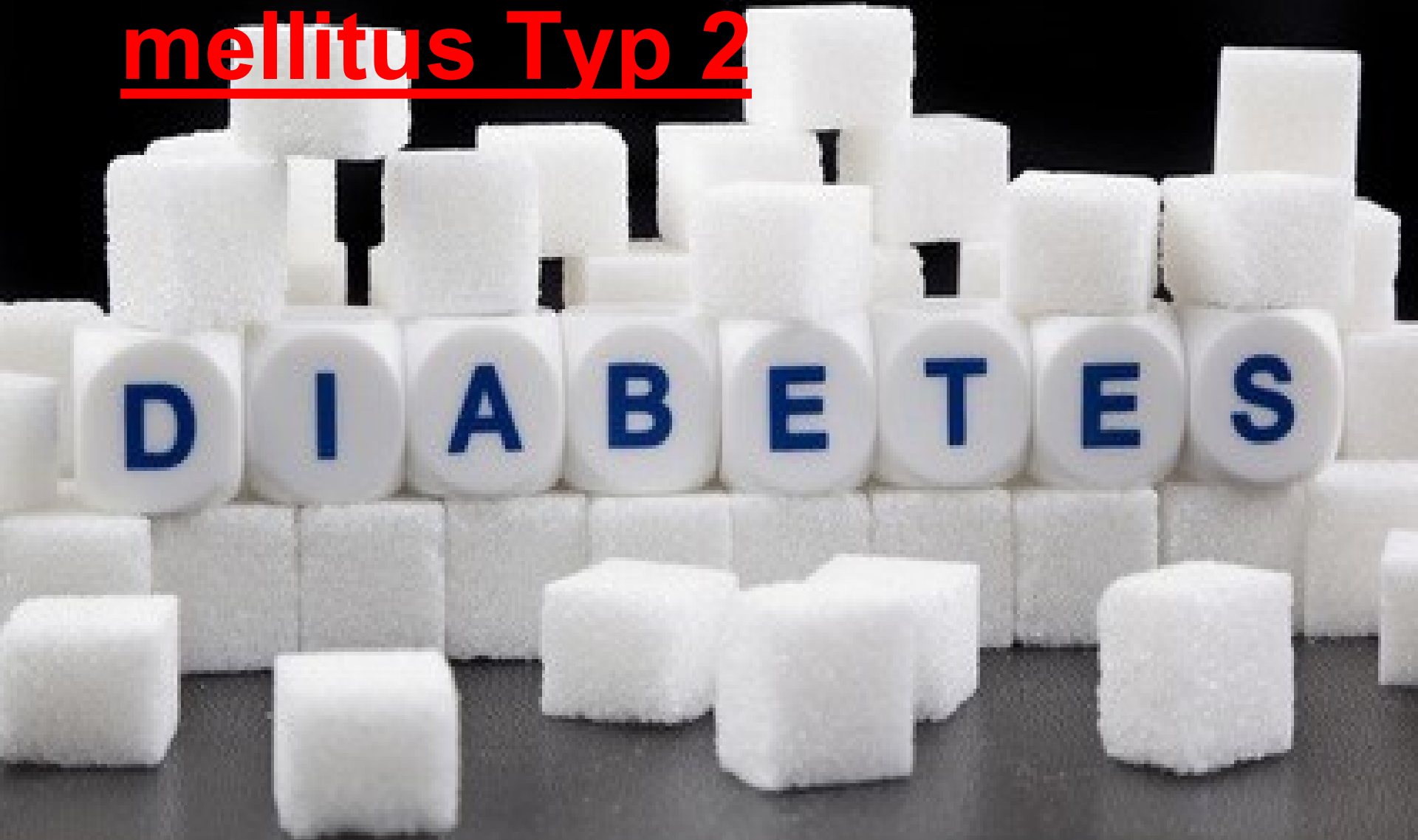
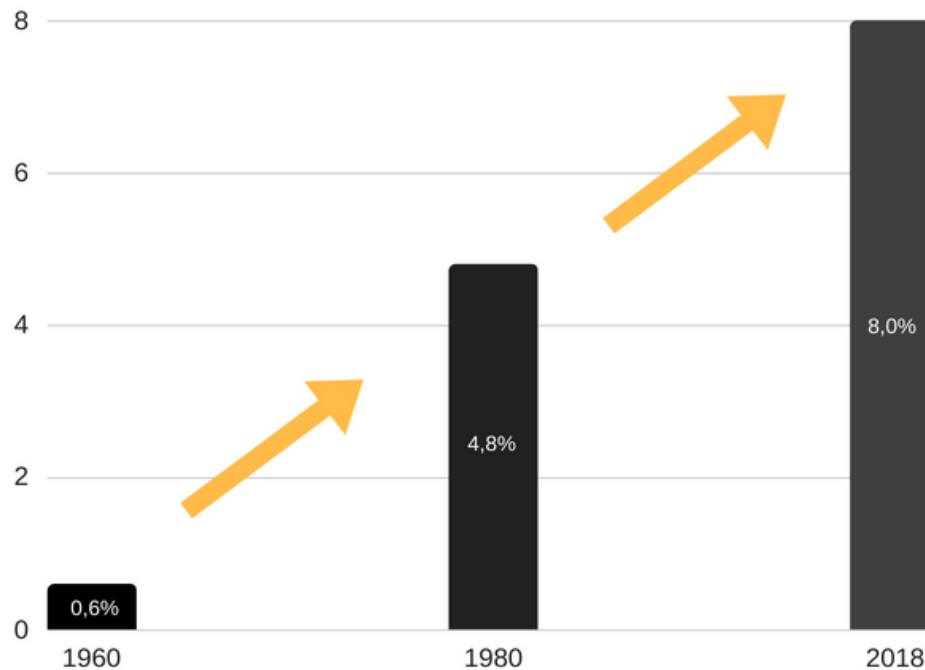


Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

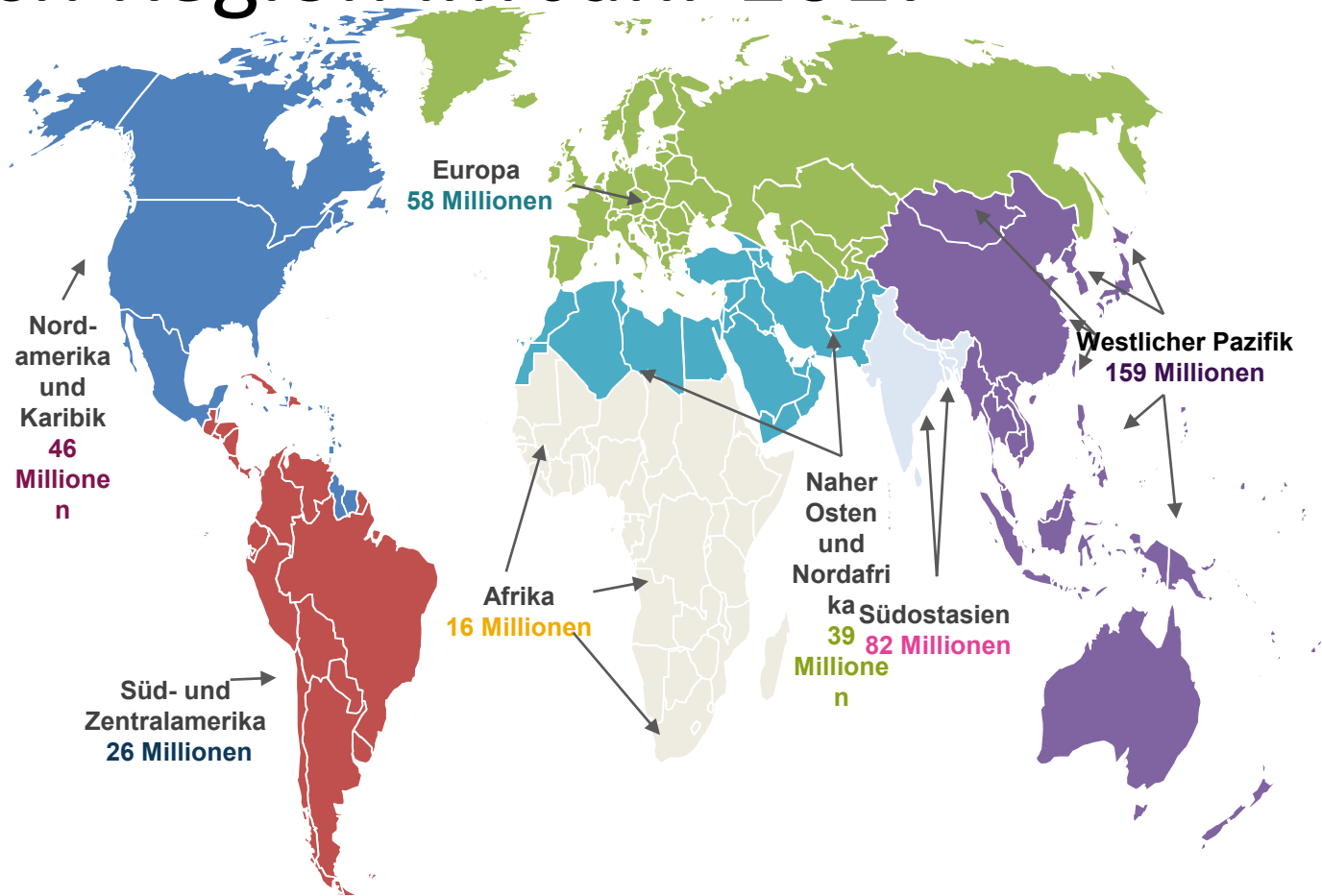


Diabetes in Deutschland



Anzahl der Patienten mit Diabetes nach Region im Jahr 2017*

- Die geschätzte globale Diabetesprävalenz betrug im Jahr 2017 **425 Millionen**
- Patienten mit Diabetes haben eine **2-3-fach** erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine CV-Erkrankung
- Die Prävalenz von terminalem Nierenversagen ist bei Patienten mit Diabetes um das bis zu **10-fache** erhöht



*Im Alter von 20-79 Jahren.
CV, kardiovaskulär.

Report für das Kalenderjahr 2017

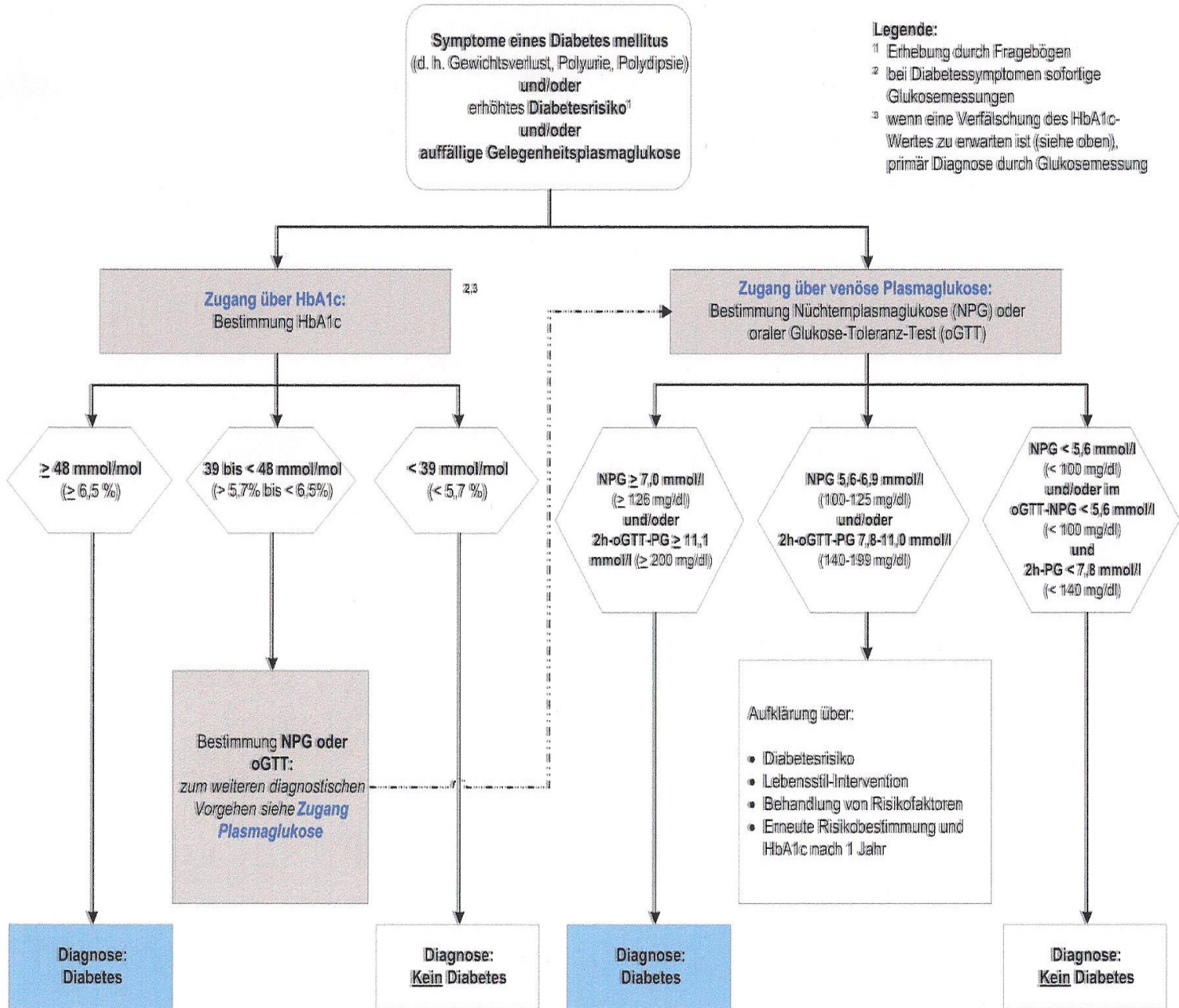


Gesamtausgaben der GKV für Arzneimittel:
39,882 Mrd. €

davon entfallen auf Antidiabetika: 2,35 Mrd.€
Rang 3

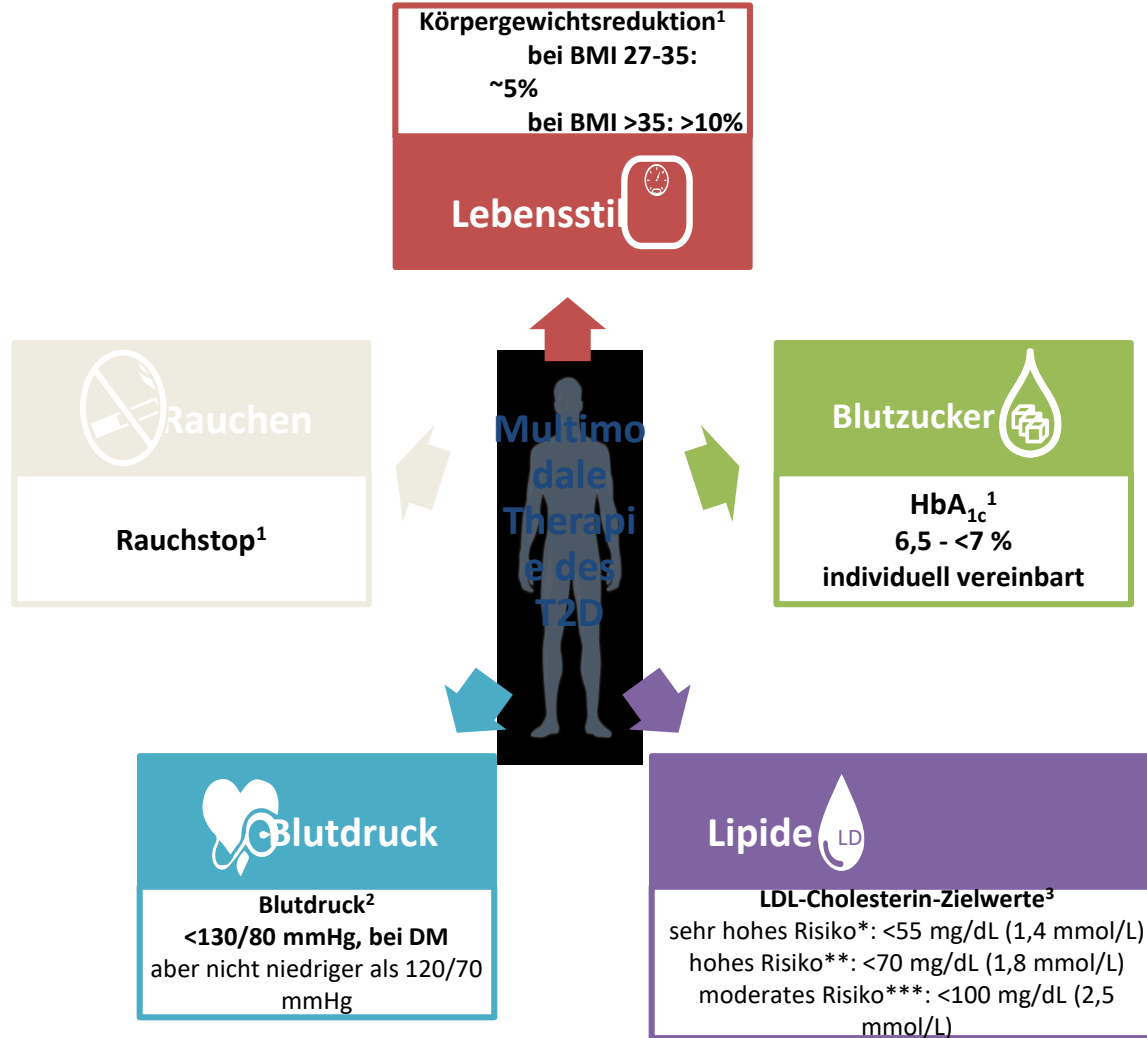
35 Mrd. € für Behandlung, Pflege,
Arbeitsunfähigkeit, Frührente





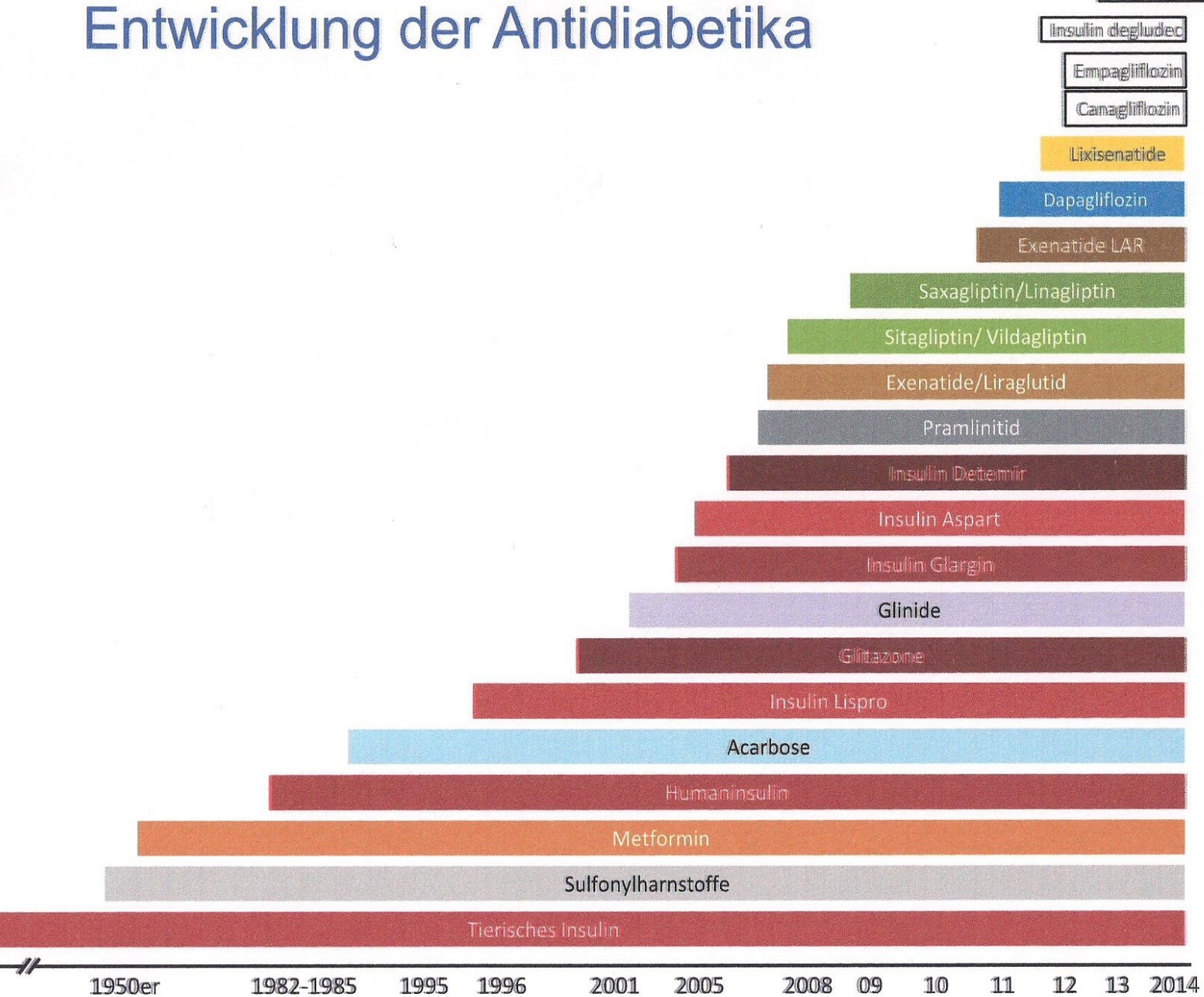
Algorithmus A. 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus

Multimodale Therapie des Typ-2-Diabetes



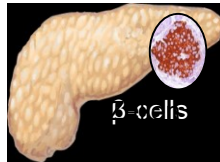
1. Landgraf R, et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2018; 13:S144-S65; 2. Williams B, et al. Eur Heart J 2018; 39:3021-104; 3. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2016; 37:2999-3058.
Modifiziert nach: Jaeckel E, et al. Diabetes Stoffw Herz 2019; 28:339-48.

Entwicklung der Antidiabetika



Aktuelle Therapieansätze bei Diabetes Typ 2

Sulfonylharnstoffe
(z.B. Glimperid)
Glinide
(z.B. Repaglinid,
Nateglinid)f



DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, Semaglutid)



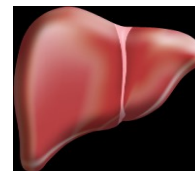
DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, S



SGLT-2 Hemmer
(z.B. Dapagliflozin,
Empagliflozin,
Canagliflozin,
Ertugliflozin)



**Insulin
Glitazone** (z.B.
Rosiglitazon)
Biguanide
(Metformin)



**Insulin
Biguanide** (Metformin)
Glitazone (z.B. Pio-
Rosiglitazon)



Sulfonylharnstoffe

Einführung in den 1950er Jahren

Wirkung

Durch Blockade von ATP-abhängigen K-Kanälen wird die Insulinfreisetzung aus der Beta-Zelle des Pankreas erhöht.

Nebenwirkung

Erschöpfung der Betazellen (Sekundärversagen)

Hypoglykämiegefahr (8,3 %)

Gewichtszunahme

Kontraindikation

Niereninsuffizienz, GFR < 30 ml/min

Schwere Leberinsuffizienz



Glinide

Im Handel seit 2000



Wirkung

Blockade ATP-abhängiger K-Kanäle an der Beta-Zelle – Blockade des Membran-Ruhepotentials – Membrandepolarisation – verstärkte Insulinexozytose

Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Gewichtszunahme

Nausea, Dyspepsie, abd. Beschwerden, Arthralgien

Kontraindikation

Schwere Leberinsuffizienz



Medikamente

- Nateglinid (Starlix) : 60 – 120 mg (3x tgl)
- Repaglinid (Novonorm): 0,5 - 4 mg/die (3xtgl)
- Niereninsuffizienz ist keine KI, jedoch Dosisanpassung empfohlen

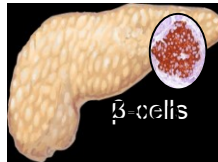
- **Aktuelles**

- Nach Beschluss des GB vom 18.02.2016 ist die Wirkstoffgruppe ab 01.07.2016 nicht mehr erstattungsfähig
- Dem GB liegen bis heute keine wissenschaftlich einwandfrei geführten klin. Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor.

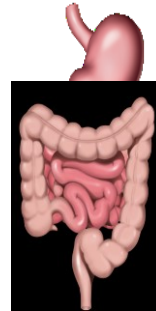


Aktuelle Therapieansätze bei Diabetes Typ 2

Sulfonylharnstoffe
(z.B. Glimepirid)
Glinide
(z.B. Repaglinid,
Nateglinid)



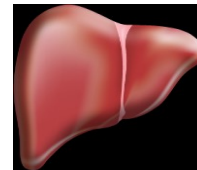
DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, Semaglutid)



DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, S



**Hyper-
glykämie**



Insulin
Biguanide (Metformin)
**Glitazone (z.B. Pio-,
Rosiglitazon)**



SGLT-2 Hemmer
(z.B. Dapagliflozin,
Empagliflozin,
Canagliflozin,
Ertugliflozin)



Insulin
**Glitazone (z.B.
Rosiglitazon)**
Biguanide
(Metformin)



- **Glitazone**

- Auf dem Markt seit 2000

- **Wirkung**

- wirken als Insulinsensitizer
- Aktivieren im Zellkern ein Enzym (PPAR γ), dadurch wird der Glucose- und Lipidstoffwechsel gesteigert
- Die physiolog. Funktion des Insulins wird verbessert, der BZ sinkt, die Insulinresistenz wird geringer, die Insulinsekretion wird vermindert
- Eine Dyslipoproteinämie wird verbessert, HDL steigt, atherogene LDL sinkt
- Abnahme der Mikroalbuminurie. Dieser Effekt wird auf die Verbesserung der Funktion des Endothels durch Glitazone zurückgeführt

- **Nebenwirkung**

- Ödembildung
- Gewichtszunahme durch Neubildung von Fettzellen
- Kopfschmerzen
- Leichte Anämie
- Erhöhte Frakturgefährdung vorallem bei Frauen



Kontraindikationen

Herzinsuffizienz

Eingeschränkte Leberfunktion

Medikamente

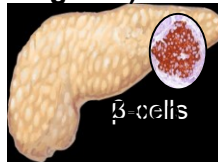
Pioglitazon (Actos) begünstigt Harnblasen-Ca
wird von der KK seit 2012 nicht mehr bezahlt

Rosiglitazon (Avandia) 2010 vom Markt genommen, da es das Risiko für
Myokardinfarkte zu erhöhen scheint



Aktuelle Therapieansätze bei Diabetes Typ 2

Sulfonylharnstoffe
(z.B. Glimperid)
Glinide
(z.B. Repaglinid,
Nateglinid)



DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, Semaglutid)



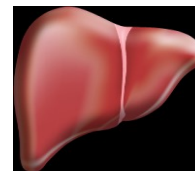
DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, S



SGLT-2 Hemmer
(z.B. Dapagliflozin,
Empagliflozin,
Canagliflozin,
Ertugliflozin)



**Insulin
Glitazone** (z.B.
Rosiglitazon)
Biguanide
(Metformin)



**Insulin
Biguanide** (Metformin)
Glitazone (z.B. Pio-,
Rosiglitazon)



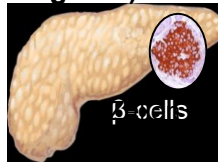
Metformin (Biguanid)

Wirkungsweise	Einsatzgebiet	Nebenwirkungen	Einnahme
Leichte Verzögerung der Glukoseresorption	Typ 2-Diabetes Kombination mit diabetesgerechter Kost, allen weiteren OAD und Insulin möglich Überempfindlichkeit gegenüber anderen Anti-diabetika	Gastrointestinale Störungen (z.B. Durchfall) Bei Nichtbeachtung der Gegenanzeigen Laktazidose	Initial (500 mg) 1 - 0 - 0
Insulinempfindlichkeit der Zellen 			Erhaltungsdosis (850 mg) 1 - 0 - 1 oder 1 - 1 - 1
Gluconeogenese in der Leber 			Einnahme 30 min nach dem Essen, bzw. unabhängig von den Mahlzeiten (z.B. abends oder spätabends)
Führt zur Senkung des Blutzuckers und des HbA _{1c}			

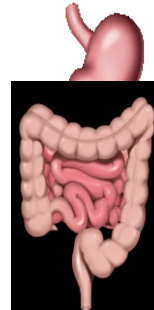
Verbesserung: Darmmikrobiom und Steigerung GLP 1 Ausschüttung



Sulfonylharnstoffe
(z.B. Glimperid)
Glinide
(z.B. Repaglinid,
Nateglinid)



DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, Semaglutid)



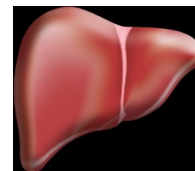
DPP-4 Inhibitoren
(Saxagliptin, Sitagliptin)
**GLP-1
Rezeptoragonisten**
(Exenatid, Liraglutid,
Dulaglutid, S



SGLT-2 Hemmer
(z.B. Dapagliflozin,
Empagliflozin,
Canagliflozin,
Ertugliflozin)



**Insulin
Glitazone** (z.B.
Rosiglitazon)
Biguanide
(Metformin)



**Insulin
Biguanide** (Metformin)
Glitazone (z.B. Pio-,
Rosiglitazon)

Inkretinmimetika

Im Handel seit 2007

Syn: Glucagon-Like-Peptide-1

GLP-1- Receptoragonist

Wirkung

GLP-1- ist ein Darmhormon:

Anregung der Insulinfreisetzung

Verzögerung der Magenentleerung, dadurch frühes Sättigungsgefühl

Unterdrückung der Glukagonfreisetzung

Appetitdämpfend

Im Ggs. Zu DPP-4-Inhibitoren nur s.c. Gabe möglich



Medikamente

Exenatide (Byetta): erste auf dem AZM erhält. Inkretinmimetikum

synthet. Herstellung, entspricht der im Speichel der Gila-Krustenechse vorkommenden Substanz Exendin-4, in Struktur und Wirkung dem GLP-1 ähnlich

- Dosis langsam steigern, Beginn mit 2x 5 ug tgl sc über einen Monat, danach steigern auf 2x10 ug /die

Liraglutid (Victoza) : Analogon des menschl. GLP-1 mit verlängerter Wirkdauer (24h)

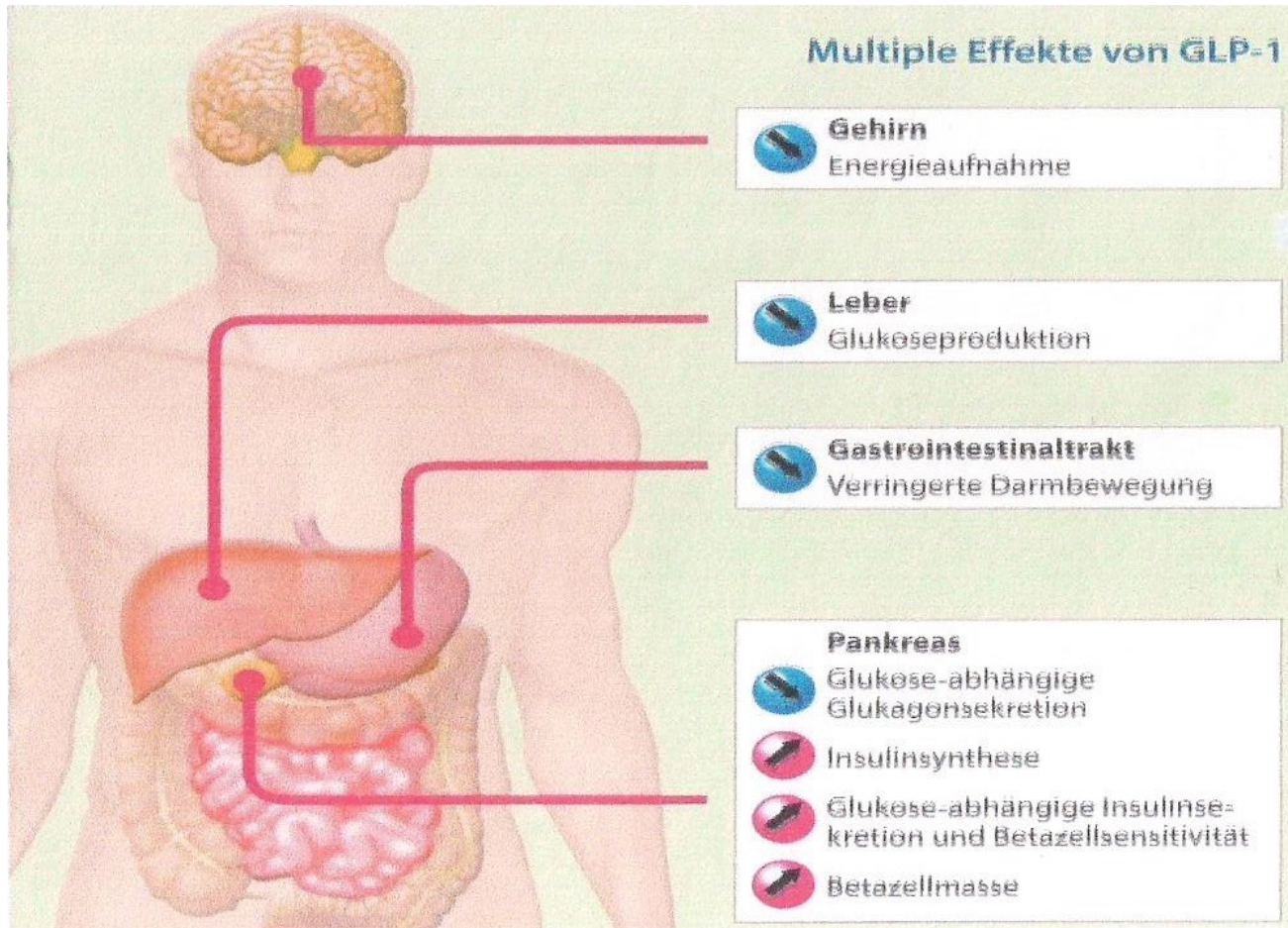
Beginn mit 0,6 mg/die, steigern bis max 1,8 mg/die

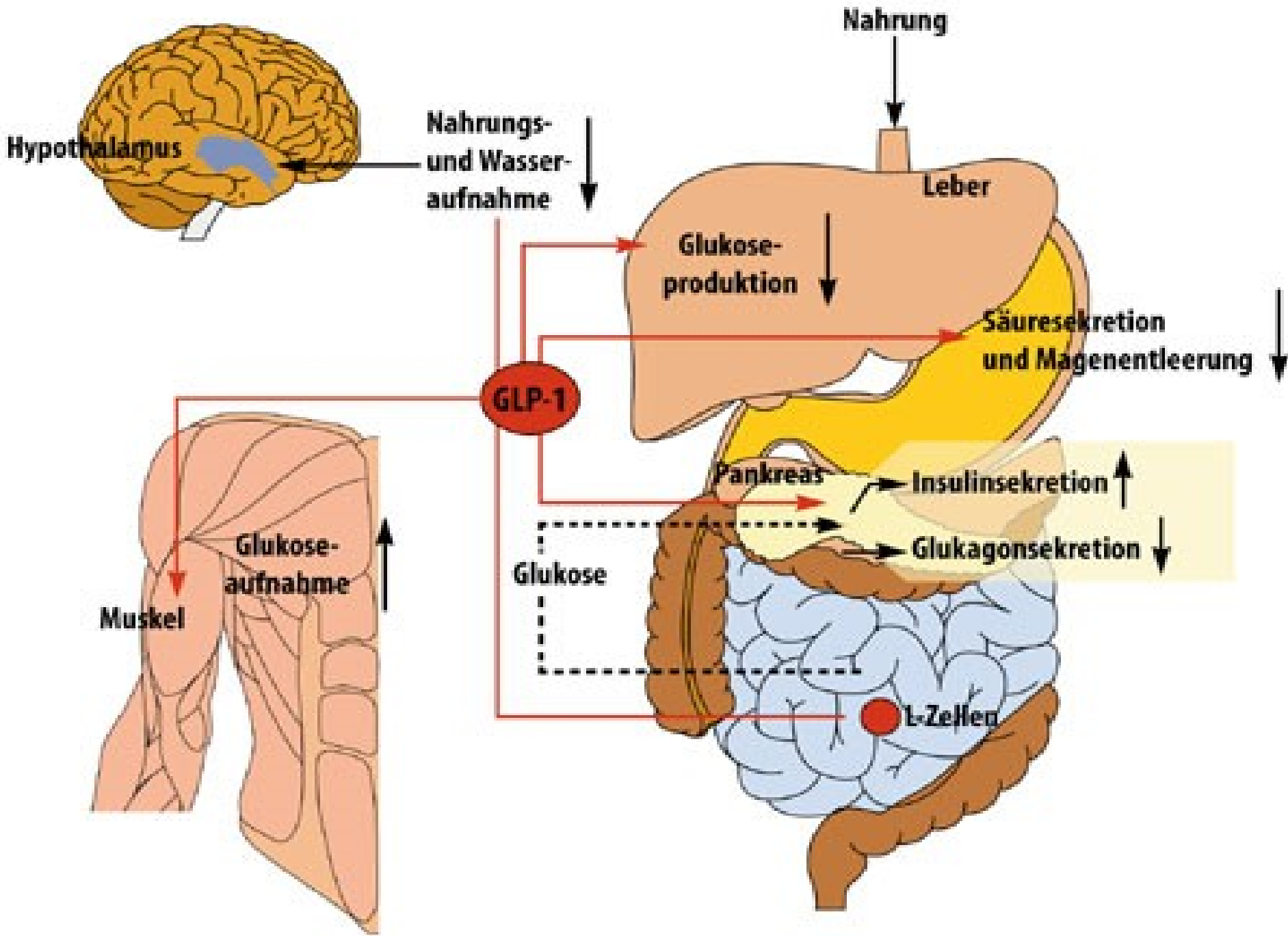
Lixisenatid (Lyxumia): 5/2014 in BRD auf den Markt, 10/2014 wieder aus dem Handel genommen

Albiglutid (Eperazan): seit 10/2014, Zulassung zur Monotherapie, Gabe 1x/Woche

Dulaglutid (Trulicity): seit 2/2015 im Handel, Gabe 1x/Woche







DPP- 4- Inhibitoren

Im Handel seit Ende 2007

Wirkung

DPP-4-Hemmer hemmen das Enzym Dipeptidyl-Peptidase -4, das das Hormon GLP-1 abbaut.

GLP-1 steigert die Insulinsekretion, wenn der BZ steigt oder bereits zu hoch ist, **aber nicht**, wenn er normal oder zu tief ist

GLP-1 senkt die Ausschüttung des BZ-erhöhenden Hormons Glukagon, **aber nur**, wenn der BZ nicht zu tief ist

GLP-1 verlangsamt die Magenentleerung, so dass KH langsamer verdaut werden und der Zucker langsamer aus dem Darm in das Blut übertritt.

Wird durch die DPP-4-Hemmer der Abbau des GLP-1 gehemmt, bleibt GLP-1 länger im Körper verfügbar und kann die Wirkungen entfalten.

Im Vergleich zu GLP-1-Rezeptoragonist orale Gabe



Medikamente

Saxagliptin (Onglyza) : 1x5 mg/die

seit Juli 2013 auch alleine zugelassen, zuvor nur in Komb. mit Metformin

Voraussetzung: Metformin-Unverträglichkeit oder KI

Sitagliptin (Januvia,Xelevia) : 1 x 100 mg/die

Vildagliptin (Galvus) 1x50 mg/die

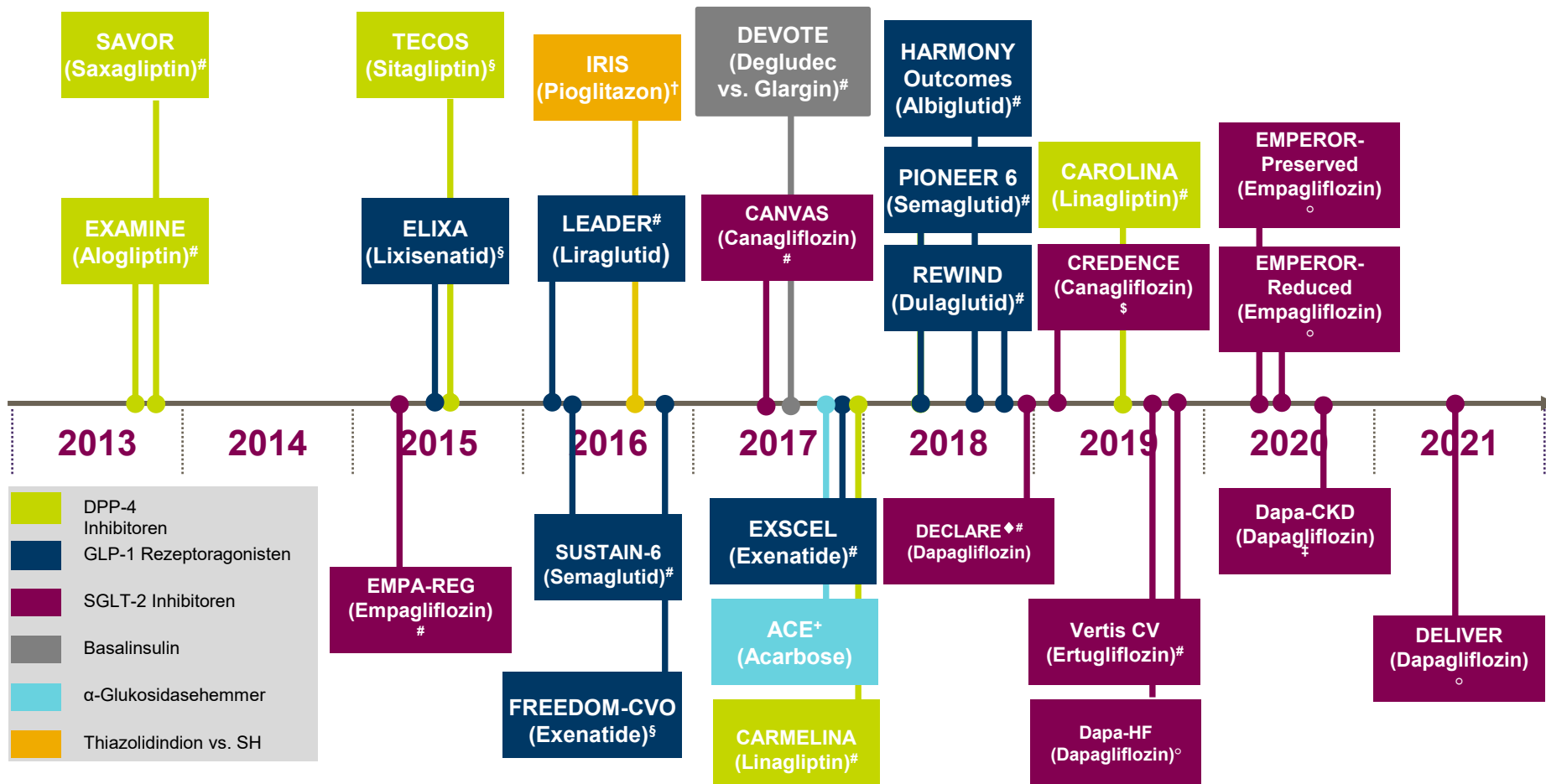
Vildagliptin wird seit 7/2014 nicht mehr vertrieben, Novartis nahm das Med. vom Markt, da entspr. Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband scheiterten und der GB keine Zusatznutzen erkannte.

Kosten

Sitagliptin 1x100 mg/die = 66 € /Monat



CV-Endpunktstudien zur Behandlung von T2D und HI im Überblick

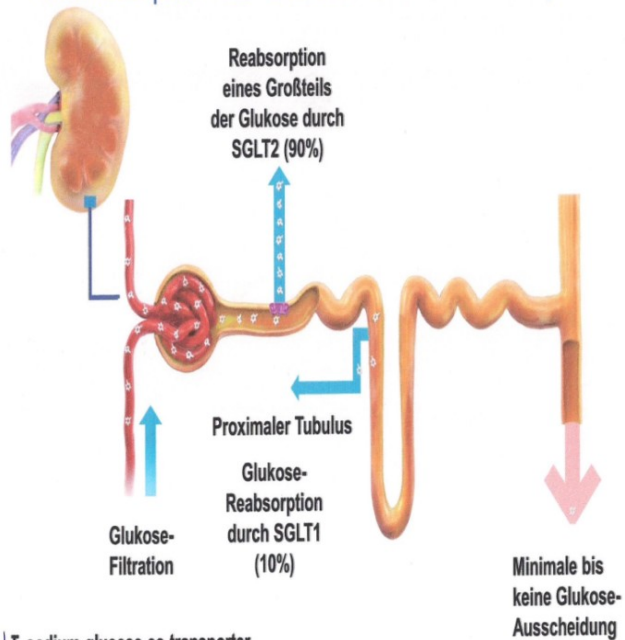


Die Studien unterscheiden sich im Hinblick auf Design und eingeschlossene Patientenpopulationen. Endpunkte: [#]3-P MACE; [§]4-P MACE; ⁺5-P MACE (3-P MACE+HHI oder IA); [°]ESRD, Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder CV-Tod; [°]CV-Tod, HHI oder notfallmäßiger Arztkontakt wegen HI; [‡]ESRD, $\geq 50\%$ Reduktion der eGFR, renaler oder CV-Tod; [†]tödlicher/nicht-tödlicher Schlaganfall oder MI; [◆]HHI oder CV-Tod.

CV, kardiovaskulär; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; IA, instabile Angina pectoris; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; MACE, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (*major adverse cardiovascular event*); MI, Myokardinfarkt; SH, Sulfonylharnstoff; UL, obere Grenze (*upper limit*).

Ohne SGLT2-Hemmer

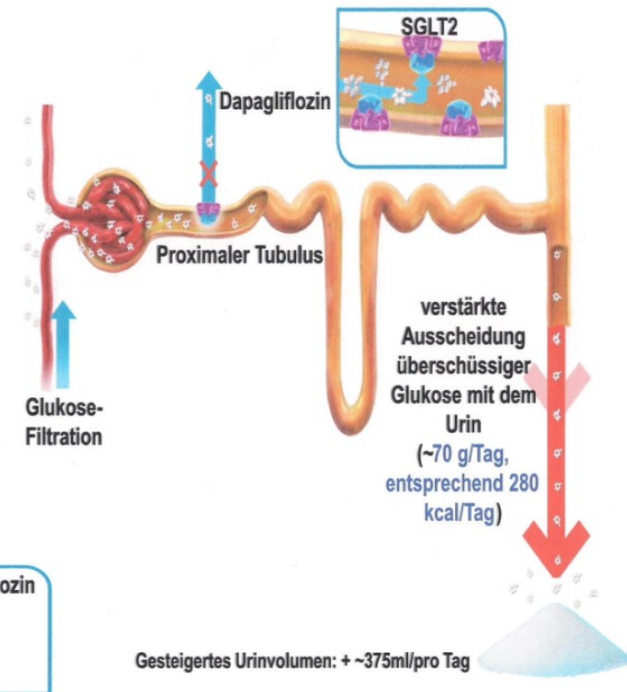
Rückresorption der Glukose über SGLTransporter



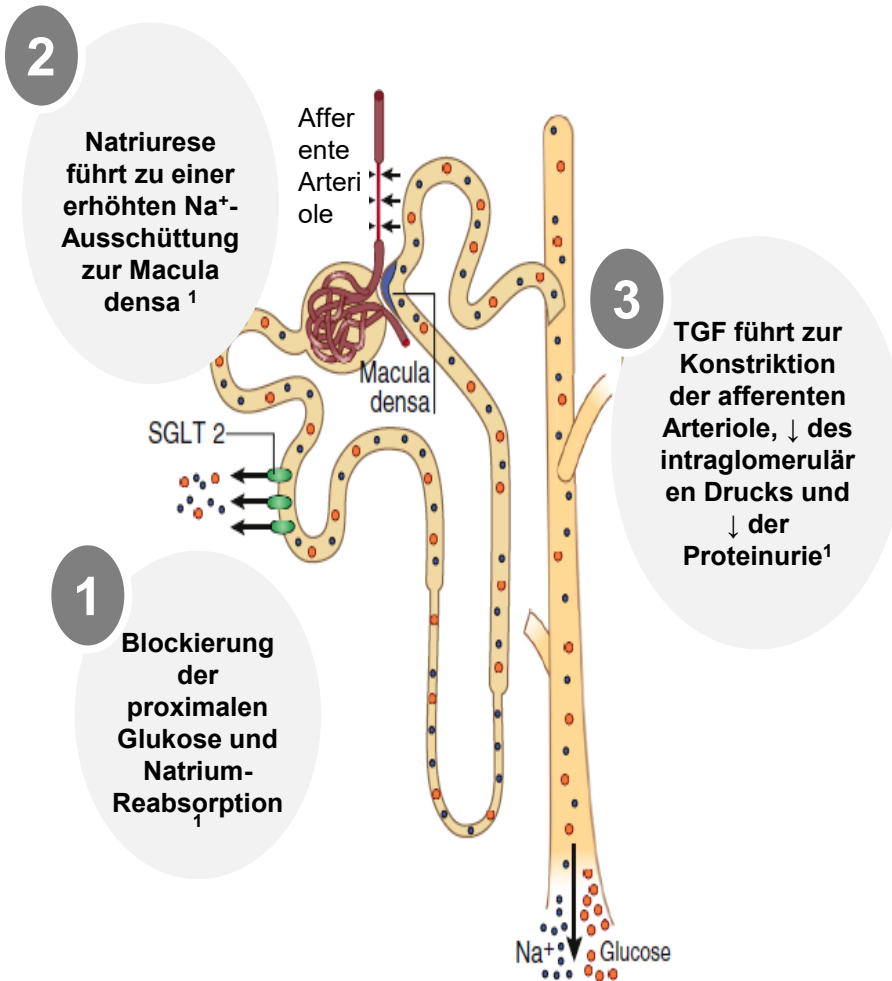
SGLT, sodium-glucose co-transporter

Mit SGLT2-Hemmer

Selektive Blockade des SGLT2



Reduktion der glomerulären Hyperfiltration unter SGLT-2 Inhibitoren



SGLT-2i-vermittelte Auswirkungen in den Nieren

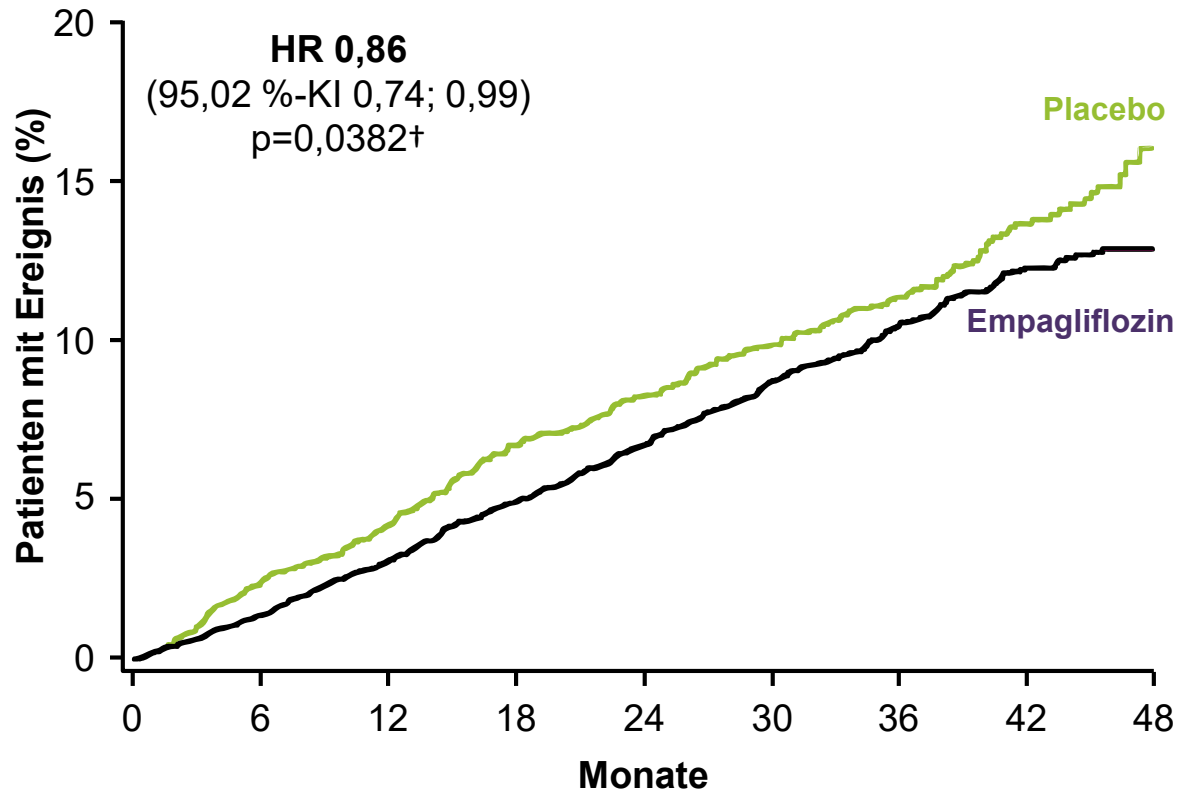
Natriurese

- ↓ Blutdruck¹
- ↓ Plasmavolumen¹
- ↓ Nachlast³
- ↓ Vorlast³
- ↓ LV-Wandspannung³
- ↓ Intraglomeruläre Hypertonie¹
- ↓ Intraglomeruläre Hyperfiltration¹

Glukose

- ↓ HbA_{1c}¹
- ↓ Gesamtkörperfettanteil¹
- ↓ Harnsäure im Plasma¹

EMPA-REG - Primärer Endpunkt: 3P-MACE*



Anzahl an Patienten

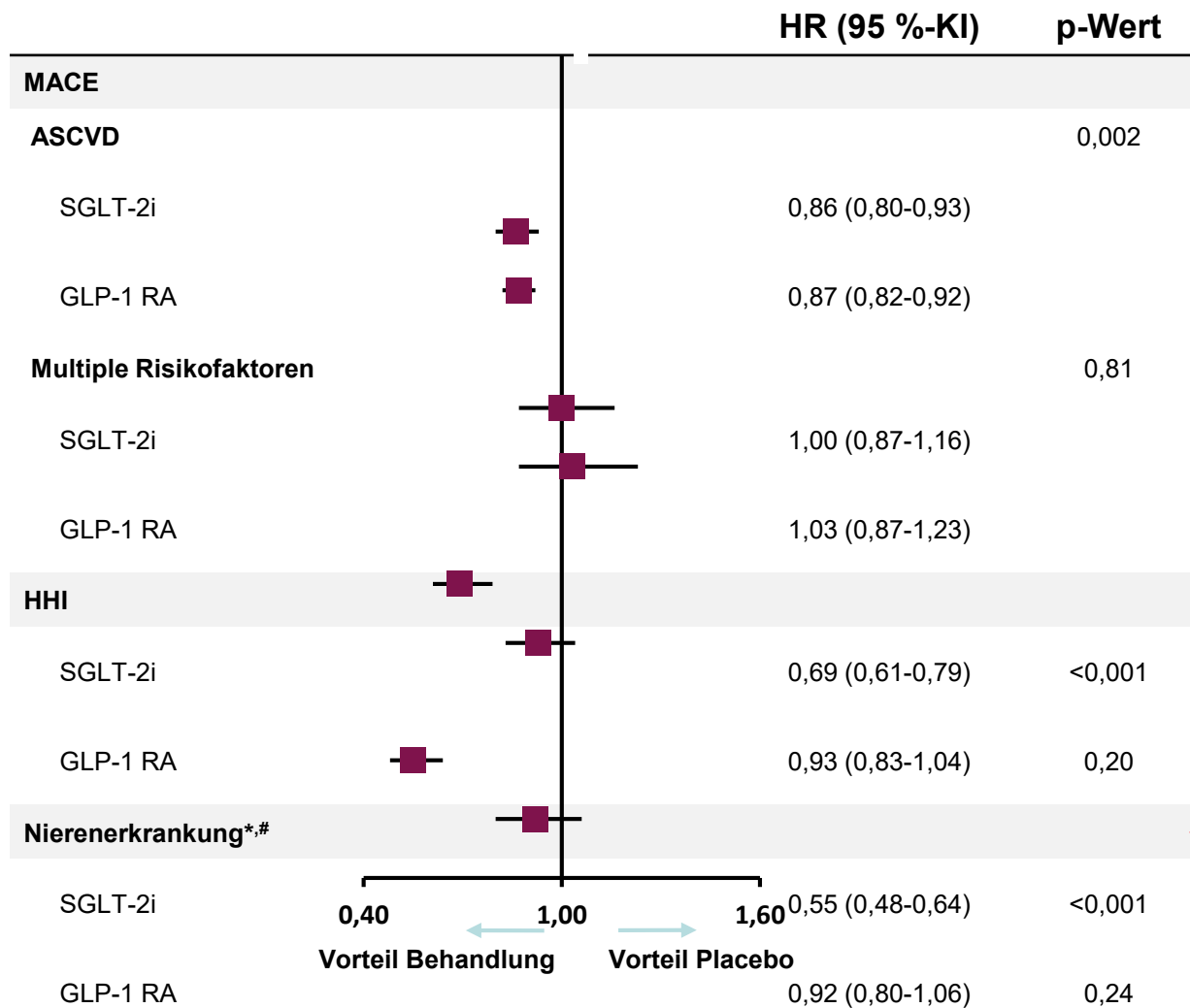
Empagliflozin	4.687	4.580	4.455	4.328	3.851	2.821	2.359	1.534	370
Placebo	2.333	2.256	2.194	2.112	1.875	1.380	1.161	741	166

Kumulative Inzidenzfunktion.

*CV-Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall. †Zweiseitige Tests auf Überlegenheit wurden durchgeführt (statistische Signifikanz wurde erreicht, wenn $p=0,0498$).

CV, kardiovaskulär; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; MACE, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (*major adverse cardiovascular event*).

Metaanalyse der CV-Endpunktstudien mit SGLT-2i und GLP-1 RA



SGLT-2i und GLP-1 RA reduzierten MACE in ähnlichem Ausmaß; der Behandlungseffekt ist auf Patienten mit ASCVD beschränkt

SGLT-2i reduzieren das Risiko für HHI und renale Ereignisse. GLP-1 RA zeigen diesen Effekt nicht

*Nachhaltige Verdopplung des Serumkreatinins oder Verringerung der eGFR um $\geq 40\%$, terminales Nierenversagen oder renaler Tod. #Unter Ausschluss von Makroalbuminurie.

ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1 RA, Glukagon-like-Peptid-1 Rezeptoragonist; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; MACE, schwerwichtiges unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2 Inhibitor.

DECLARE

UE von besonderem Interesse und andere Verträglichkeitsereignisse

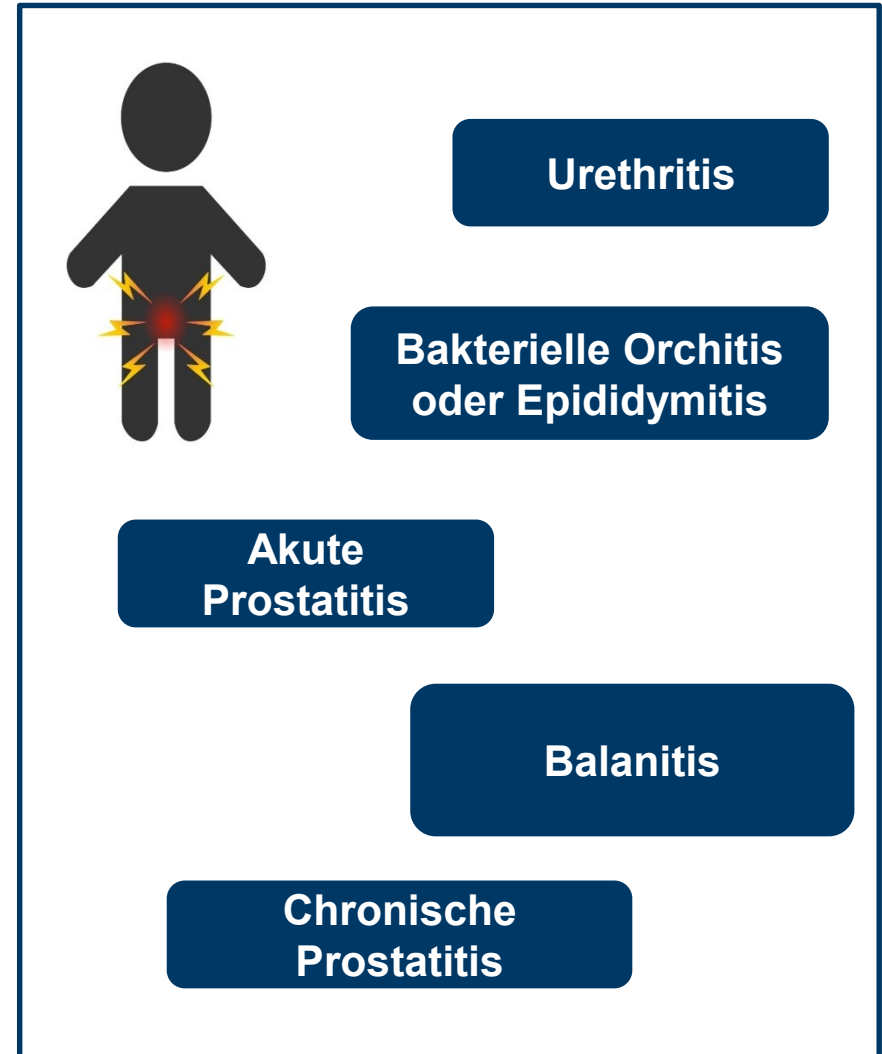
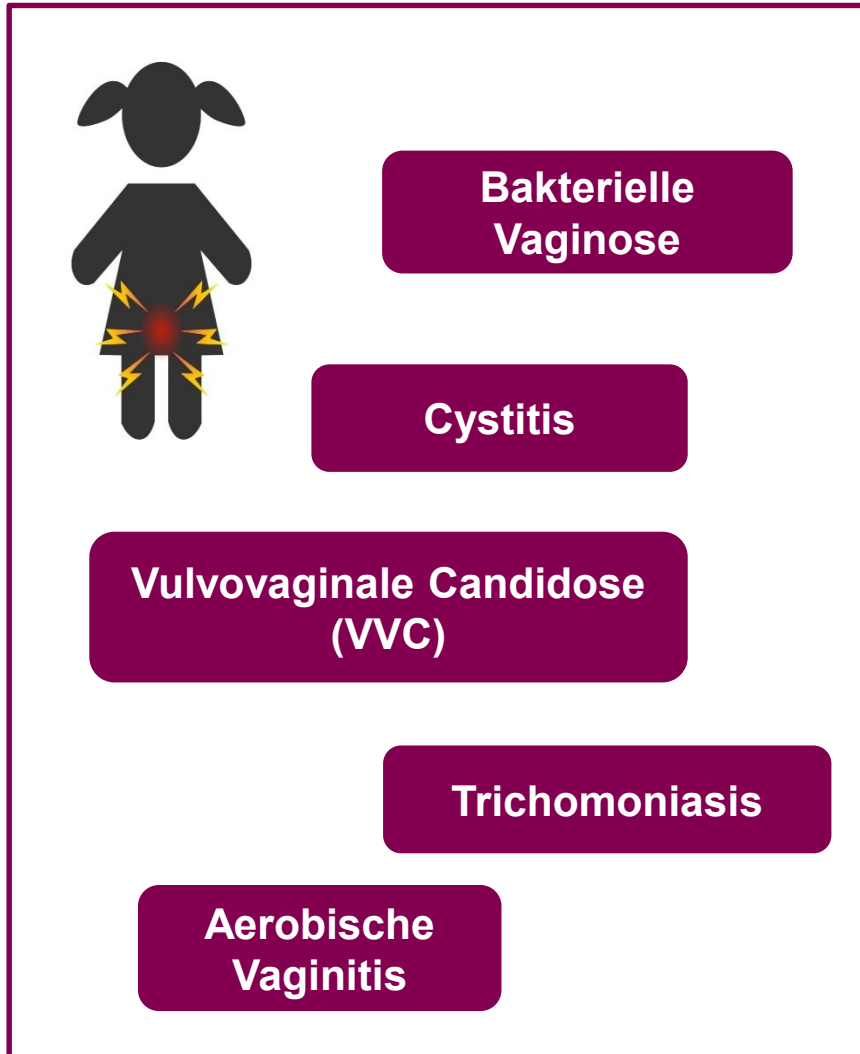


Unerwünschte Ereignisse, n (%)	DAPA 10 mg (n=8.574)	Placebo (n=8.569)
Bösartige Tumore*	481 (5,6)	486 (5,7)
Blasenkarzinom*	26 (0,3)	45 (0,5)
Hepatische Ereignisse*	82 (1,0)	87 (1,0)
Schwere Hypoglykämien	58 (0,7)	83 (1,0)
Frakturen	457 (5,3)	440 (5,1)
Akute Nierenschädigung	125 (1,5)	175 (2,0)
Symptome der Volumendepletion	213 (2,5)	207 (2,4)
Hypersensibilitätsreaktion#	32 (0,4)	36 (0,4)
Harnwegsinfektionen#	127 (1,5)	133 (1,6)
Genitalinfektionen#,\dagger	76 (0,9)	9 (0,1)
Diabetische Ketoazidose‡	27 (0,3)	12 (0,1)
Amputationen	123 (1,4)	113 (1,3)
Fournier-Gangrän	1 (0,01)	5 (0,06)

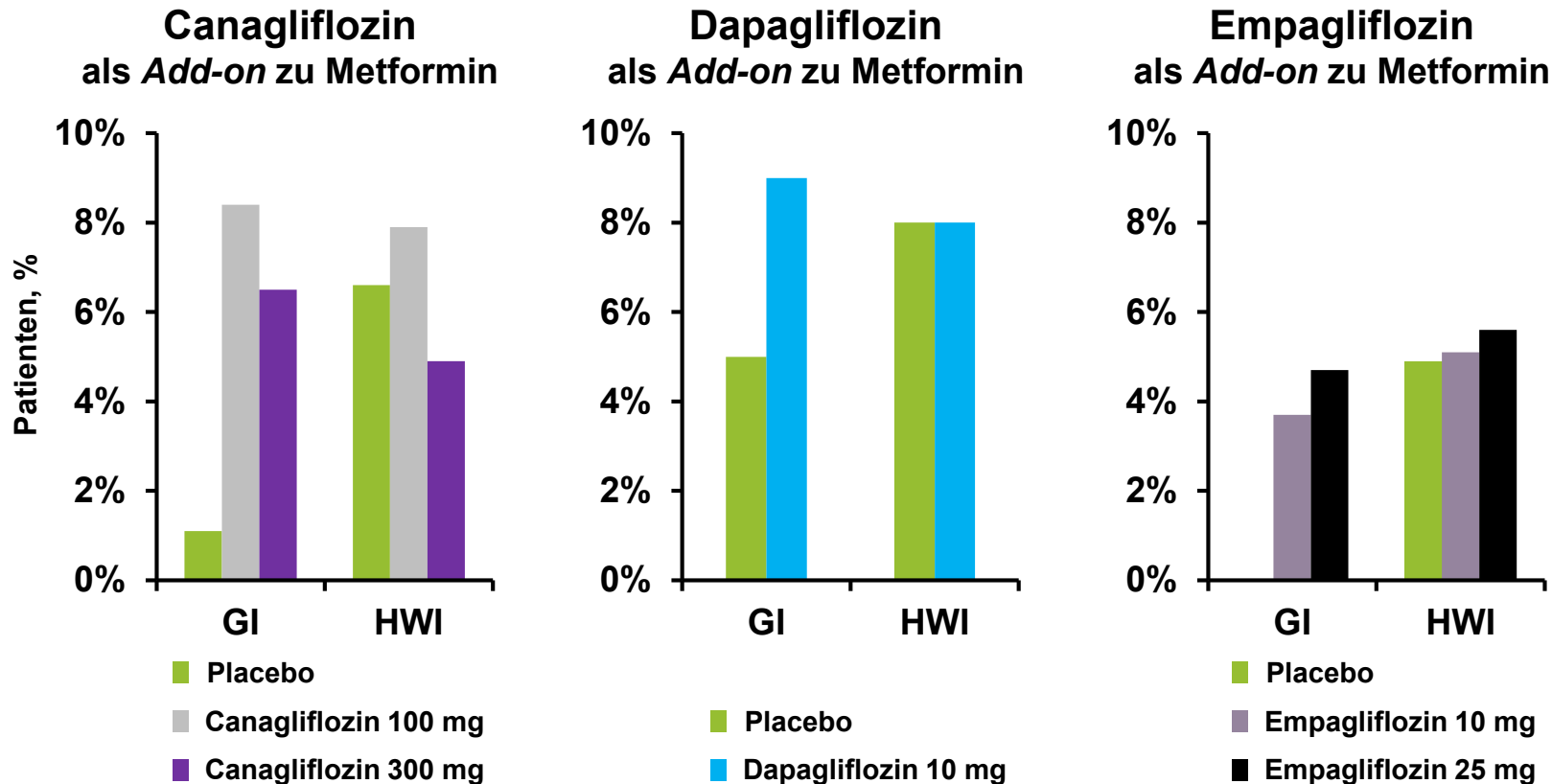
*adjudiziert; #führt zum Studienabbruch oder als SUE betrachtet; †SUE waren selten, mit nur 2 Ereignissen pro Gruppe; ‡adjudiziert als definitiv oder wahrscheinlich.

DAPA, Dapagliflozin; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis.

Übersicht über Urogenitalinfektionen bei Frauen und Männern mit Diabetes

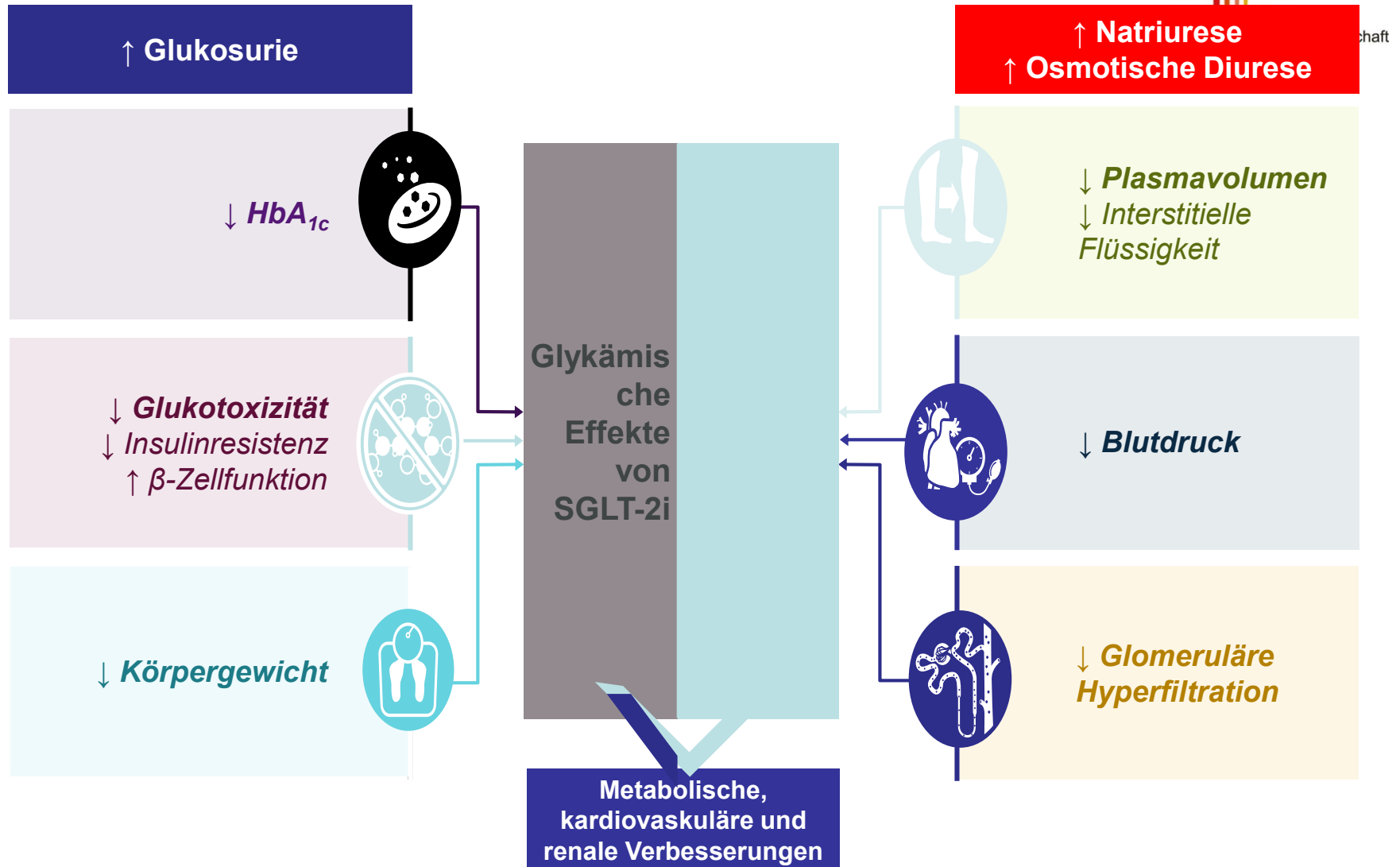


Höheres Risiko von Urogenitalinfektionen unter SGLT-2 Inhibitoren



Durch SGLT-2 Inhibitoren pharmakologisch induzierte Glukosurie erhöht das Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen – jedoch existiert kein dosisabhängiger Zusammenhang

Wichtige physiologische Effekte der SGLT-2 Inhibition



chaft

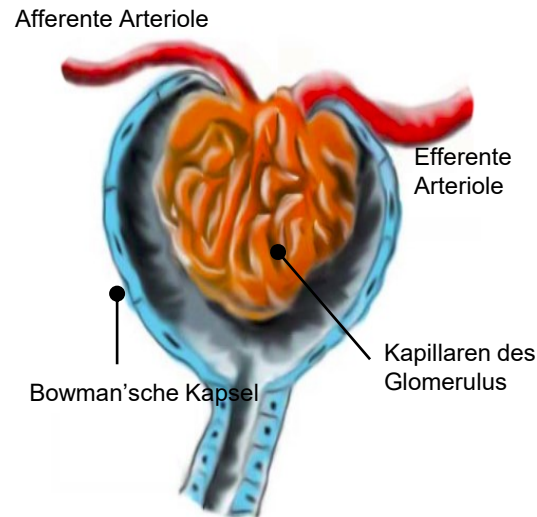
SGLT-2, Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2 Inhibitor.
SGLT-2 Inhibitoren sind nicht zugelassen zur Behandlung von Übergewicht oder Hypertonie.

SGLT-2 Inhibition und RAAS-Blockade reduzieren die glomeruläre Hyperfiltration durch komplementäre Mechanismen¹⁻³

SGLT-2 Inhibitoren

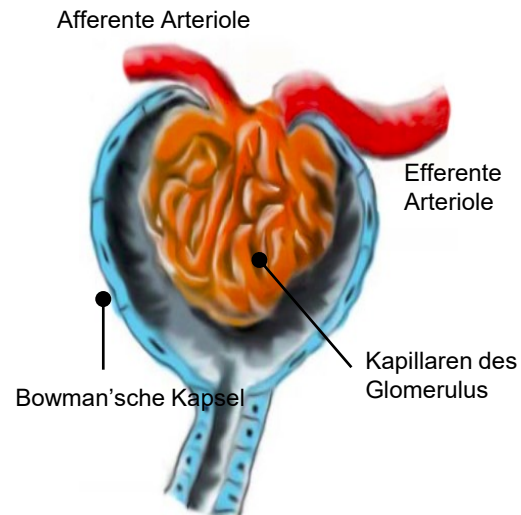
Afferente Konstriktion¹⁻³

Aufgrund erhöhter Na⁺-
Ausschüttung zur
Macula densa¹⁻³



RAAS- Blockade

Efferente Vasodilatation¹



KLINISCHE FOLGEN

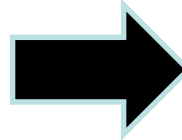
- Verminderter glomerulärer Druck^{1,3}
- Reduktion der Albuminurie^{1,2}

- Verminderter glomerulärer Druck^{1,3}
- Reduktion der Albuminurie⁴

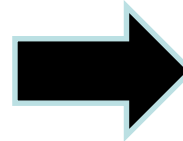
EMA PRAC-Empfehlungen zum DKA-Risiko in Verbindung mit SGLT-2 Inhibitoren

Gefahr einer DKA bei
**unspezifischen
Symptomen**
in Betracht ziehen
– auch wenn
Blutzuckerspiegel
nicht erhöht sind!

- Übelkeit
- Erbrechen
- Anorexie
- Bauchschmerzen
- Starker Durst
- Schwierigkeiten
beim Atmen
- Verwirrtheit
- Ungewöhnliche
Müdigkeit oder
Schläfrigkeit



**Information der Patienten
über Symptome**



Anweisung an Patienten
**unverzüglich ärztliche
Behandlung** zu suchen, falls
Symptome
bemerkt werden

EMA PRAC-Empfehlungen zum DKA-Risiko in Verbindung mit SGLT-2 Inhibitoren

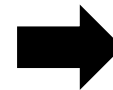
Unmittelbar vor oder zeitgleich mit dem Auftreten der DKA in einigen Fällen...

- Dehydration
- Verminderte Nahrungsaufnahme
- Gewichtsabnahme
- Infektionen
- Chirurgische Eingriffe
- Erbrechen
- Verminderung der Insulindosis
- Schlechte Kontrolle des Diabetes

Auch kurz nach Absetzen von SGLT-2 Inhibitoren
traten DKA-Fälle auf

Möglicherweise erhöhtes DKA-Risiko bei...

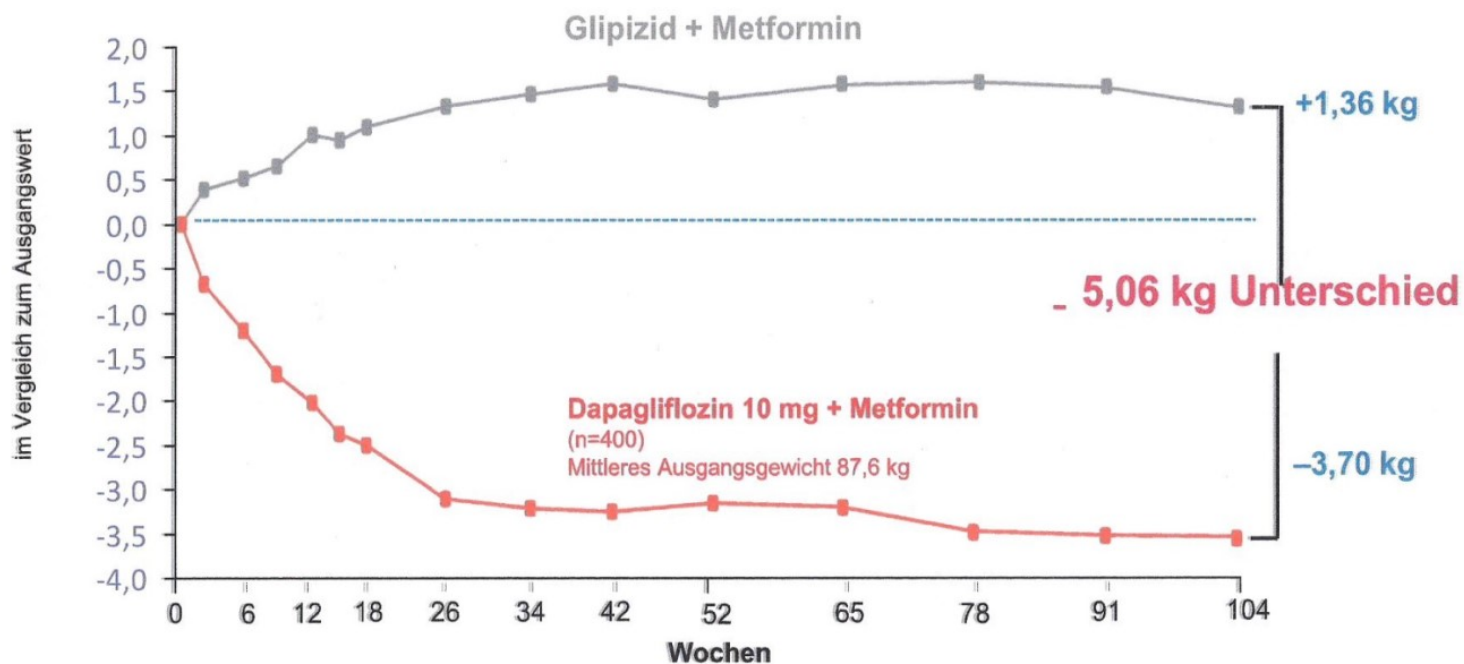
- Geringer Funktionsreserve der β -Zellen, z.B.
 - T2DM und niedriges C-Peptid
 - Anamnestisch bekannter Pankreatitis
- Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen
- Verringerung der Insulindosen
- Erhöhtem Insulinbedarf infolge
 - Akuter Krankheit
 - Operation
 - Alkoholmissbrauch



**Vorsicht beim Einsatz von
SGLT-2 Inhibitoren**

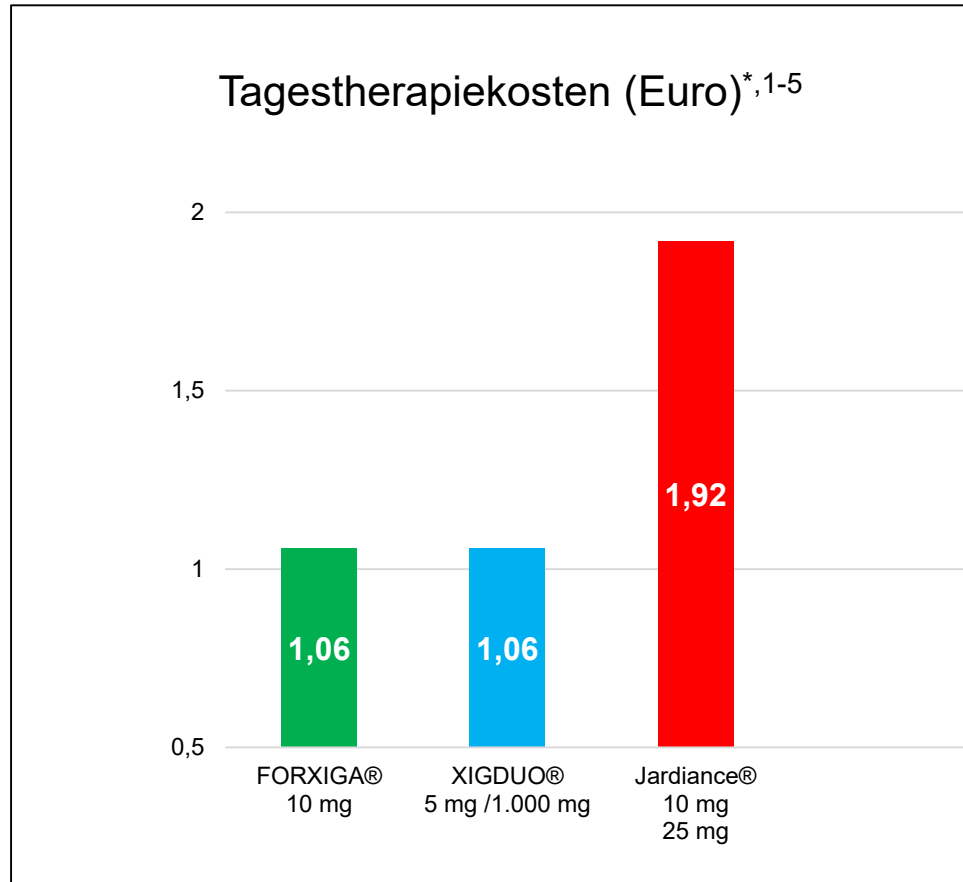


Zusatzeffekt: anhaltende Gewichtsreduktion



Verhandelte Preise der SGLT2-Inhibitoren

Forxiga®/Xigduo® sind aktuell die günstigsten SGLT-2-Inhibitoren im Markt



Vergleich bezieht sich nur auf den Preis (TTK) und muss immer im Verhältnis zu den medizinischen Daten gesehen werden. Dem SGLT-2 Hemmer Jardiance® wurde in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Zusatznutzen auf Basis der EMPA-REG-Outcome-Studie zuerkannt.

Effekte der Antidiabetika auf das Körpergewicht

