Diabetes mellitus Typ 2

Medikamentengruppen

und Kombinationen

Entlebucher Hausärztetagung

Workshop

Sörenberg, 11.09.2020

Dr. med. Lea Slahor
Leitende Ärztin, Luzerner Kantonsspital
Konsiliarärztin, Kantonsspital Nidwalden
FMH Endokrinologie/Diabetologie
FMH Innere Medizin

1921

14.11.1891-21.2.1941

2020

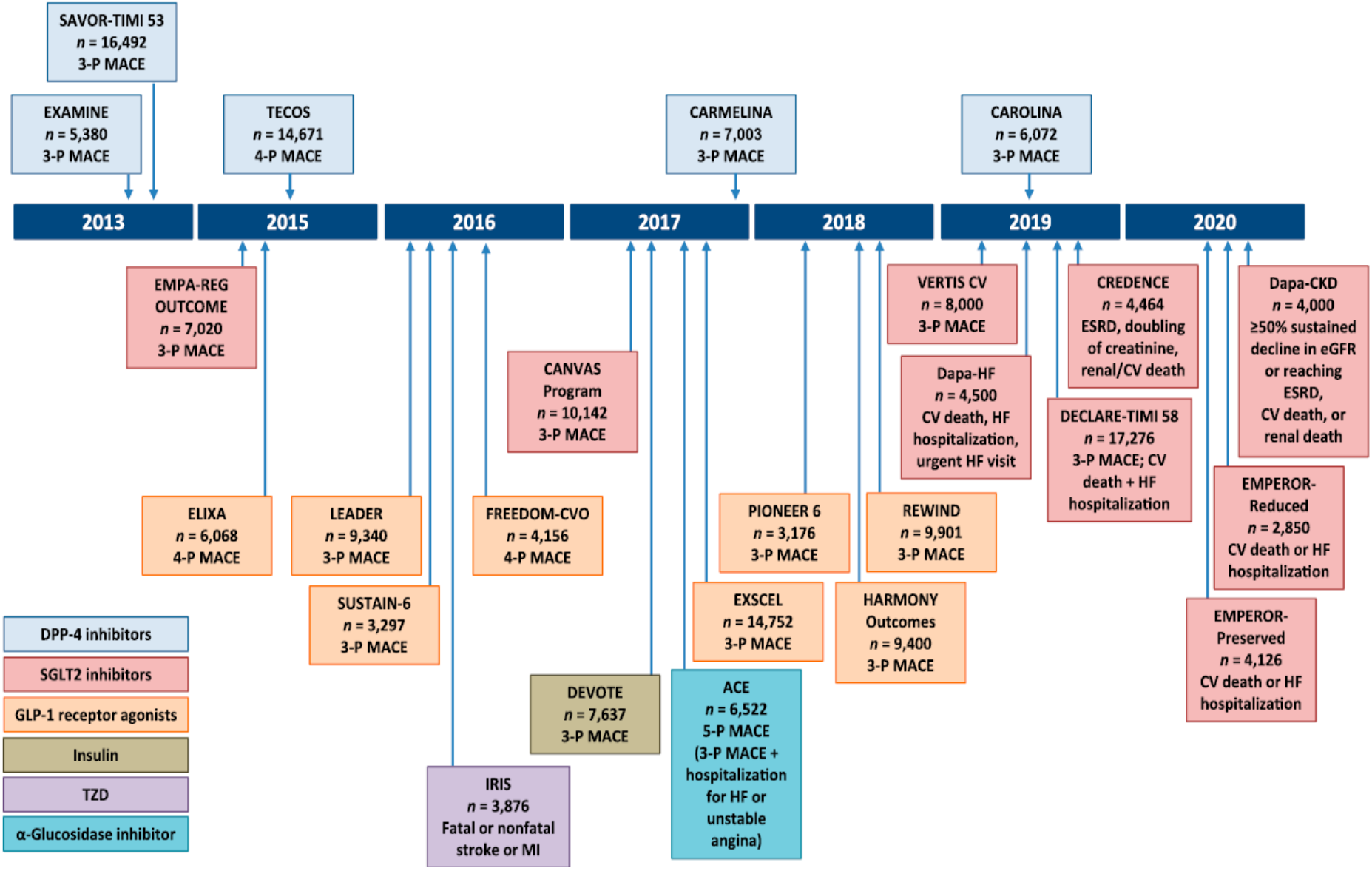
world diabetes day

14 November

“Thyphus-Fieber”: Sulfonamide-Therapie

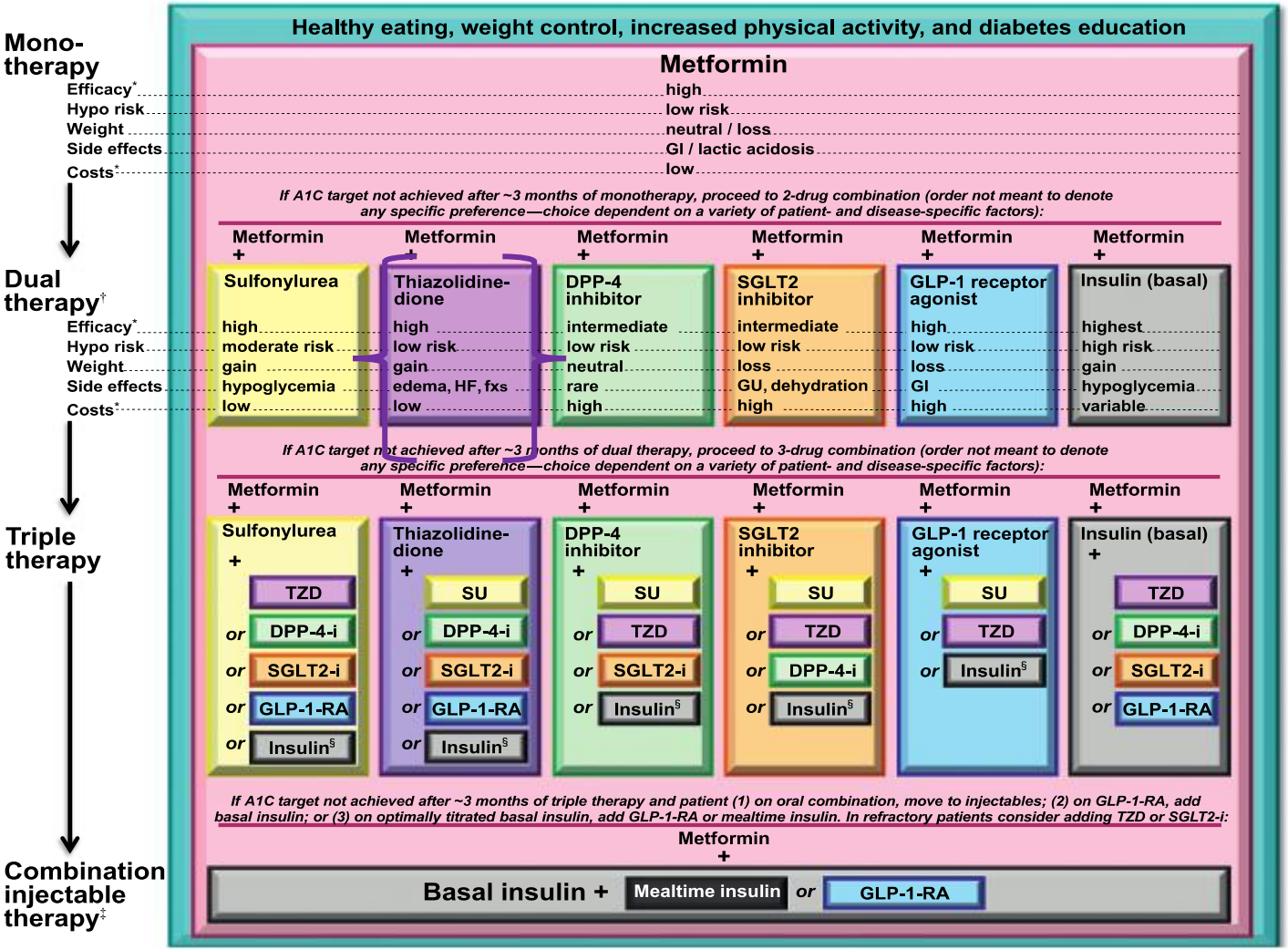
Auguste Loubatières, 1946

"A notre avis, le para-amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol (2254 RP) est donc un corps essentiellement insulino-sécréteur; son action s'exerce directement sur les îlots de Langerhans”

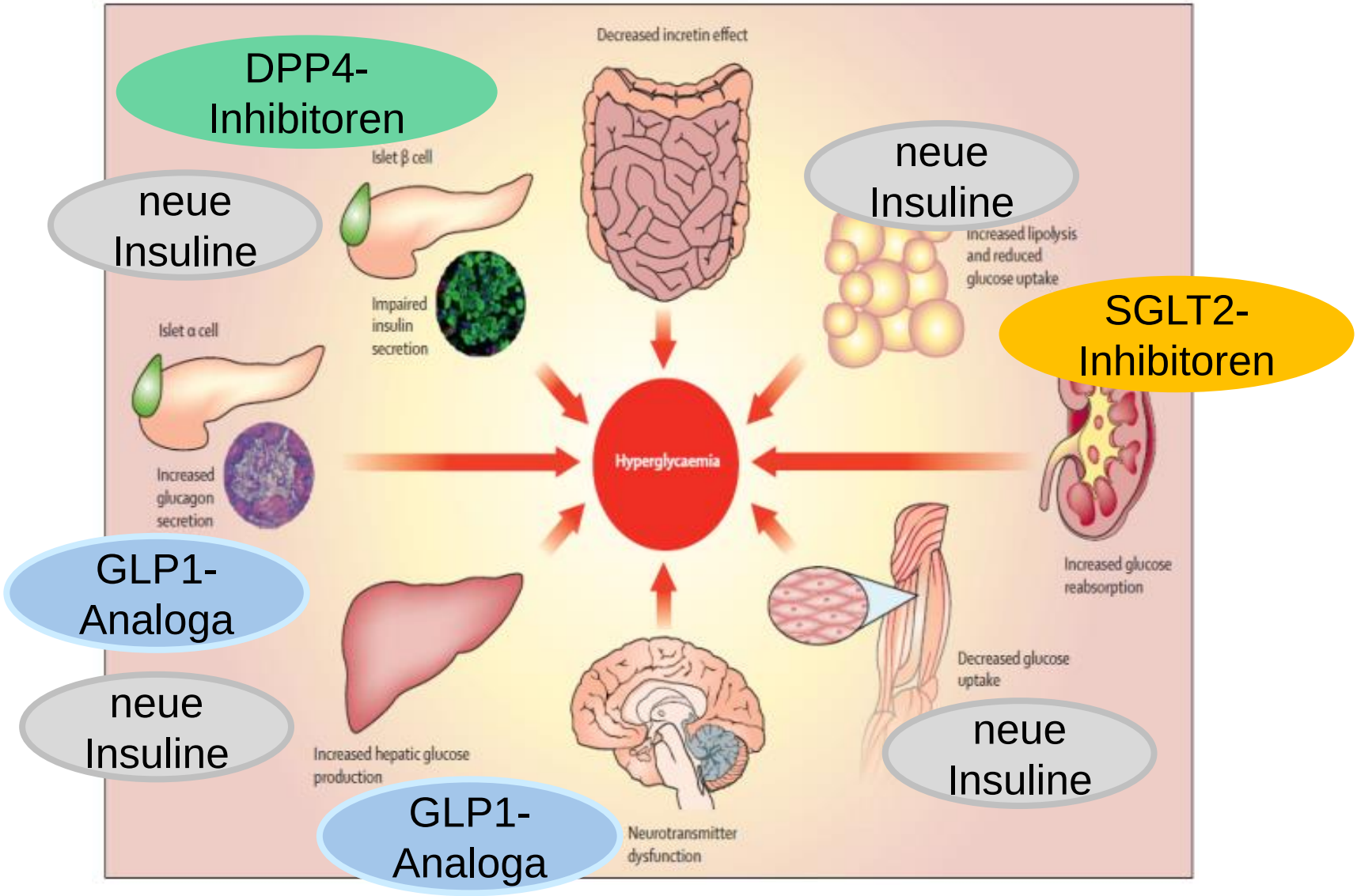


Diabetes Care 2018; 41, 14-31

ADA-/EASD-Empfehlungen



Diabetes Care 2015. 38: Supp. 1



Lancet 2011; 378: 182-97, modified

Wirksamkeit

Medikamente	HbA1c-Senkung
Metformin	1-2%
Sulfonylharnstoff	1-2%
Gliptine	0.5-0.8%
GLP1-Analoga	0.5-1.8%
SGLT2-Inhibitoren	0.5-1.0%
Insulin	1-4%

Swiss Med. Forum 2009, 9: 50-55, adaptiert

Diagnosekriterien Diabetes mellitus

Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie/Diabetologie, 2011
ADA (USA)/EASD, 2010

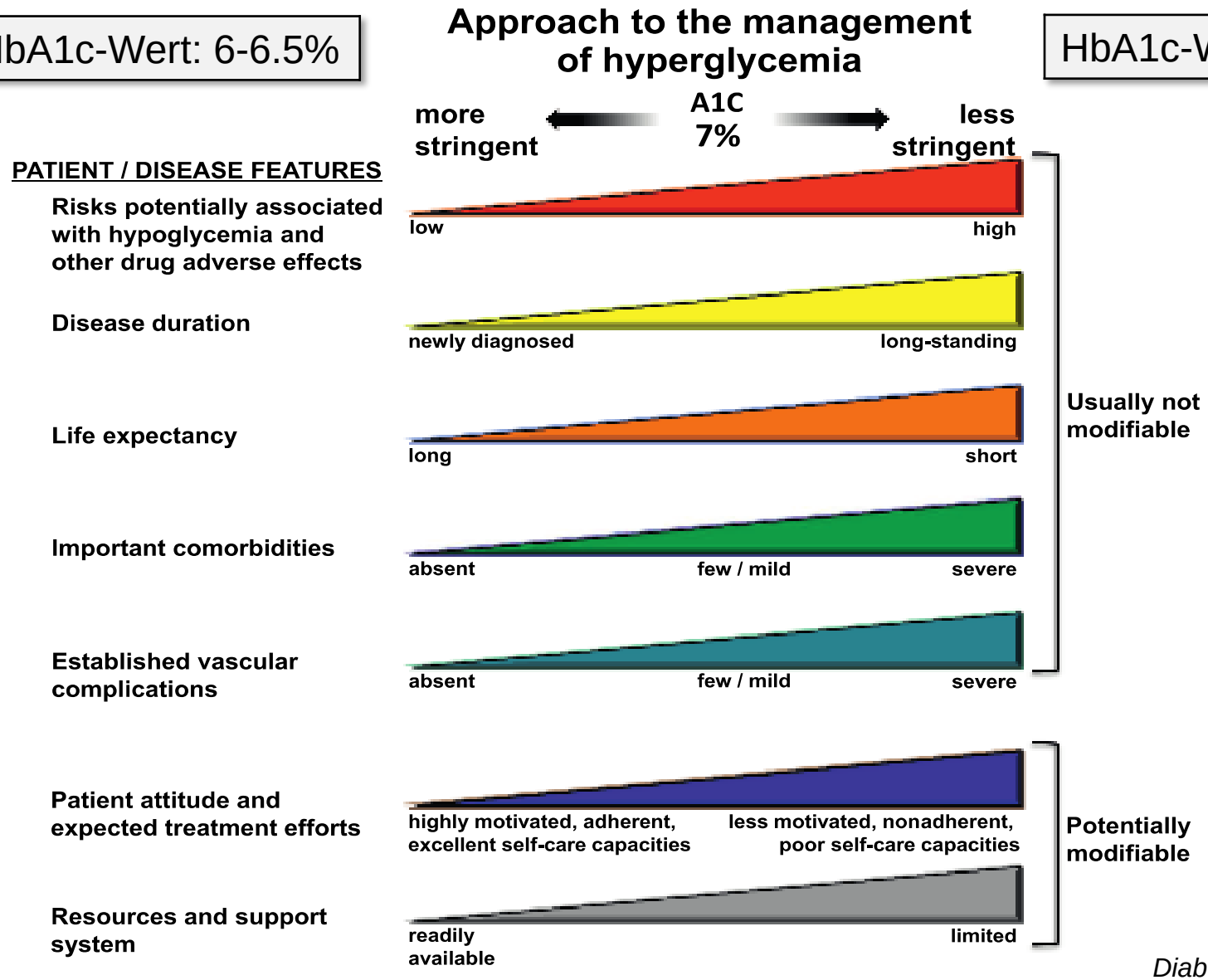
Neu: HbA1c-Wert >6.5%
2 x nüchtern Plasma-Glucose >7 mmol/l
oGTT (75 g): 2h-Wert >11.1 mmol/l
„random“ BZ-Wert 11.1 mmol/l + hyperglykäme Symptome

Prädiabetes
HbA1c-Wert: 5.8-6.4%

Generell: HbA1c-Zielwert <7%

HbA1c-Wert: 6-6.5%

HbA1c-Wert: 7.5-8%



Diabetes Care 2017

1. Fall

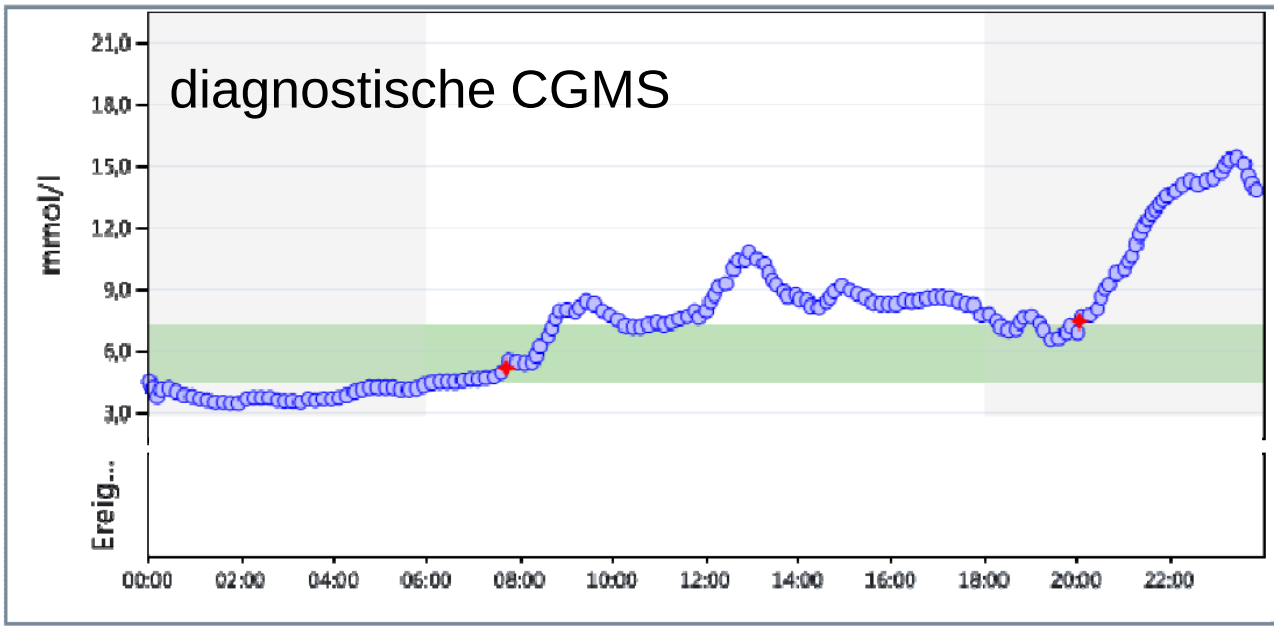
Herr J.S., 60 Jahre alt, Käserei-Betriebsleiter

- ED Diabetes mellitus Typ 2 vor 2 Jahren
- initial Therapie mit Janumet® 50/1000 mg 1-0-1, seit 1 Jahr auch Lantus® 34 E s.c.
- keine Begleiterkrankungen, negative FA für D.m.

Klinik

- BMI 20 kg/m² (75 kg), BD 145/85 mmHg
- Keine Diabetes-assoziierten Sekundärfolgen

HbA1c-Wert: 8.5%

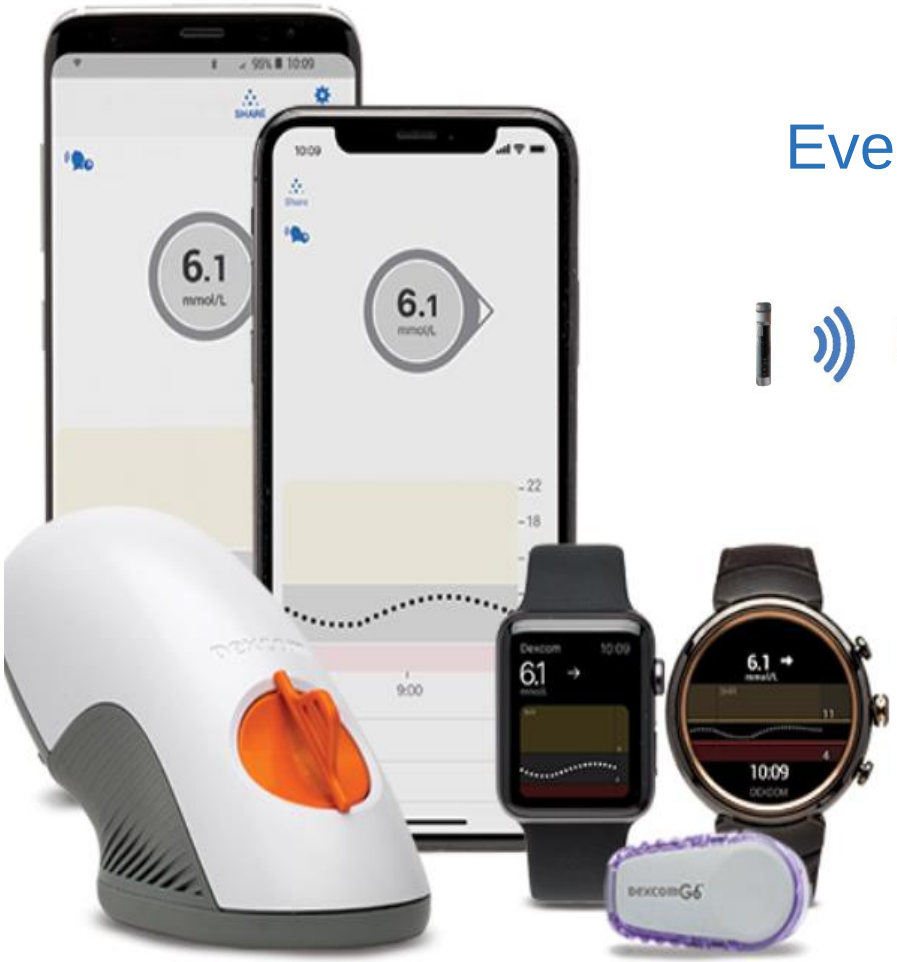


Therapie:

- Janumet® 50/1000 mg/d, Lantus® 34 E s.c.

kontinuierliches Glucosemonitoring-System (CGMS)

Dexcom G6



Eversense

Medtronic Guardian Connect

Kontinuierliches Glucose-Monitoring-System (CGMS)

Kostenübernahme Krankenkasse

- Verordnung von Facharzt Diabetologie FMH

Patienten unter Insulintherapie

- HbA1c-Wert >8%

oder

- schwere Hypoglykämien

oder

- stark schwankende Blutzucker-Werte (Notfallkonsultation)

- Alarme (hoch/tief)
- Tragdauer des Sensors:

  7 Tage - 10 Tage (Dexcom G6), Eversense: 6 Monate

FreeStyle Libre-System
«Flash Glucosemonitoring System»

Tragedauer des Sensors
- 2 Wochen, Oberarm

- Messung jede Min., unlimitiertes Scanning, Trendpfeile
- retrospektiv: BZ-Kurve über 8 Stunden

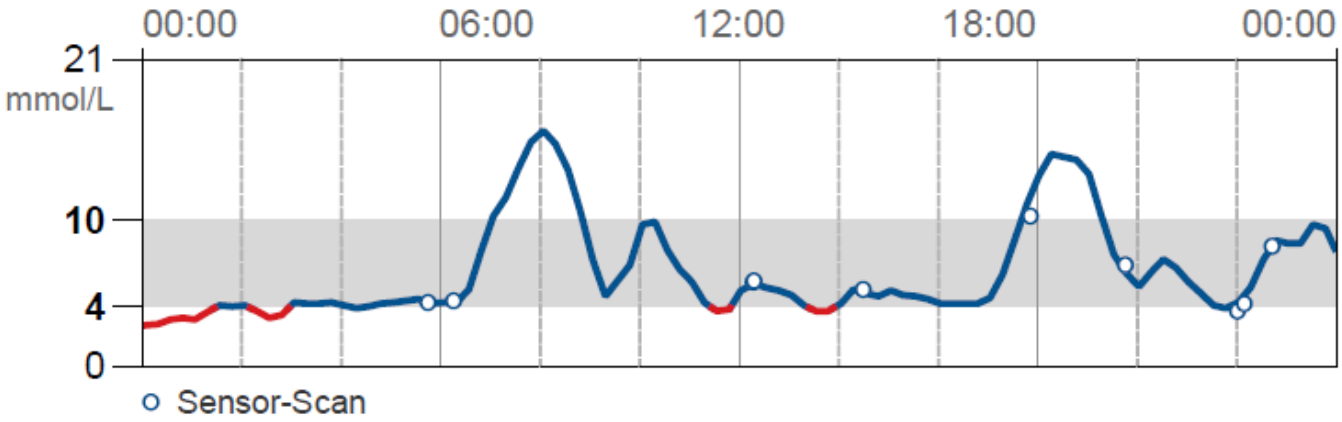
05/2020, FreeStyle Libre 2: neu mit Alarmfunktion!

Kassenzulässig in der Schweiz per 01.07.2017
- Mittel-/Gegenständeliste (MiGeL, 21.06.01/02)

1) Verordnung durch Facharzt FMH Diabetologie
2) Insulintherapie mehrmals täglich (Basis/Bolus)

FreeStyle Libre

Glukose



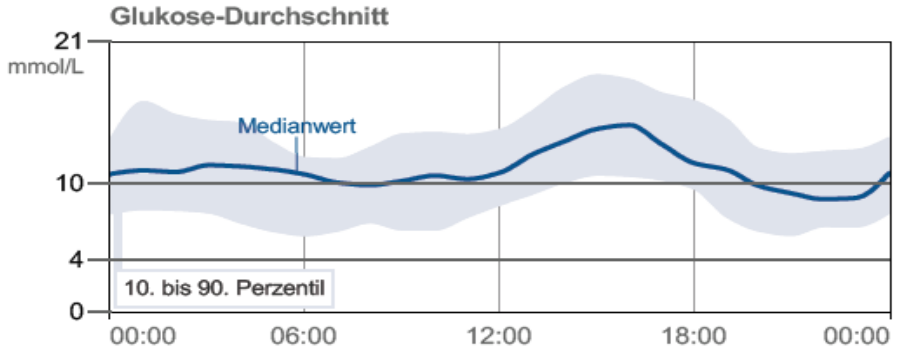
Mo
22. Jan.

Momentaufnahme

24. Januar 2018 - 7. Februar 2018 (15 Tage)

Glukose **Geschätzter HbA1c 8,7% oder 72 mmol/mol**

GLUKOSE-DURCHSCHNITT	**11,2**	mmol/L
% über Zielbereich	**65**	%
% im Zielbereich	**35**	%
% unter Zielbereich	**0**	%



1. Fall: Lösung

Immunologie

Autoimmunität			
Anti - GAD°	<30	IU/mL	**>250**
Anti - IA2°	<30	U/mL	**>250**

Diagnose: Diabetes mellitus Typ 1

Herr J.S., 60 Jahre alt: ED Diabetes mellitus Typ 1

- Therapie mit Janumet® gestoppt
- *neu:* Tresiba® 16 IE + Beginn mit NovoRapid® prandial

Weiterer Verlauf nach 6 Mte.:

- HbA1c-Wert: 6.9%
- keine Hypoglykämien

Diabetes mellitus: Einteilung nach WHO

I. Diabetes mellitus Typ 1

II. Diabetes mellitus Typ 2

III. andere spezifische Typen (z.B. Hämochromatose)

IV. Gestationsdiabetes

- bis 50% der Pat. mit Diabetes mellitus Typ 1 im Erwachsenenalter: übergewichtig/adipös

Minerva Endocrinol 2015, 40: 53-60

	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2
Autoantikörper • Anti-GAD-Ak • Anti-IA2-Ak	bei 85-90% nachweisbar	FA häufiger positiv
Beginn	akut	Latenzzeit
Symptome	Gewicht↓ Polyurie, Polydipsie Ketoazidose	asymptomatisch
Merkmal	geringer Insulinbedarf	Insulinresistenz
	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom • M. Addison • M. Hashimoto/Basedow • Perniziosa, Zöliakie	**Metabolisches Syndrom** • Art. Hypertonie • Dyslipidämie • OSAS

Indikation einer Insulin-Therapie

Schwere Begleiterkrankung
Diabetes mellitus Typ 1
Kontraindikationen für OAD
Schwangerschaft (Levemir®) Stillzeit

Symptome Insulinmangel «katabol»
Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust

unter bestehender Therapie
HbA1c-Wert: > 10% oder wiederholt nicht im Zielbereich
Blutzucker-Wert wiederholt >15 mmol/l

Diabetes mellitus Typ 2:
progressive Erkrankung

«Pen»: ab 1985

Basis-Insulin «langsam und lange wirksam»	prandiales (Essens-) Insulin «schnell und kurz wirksam»

Misch-Insuline

«fix kurz + lang wirksam»

langwirksame Insuline (Basis-Insulin)

Insulin degludec	
U 100 (1ml/100 IE)	Tresiba®
U 200 (1ml/200 IE)	Tresiba®
+ Liraglutid	Xultophy®
Insulin detemir	Gestationsdiabetes
	Levemir®
Insulin glargin	
U 100 (1ml/100 IE)	Lantus®
U 300 (1ml/300 IE)	Toujeo®
Biosimilar	Abasaglar®
+ Lixisenatid	Suliqua®
Humaninsulin	
NPH	Insulatard®

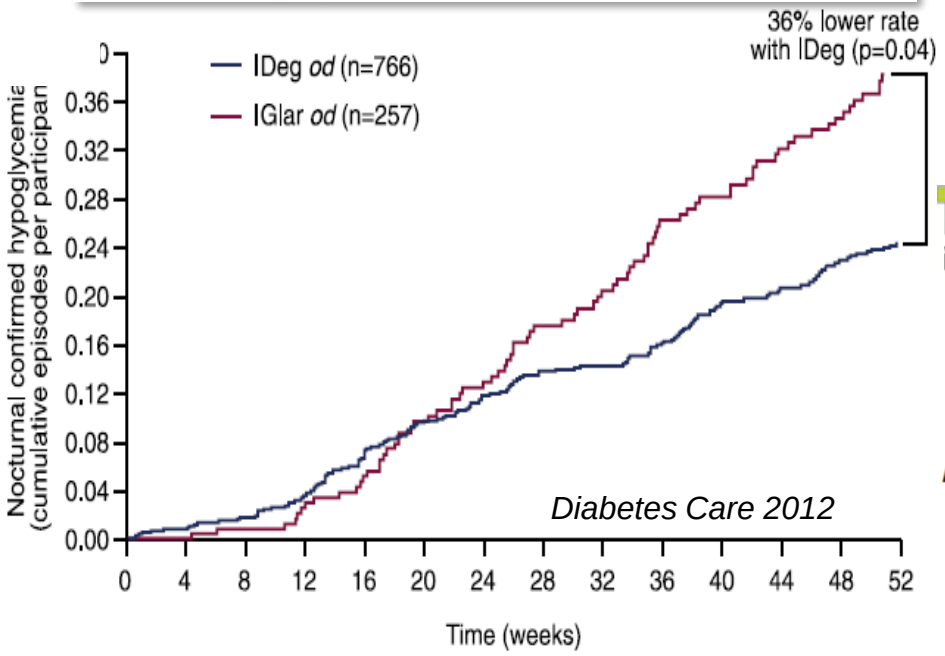
kurzwirksame (prandiale Insuline

Insulin lispro	
Humalog®/U 200	
Insulin aspart	
NovoRapid®	Fiasp®
Insulin glulisin	
Apidra®	

„Misch-Insuline“

Insulin degludec	Tresiba®
+ Aspart	Ryzodeg® (30)
NPH-Insulin	Insulatard®
+ Lispro	Humalog Mix® 25/50

Hypoglykämien↓



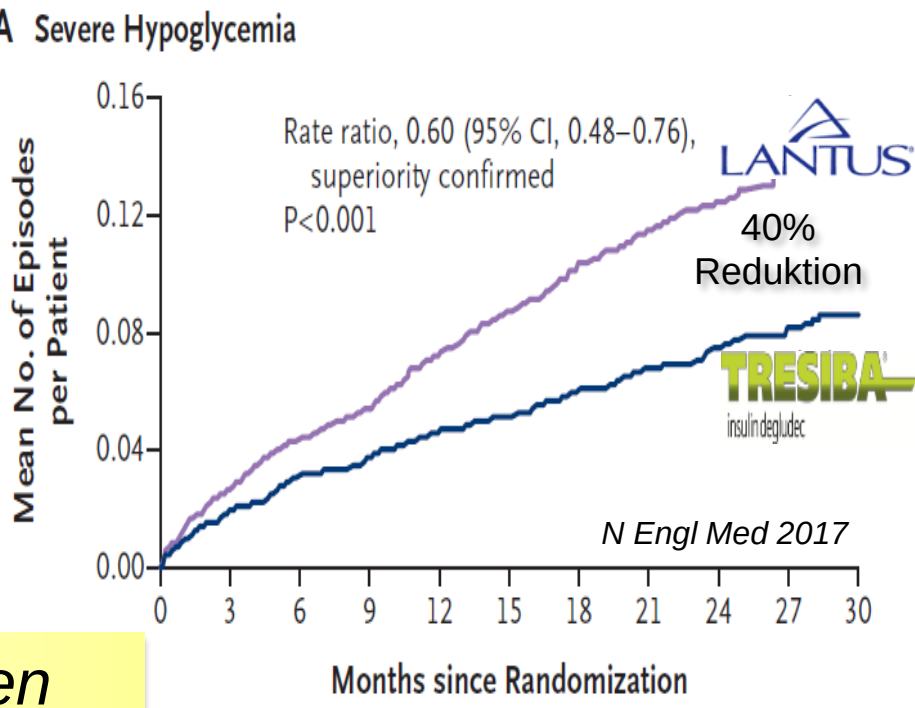
LANTUS

TRESIBA insulin degludec

Insulin degludec

variable Injektionszeit (min. 8h Intervall)
- Schichtarbeit, Zeitzonen-Wechsel

Wirkdauer: 42 h, HWZ: 25 h
steady state: 3 d



keine kurzfristigen Anpassungen möglich

Management in Akutsituationen

***pausieren* :**

- Metformin
- Sulfonylharnstoff
- Gliptine
- GLP1-Analoga
- SGLT2-Inhibitoren

Insulin: «sichere Therapie»

2. Fall

Frau A.S., 58 Jahre alt, Hausfrau

- ED Diabetes mellitus Typ 2 vor 6 Jahren
- Therapie mit Metformin 2 g/d + Lantus® 30 E

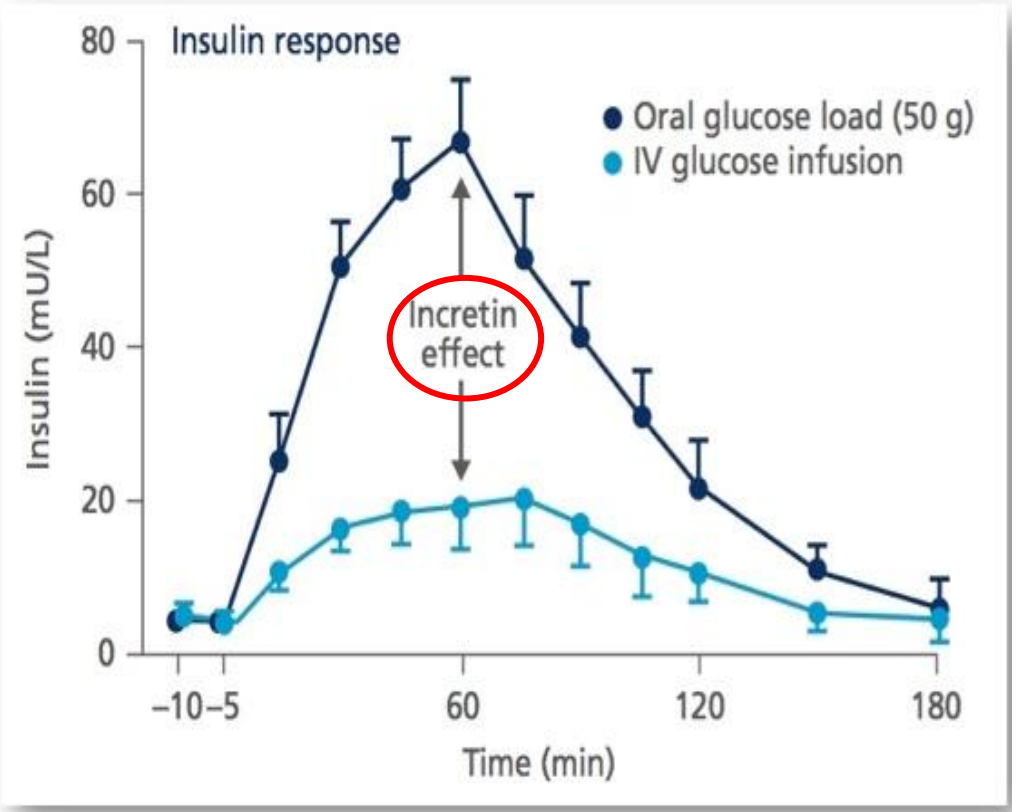
- art. Hypertonie (Lisinopril 20 mg/d)
- Dyslipidämie (Atorvastatin 20 mg/d)
- PAVK, Nikotinkonsum

Klinik: 86 kg, 158 cm, BMI 34 kg/m^2

HbA1c-Wert: 8.9%

Wie weiter?

Inkretin-basierte Therapie

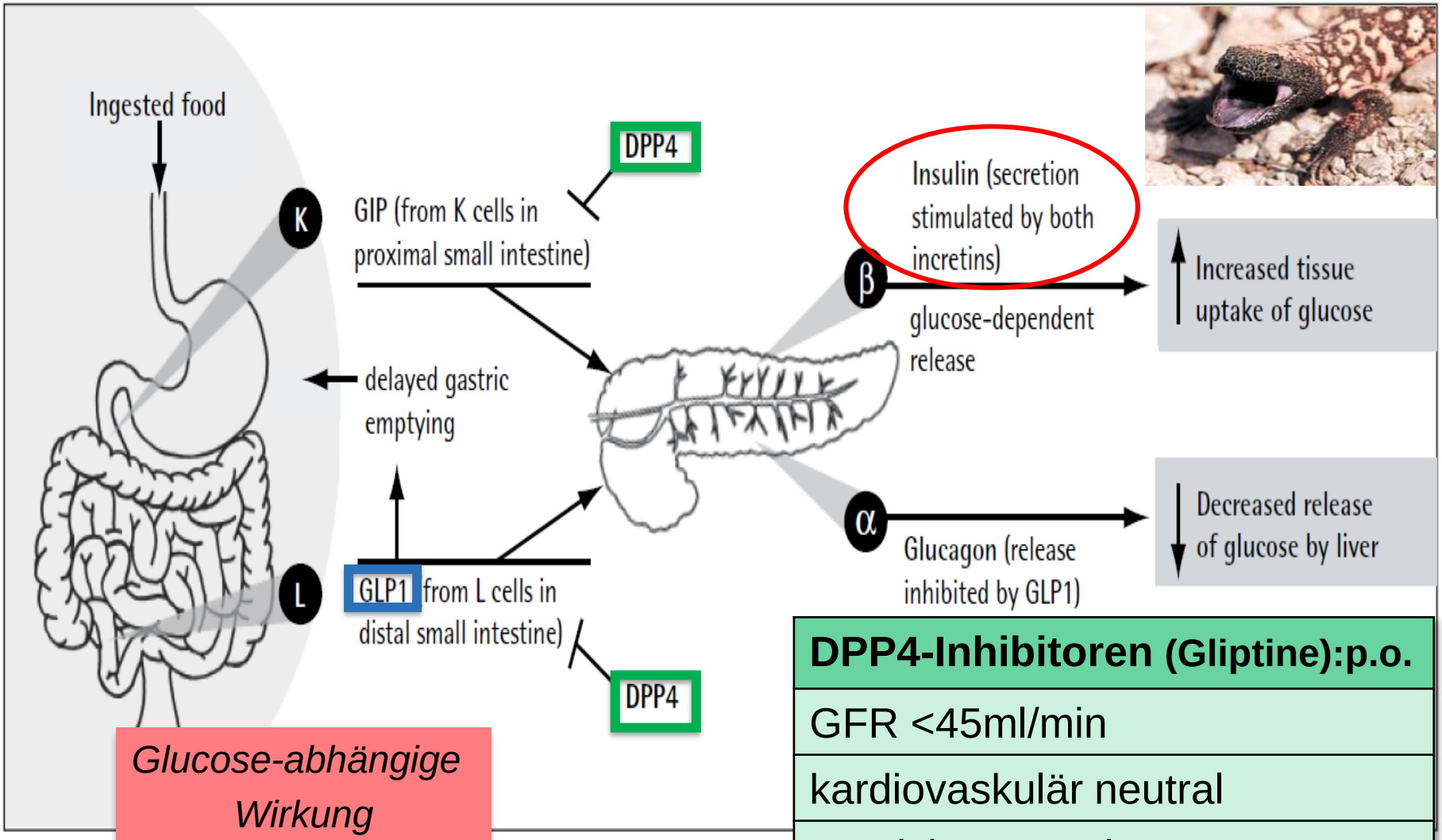


Nauck et al. Diabetologia. 1986;29:46–52.

Kontraindikationen

Pankreatitis
Pankreas-Karzinom
Multiple endokrine Neoplasien

DPP4-Inhibitoren (=Gliptine) GLP1-Rezeptoragonisten



DPP4-Inhibitoren (Gliptine):p.o.
GFR <45ml/min
kardiovaskulär neutral
Gewichtsneutral

DPP4–dipeptidyl peptidase 4, GIP–glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP1–glucagonlike peptide 1, T2DM–type 2 diabetes.

GLP1-Rezeptor-Agonisten
subkutan

- Appetit↓, Magenentleerung↓
- Gewicht ↓
- Keine Hypoglykämien

Liraglutid (Victoza®)

0.6 mg/d s.c.→1.2 mg/d→1.8 mg/d

Limitatio: BMI>28 kg/m²

+ Metformin
+ Sulfonylharnstoff
+ Basalinsulin

Exenatid (Byetta®)

2xtäglich s.c.

Exenatid (Bydureon®)

2 mg, 1x pro Woche s.c

keine Kombination mit
- DPP4-Inhibitor
- (SGLT2-Inhibitor)

Dulaglutid (Trulicity®)

0.75 mg,1x pro Woche s.c.
→1.5 mg, 1x pro Woche s.c.

Lixisenatid (Lyxumia®)

kurzwirksam, postprandiale BZ-Senkung

10 ug/d s.c.→20 ug/d s.c

Kombinationen
GLP1-Rezeptoragonisten mit Insulin

1 Dosisschritt (max. 50 DS) =

1 E Insulin degludec + 0.036 mg Liraglutid

- 1x pro Tag

=

=

100 U/ml + 50 mcg/ml (gelb): 10-40 E Insulin glargin/d

100 U/ml + 33 mcg/ml (grün): 30-60 E Insulin glargin/d

- 1x pro Tag, vor einer Mahlzeit (vorzugsweise Frühstück)

GLP1-Rezeptor-Agonist

1x pro Woche s.c.

Semaglutid s.c. (Ozempic®)

seit 09/2018

HbA1c-Wert: - 1.8%
Gewicht: - 6.5 kg

0.25 mg s.c., nach 4 Wo.→ 0.5 mg s.c. → evt. 1 mg s.c.

1.GLP1-Rezeptoranalogum in peroraler Form

Semaglutid p.o. (Rybelsus®)

seit 08/2020

HbA1c-Wert: - 1.4%
Gewicht: - 5 kg

3 mg, nach 4 Wo.→ 7 mg → evt. 14 mg

	OZEMPIC®	VICTOZA®
	Semaglutid s.c.	*Liraglutid s.c.*
	SUSTAIN-6 2016 2 Jahre	LEADER 2016 max. 5 Jahre
Kardiovaskuläre Mortalität		- 22%
Gesamt-Mortalität		- 15%
MACE (3 Punkte)	- 26%	- 13%
	N Engl J Med 2016; 375, 1834-44	*N Engl J Med 2016; 375, 311-22*

2. Fall: Lösung

Frau A.S., 58 Jahre alt, Hausfrau

- Diabetes mellitus Typ 2, unter Therapie mit
  Metformin 2 g/d + Lantus® 30 E

BMI > 28 kg/m^2

Beginn

- Ozempic® (Semaglutid) 0.25 mg s.c. 1x Woche→0.5 mg Reduktion von Lantus® auf 22 E

nach 6 Monaten

- - 13 kg
- HbA1c: 6.5%, Lantus® gestoppt

3. Fall

Herr M.S., 60 Jahre alt, Car-Chauffeur

- ED Diabetes mellitus Typ 2 vor 2 Jahren
- KHK, St. n. MI mit PCI vor 1 Jahr
- Therapie mit Janumet® 50/1000 mg 1-0-1

Klinik

- BMI 25 kg/m², BD 145/85 mmHg

HbA1c-Wert: 8.6%

Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie
Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie
Società Svizzera d'Endocrinologia e da Diabetologia
Societad Svizra d'Endocrinologia e Diabetologia

3. Richtlinien für Führerausweisinhaber der 1. und 2. medizinischen Gruppe (D, C, C1, D1, Bewilligung zum berufsmässigen Personentransport BPT, Verkehrsexperten)

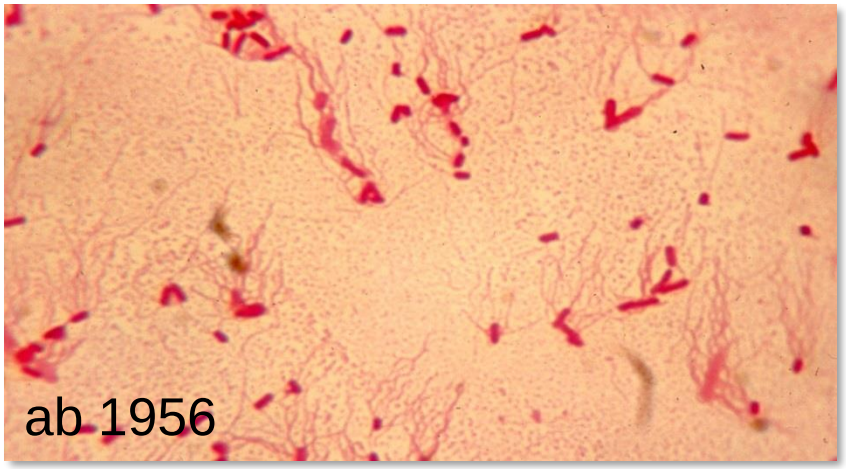
Bei einer **Behandlung mit möglichem Hypoglykämierisiko** (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide) ist die Fahreignung für die **Kategorien D und D1 ausgeschlossen**.

Wie weiter?

Metformin

1957 synthetisiert
Zulassung:

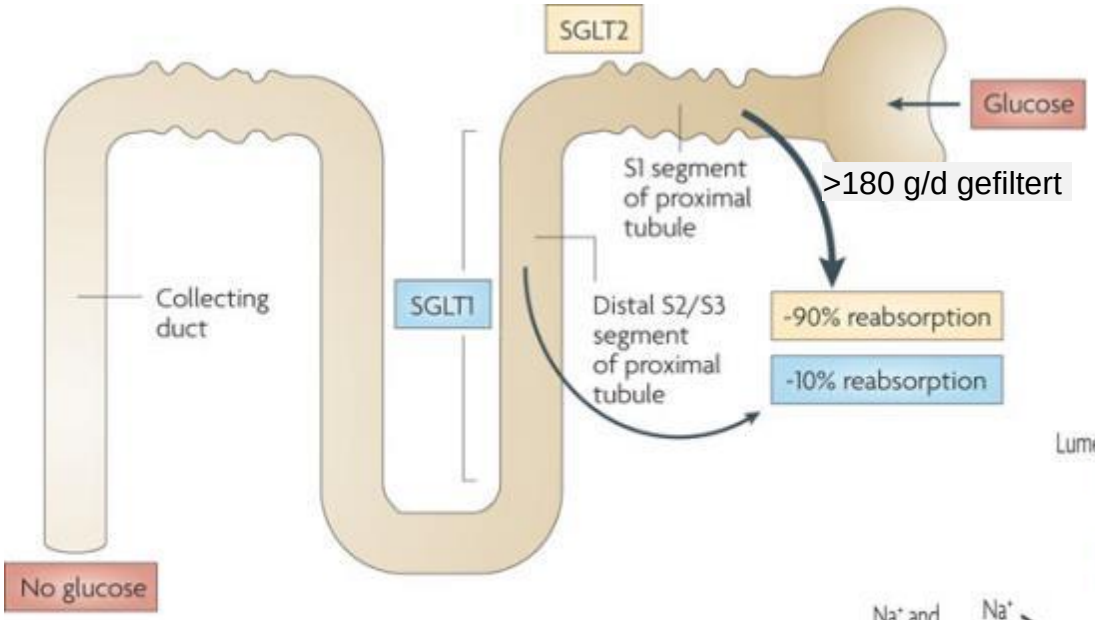
- Schweiz 1960
- USA 1995



Sulfonylharnstoffe

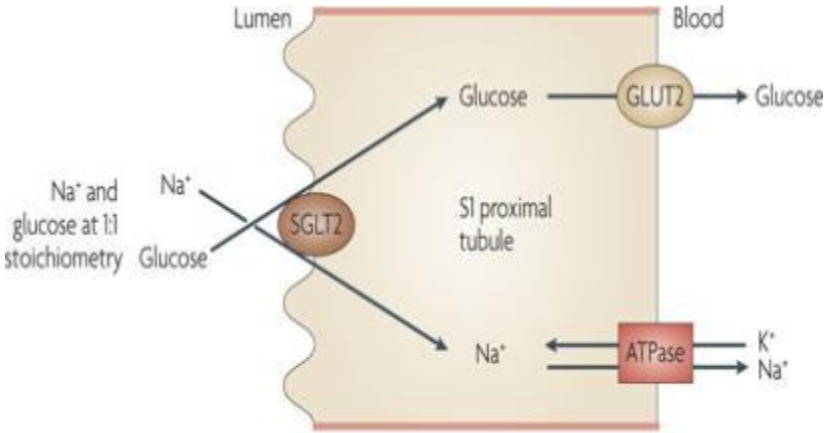
SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren



Wirkung unabhängig von

- Insulinsekretion
- Insulinresistenz

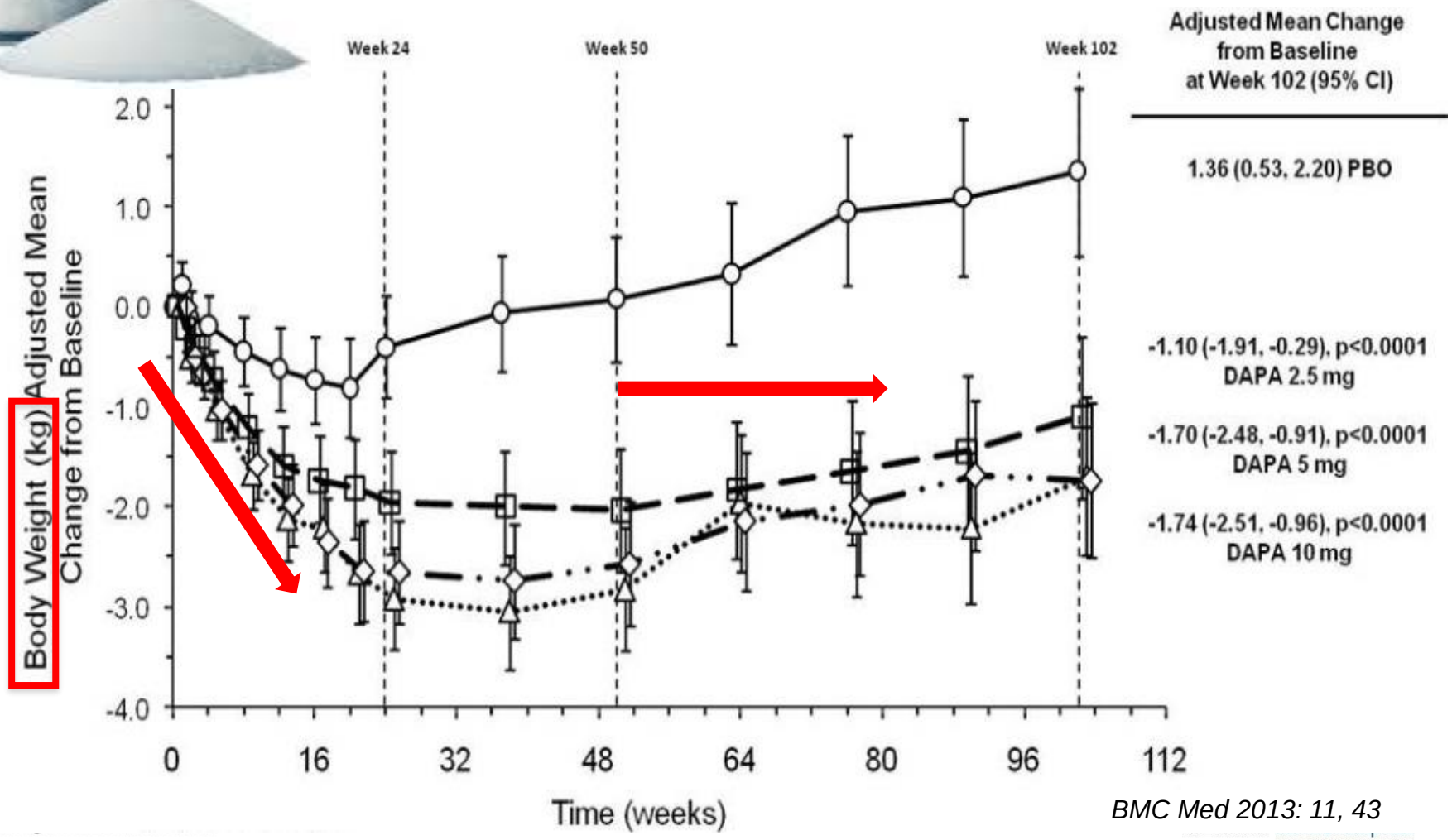


fam. renale Glucosurie

- Mutationen des SGLT2-Gens
- keine Hypoglykämien
- keine renale Pathologie

Nature Reviews 2010: 9, 551-559

60-80 g Glucose/d
= ca. 240 kcl/d



BMC Med 2013: 11, 43

Mono-Präparate

- Jardiance® (Empagliflozin) 10mg
- Forxiga® (Dapagliflozin) 5/10mg
- Invokana® (Canagliflozin): 100/300 mg
- Steglatro® (Ertugliflozin) 5 mg

+ Metformin

- Jardiance Met® 5/500mg, 5/850mg, 5/1000 mg
- Vokanamet® (Canagliflozin) 50/850mg, 50/1000mg, 150/850mg, 150/1000mg
- Segluromet® (Ertugliflozin) 2.5/1000 mg

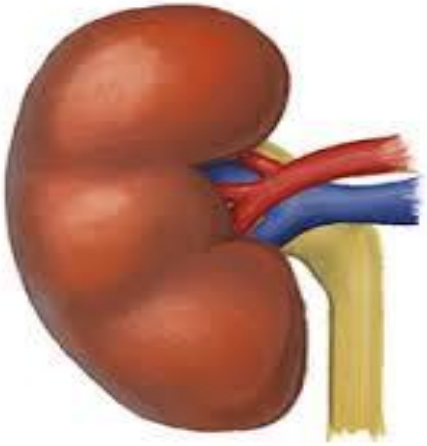
+ Metformin als Retard-Form

- Xigduo® (Dapagliflozin) XR 5/500 mg, 5/1000mg, 10/500mg, 10/1000mg

+ DPPIV-Inhibitor

- Steglujan® (Ertugliflozin +Sitagliptin), 5/1000mg
- Qtern® (Dapagliflozin + Saxagliptin)
- Glyxambi® (Empagliflozin + Linagliptin)

Compendium, CH, Stand 09/2020



SGLT2-Inhibitoren

Kontraindikationen
GFR <45 ml/min
rez. urogenitale Infekte Urothelkarzinome
Volumendefizit
PAUSE: akute Erkrankungen

keine Kombination mit GLP1-Rezeptoragonisten (KOGU)

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

RR ↓ 34% für

- *End-stage NI*
- *Renale Mortalität*
- *2xKreatinin*

N Engl J Med 2019; 380: 2295-2306

Urogenitale Infekte

Table 3 – Risk of UTI and genital infections.

	Unadjusted Hazard ratio (HR), 95% Confidence Interval (CI)	Adjusted Hazard ratio (aHR), 95% Confidence Interval (CI)
Urinary Tract Infections (UTI)[a]		
SGLT2 cohort (N = 1977) vs DPP-4 cohort (N = 1964)	0.88 (0.65–1.19)	0.90 (0.66–1.24)
Genital infections[b]		
SGLT2 cohort (N = 1977) vs DPP-4 cohort (N = 1964)	3.85 (2.24–6.63)	3.50 (1.95–5.89)

Note: Adjusted Hazard Ratio (aHR) is adjusted for prior infection, age, weight, HbA1C, gender, location, smoking status and co-morbidity. There was a significant interaction with prior infections and gender in the adjusted models for both UTI and genital infections.

[a] Urinary tract infections (UTI) include: urinary tract infection, cystitis, genitourinary tract infection, pyelonephritis, urethritis, kidney infection, prostatitis.

[b] Genital infections include: vulvovaginal infection, vaginal infection, balanitis, candidal balanitis, fungal balanitis, vulvovaginal candidiasis, genital candidiasis, vulvovaginitis, vaginal thrush, bacterial vaginitis, vulvitis, vulval abscess.

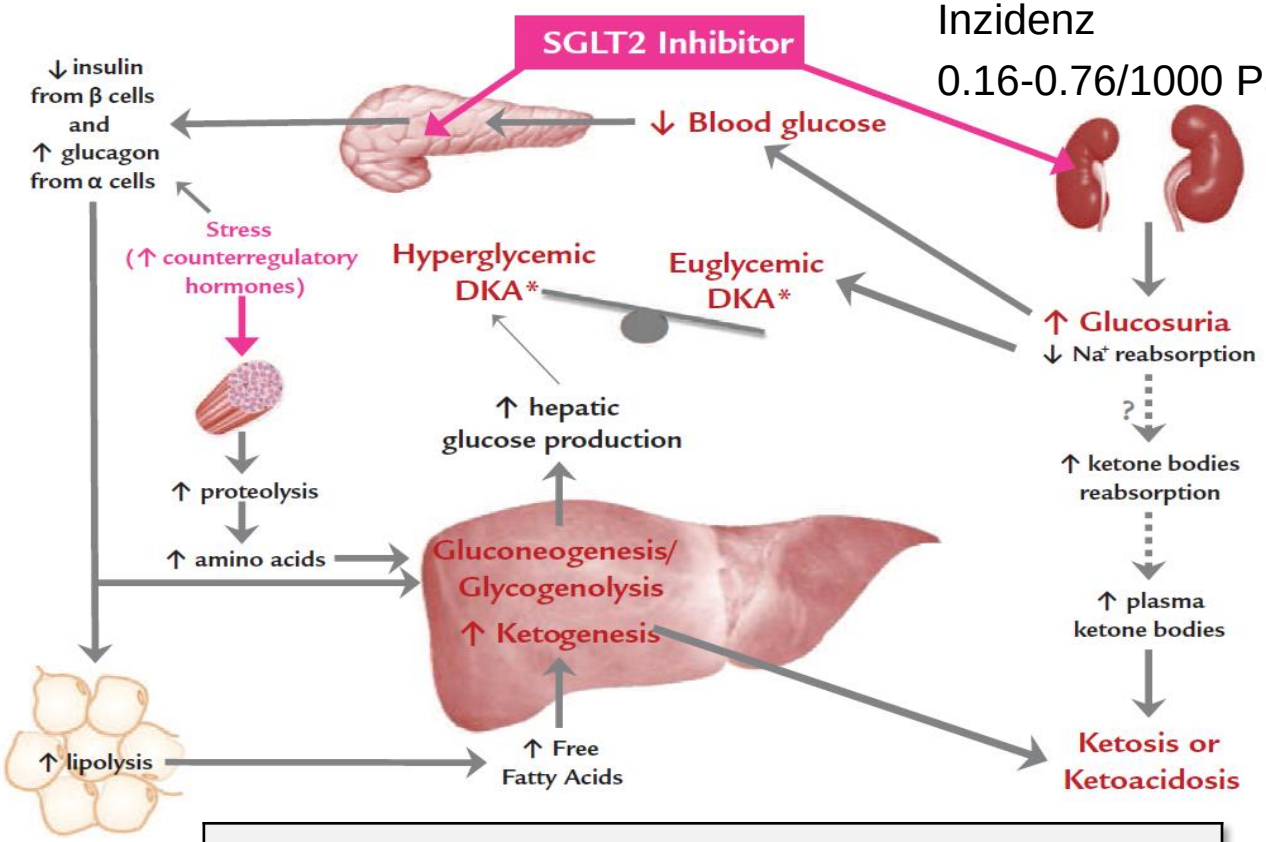
>3x pro Jahr: SGLT2-Inhibitoren stoppen

RF: Frauen, >60J.

Diab Research and Clin Pract 2017: 130, 180-85

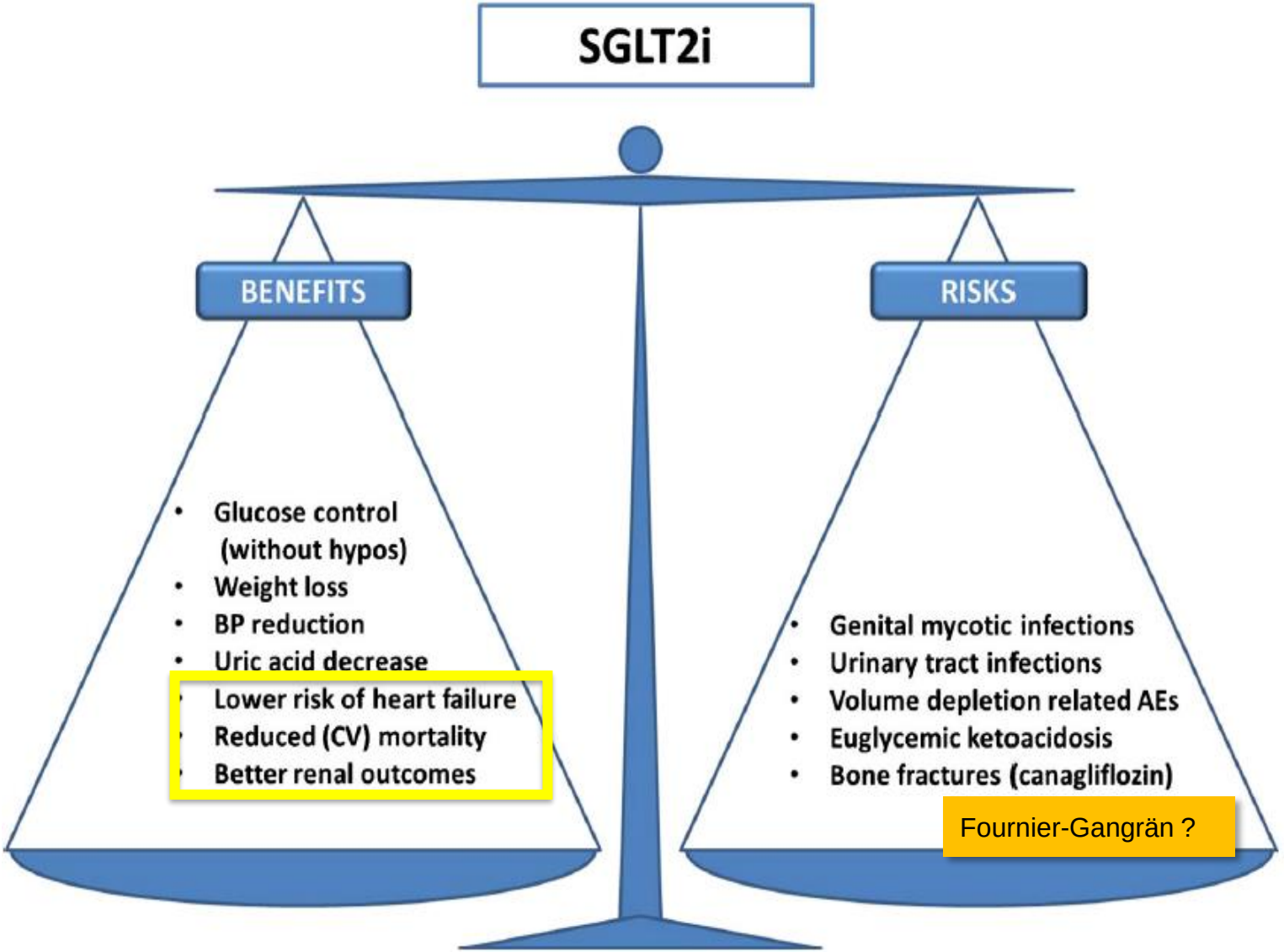
Euglykämische diabetische Ketoazidose

Inzidenz
0.16-0.76/1000 Pat.Jahre



Risikofaktoren
D.m. Typ 1, pankreatopriver Diabetes mellitus
Nahrungskarenz, Alkoholkonsum
Akute Erkrankungen, Stresssituationen

Clin Ther 2016: 38: 2654-64



Curr Diab Rep 2016: 16, 92

	Jardiance®	Invokana®
	Empagliflozin	*Canagliflozin*
	EMPA-Reg 2015 3 Jahre	CANVAS 2017 2.5 Jahre
Kardiovaskuläre Mortalität	- 38%	
Gesamt-Mortalität	- 32%	
MACE (3 Punkte)	- 14%	- 14%
Herzinsuffizienz (Hospitalisation)	-35%	- 33%
	N Engl J Med 2015; 373, 2117-2128	*N Engl J Med 2017; 377, 644-57*

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

N Engl J Med 2019; 381, 1995-2008

DAPA-HF

Pat. mit EF <40%

Dapagliflozin versus Placebo + etablierte Herzinsuffizienztherapie
Primary Outcome: Kardiovaskulärer Tod, “heart failure events”

- Diabetes: HR 0.75 (95% CI 0.63-0.90)
- No Diabetes: HR 0.73 (95% CI 0.60-0.88)

“Among patients with symptomatic HFrEF, dapagliflozin was beneficial. Benefit was consistent in diabetics/**non**diabetics”.

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

N Engl J Med 29.8.2020; DOI: 10.1056/Moa2022190

EMPEROR-Reduced

Pat. mit EF <40% (n= 3730), 49.8% mit Diabetes mellitus (16 Mte),

Empagliflozin 10mg versus Placebo + etablierte Herzinsuffizienztherapie

Primary Outcome: composite endpoint of cardiovascular death or hospitalizsation for worsening heart failure

- HR 0.75 (95% CI 0.65-0.086), consistent with/**without** diabetes mellitus

« Der diabetische Fuss = am meisten vernachlässigte Folgeerkrankung bei Diabetes mellitus!»

Schweiz. Gesellschaft
für
Endokrinologie/Diabetologie

Fuss-Ulcera

- 3-30% Prävalenz bei Diabetes-Patienten
- Fuss-Ulkus geht bei 85% aller Amputationen voran
- 28% aller Ulkus führen zu Amputation
- Rezidivrate: 50% in 1-2 Jahren

- 5 J.-Mortalität nach Amputation: 40-68%

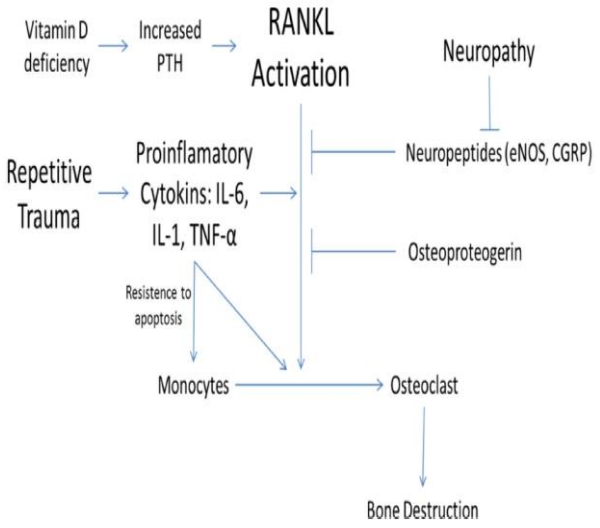
Diabetes Care 2006; 29, 566-70

Diabetes Metab Res Rev 2012; 28, 116-18

Curr Atheroscler Rep 2017: 19, 44: 2-5

Charcot Neuroarthropathie

Jean-Martin Charcot
1825-1893



NOTFALL!
- rot und geschwollener Fuss
- Seitendifferenz

Kaynak S. Diab Foot and Ancle 2013: 4, 1-9

How to do a 3-minute diabetic foot exam

What to look for (1 minute)

Dermatologic exam:

- Does the patient have discolored, ingrown, or elongated nails?
- Are there signs of fungal infection?
- Does the patient have discolored and/or hypertrophic skin lesions, calluses, or corns?
- Does the patient have open wounds or fissures?
- Does the patient have interdigital maceration?

Neurologic exam:

- Is the patient responsive to the Ipswich Touch Test?

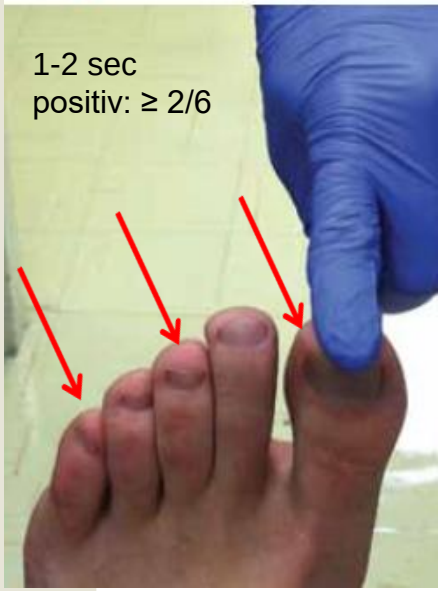
Musculoskeletal exam:

- Does the patient have full range of motion of the joints?
- Does the patient have obvious deformities? If yes, for how long?
- Is the midfoot hot, red, or inflamed?

Vascular exam:

- Is the hair growth on the foot dorsum or lower limb decreased?
- Are the dorsalis pedis and posterior tibial pulses palpable?
- Is there a temperature difference between the calves and feet, or between the left and right foot?

The Ipswich Touch Test



J Fam Pract. 2014;63(11):646-56

3. Fall. Lösung

Herr M.S., 60 Jahre alt, Car-Chauffeur

- Diabetes mellitus Typ 2 und KHK
- bisherige Therapie mit Janumet® 50/1000 mg 1-0-1

HbA1c-Wert: 8.6%

+ Empagliflozin
10 mg

nach 4 Monaten:

- Gewicht: -3 kg
- HbA1c-Wert: 7.0%

4. Fall

Herr D.M., 53 Jahre alt, Taxi-Fahrer

- ED Diabetes mellitus Typ 2 vor 3 Jahren
- Therapie mit Januvia® 100 mg/d und Forxiga® 10 mg/d
- Diarrhoe unter Metformin 1g/d
- chron. Niereninsuffizienz (eGFR 59 ml/min)

Klinik: BMI 25 kg/m²

HbA1c-Wert: 7.7%

Wie weiter?

EASD (2012), ADA, NICE-Guidelines (2014)

Meformin bei chron. Niereninsuffizienz

CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m^2	Maximal Total Daily Dose, mg	Other Recommendations
1	≥90	2550	
2	60 -<90	2550	
3A	45 -<60	2000	Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
3B	30 -<45	1000	Do not initiate therapy at this stage but drug may be continued Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
4	15 -<30	Do not use	
5	<15	Do not use	

[a] This strategy has not been evaluated or validated in a clinical trial; there are no data to support its efficacy, safety, or potential to improve clinical outcomes.

JAMA 2014;312: 2668-75

4. Fall: Lösung

Herr D.M., 53 Jahre alt, Taxi-Fahrer

- Therapie mit Januvia® 100 mg/d und Forxiga® 10 mg/d

Therapiewechsel auf

- Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin XR) XR 5/500 mg, 0-0-2
- Januvia®

nach 4 Monaten:

- Gewicht: -1 kg
- HbA1c-Wert: 6.8%

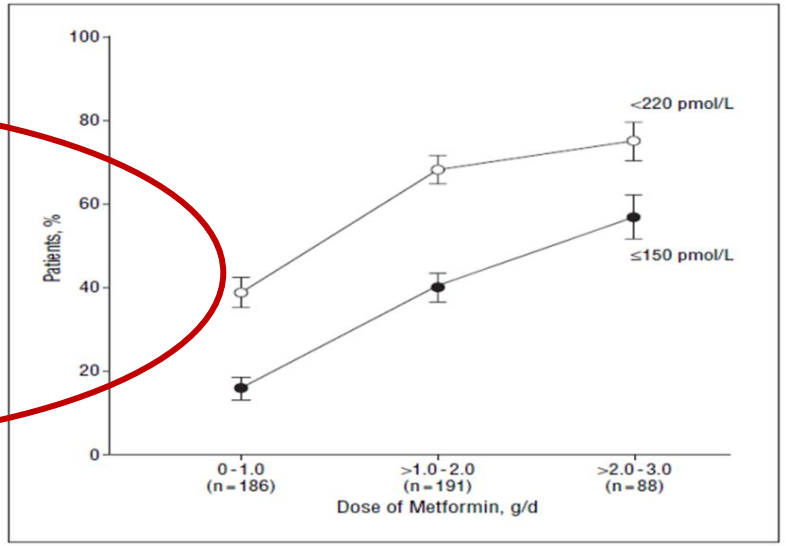
Metformin und Sulfonylharnstoffe

Gliclazid — Diamicron® MR, Gliclazid mepha retard®, Gliclazid retard Helvepharm®

- „alt und bewährt“ (UKPDS, Steno-2, ADVANCE)
- HbA1c-Senkung: -1 bis -2%
- Tageskosten: billig
- mit allen Wirkklassen kombinierbar

jährliche Bestimmung
- Vitamin B12

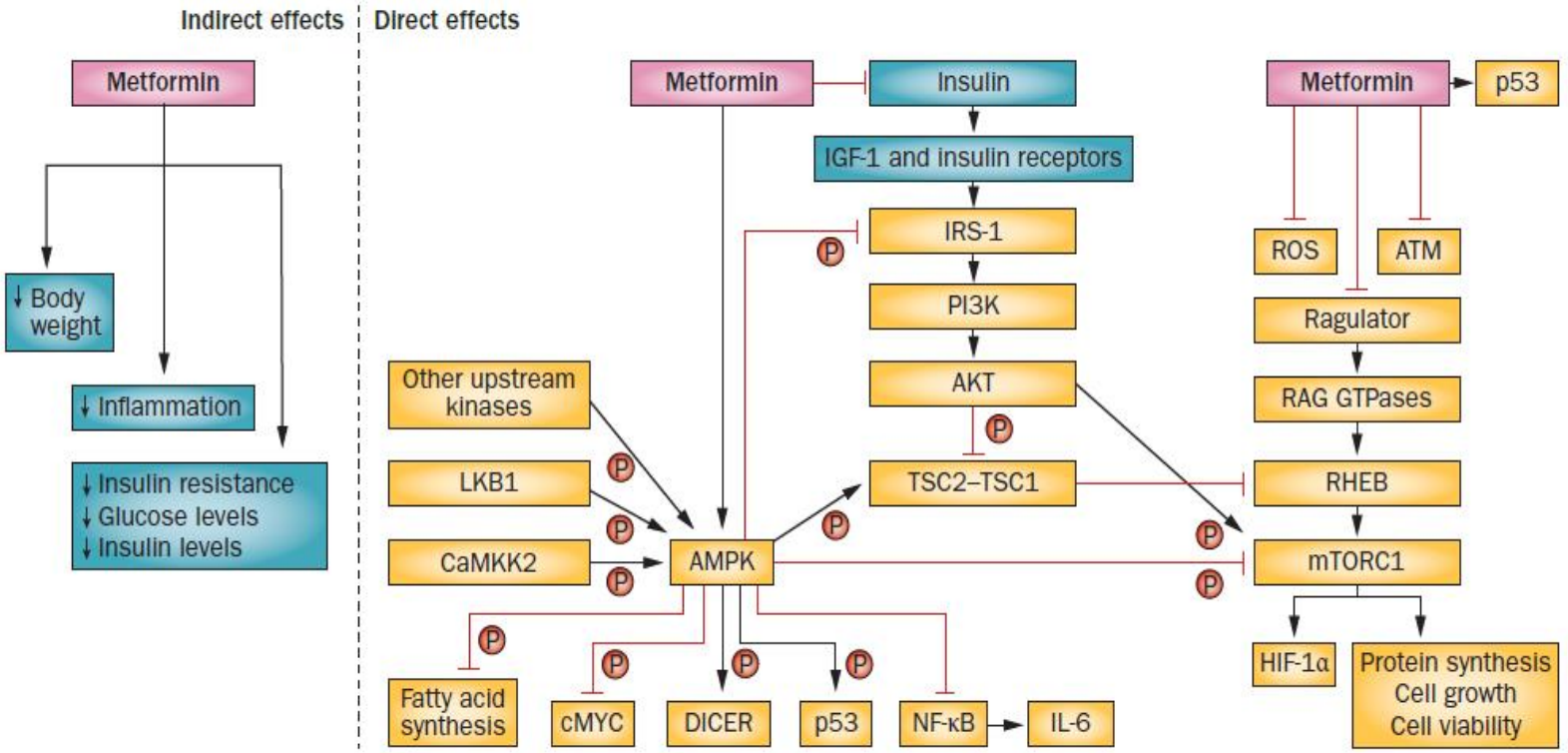
oder
- Holotranscobalamin



Newsweek

THE DIABETES DRUG THAT COULD BE AN ANTI-AGING MIRACLE

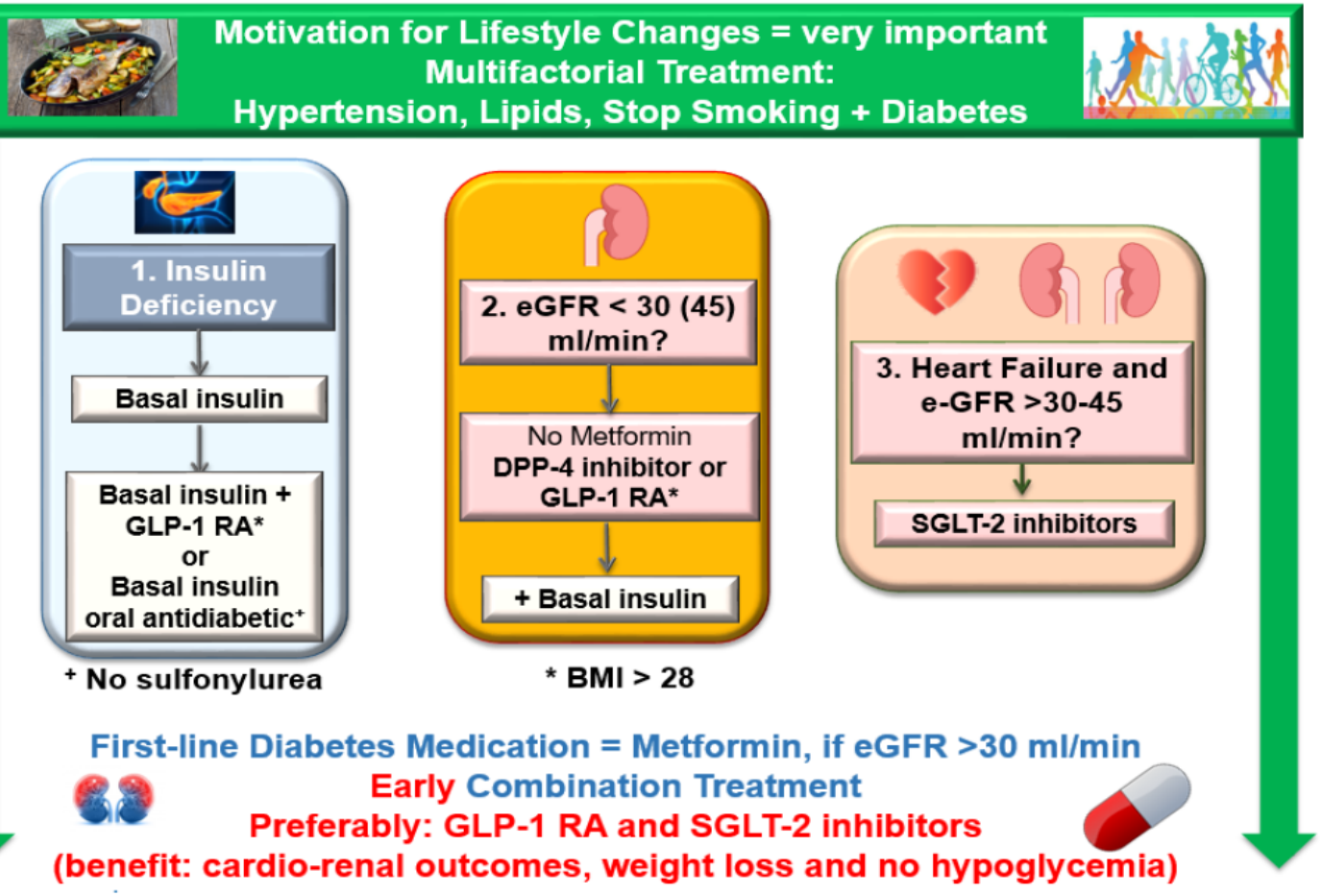
BY ALISSA FLECK ON 12/12/15 AT 1:12 PM



Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 143-156
Diabetes Care 2009; 32: 1620-25
Diabetes Care 2010; 33: 322-26

Swiss Recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (2019)

Recommendations of the SSED 2019



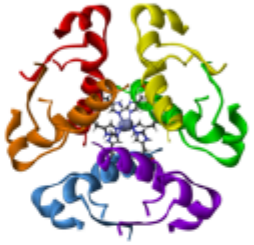
Gewicht?

Compliance?

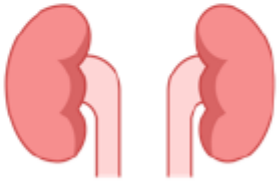
Important characteristics of Type 2 Diabetes

3 Questions

Insulin Deficiency?



Kidney function (e-GFR)?



Treatment or prevention of heart failure?

«Was sich nicht verändert hat»

- Multimodale Therapie
- Nikotinkarenz

DIAfit

Take Home Messages

- HbA1c-Wert = Diagnosekriterium
- individueller HbA1-Zielwert, individueller Therapieansatz

- Metformin: weiterhin first-line (cave: KI)
- neue Substanzen: Kombinationen
- Insulin: „immer richtig“

- 3 Fragen:
  1. Insulinmangel?
  2. Nierenfunktion?
  3. Herzinsuffizienz?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit