

Update Diabetestherapie

Wiler Hausarztsymposium 26.11.2015

Dr. med. Liliana Zendron

Inhalt

- Vorstellung der diversen Medikamentengruppen
- Neue Therapieempfehlungen
- Fallvorstellungen
- Ziele der Diabetestherapie

Medikamente

1. Biguanide (Metformin)
2. Sulfonylharnstoffe/Glinide
3. Glitazone
4. α -Glukosidasehemmer
5. GLP-1-Rezeptor Analoga
6. DPP-4-Hemmer
7. SGLT-2-Hemmer
8. Insulin

Biguanide (vermindern hepatische Glucoseproduktion)

- Metformin (zB. Glucophage, Metfin, etc.)

Klassische Insulinsekretagoga (verstärken Insulinsekretion der β -Zelle)

- Sulfonylharnstoffe (diverse Präparate)
- Glinide: Nateglinid (Starlix), Repaglinid (Novonorm)

Insulinsensitizer (sog. Glitazone oder Thiazolidinedione, verringern die Insulinresistenz)

- Pioglitazon (Actos)

α -Glucosidase-Hemmer (verzögern die intestinale Glucoseresorption)

- Acarbose (Glucobay)
- Miglitol (Diastabol)

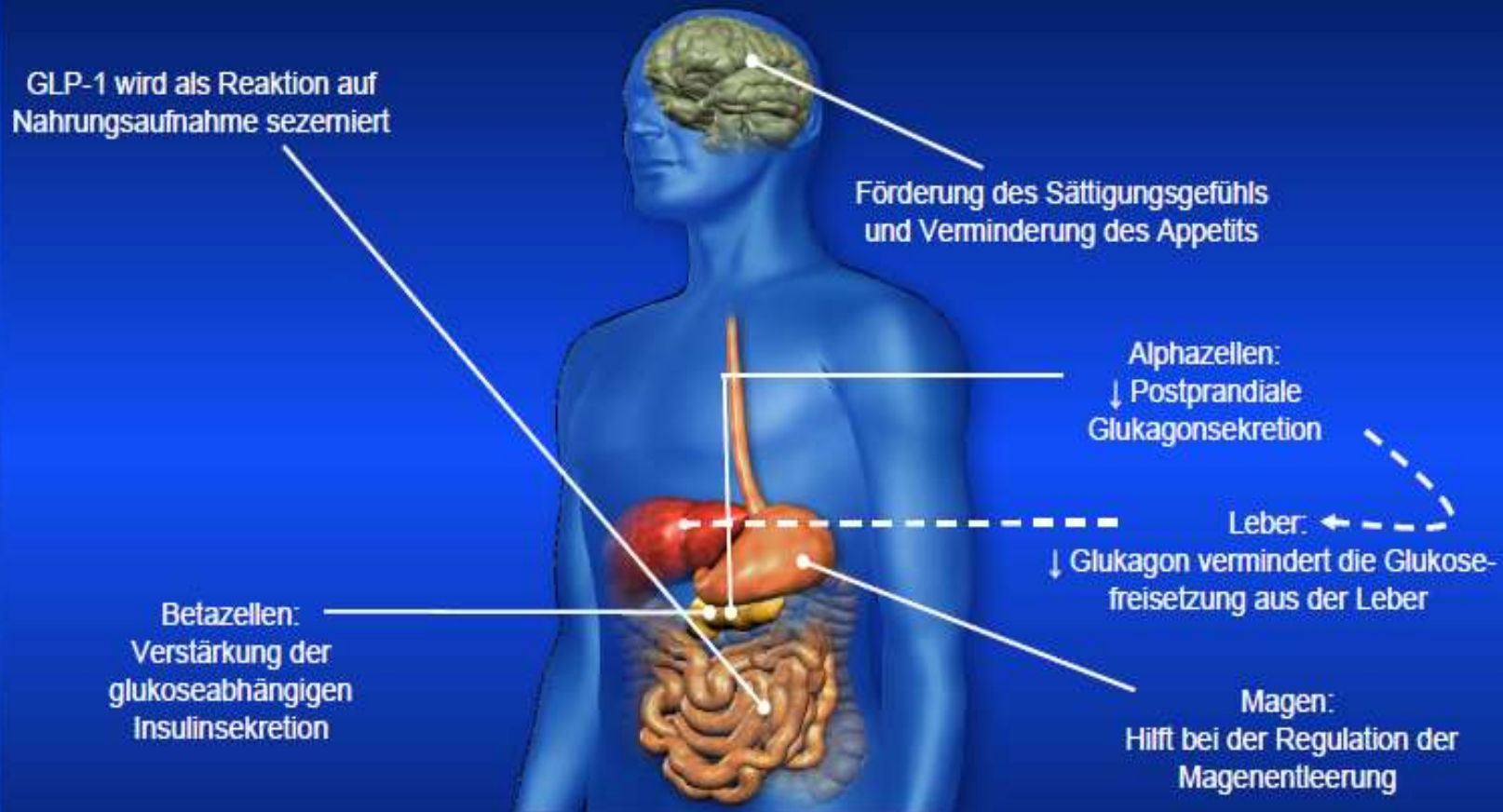
Inkretine

- Gliptine: Sitagliptin (Januvia), Vildagliptin (Galvus), Saxagliptin (Onglyza) Linagliptin (Trajenta)
- GLP-I-Analoga: Exenatide (Byetta), Liraglutide (Victoza) Dulaglutide (Trulicity)

SGLT-2-Hemmer

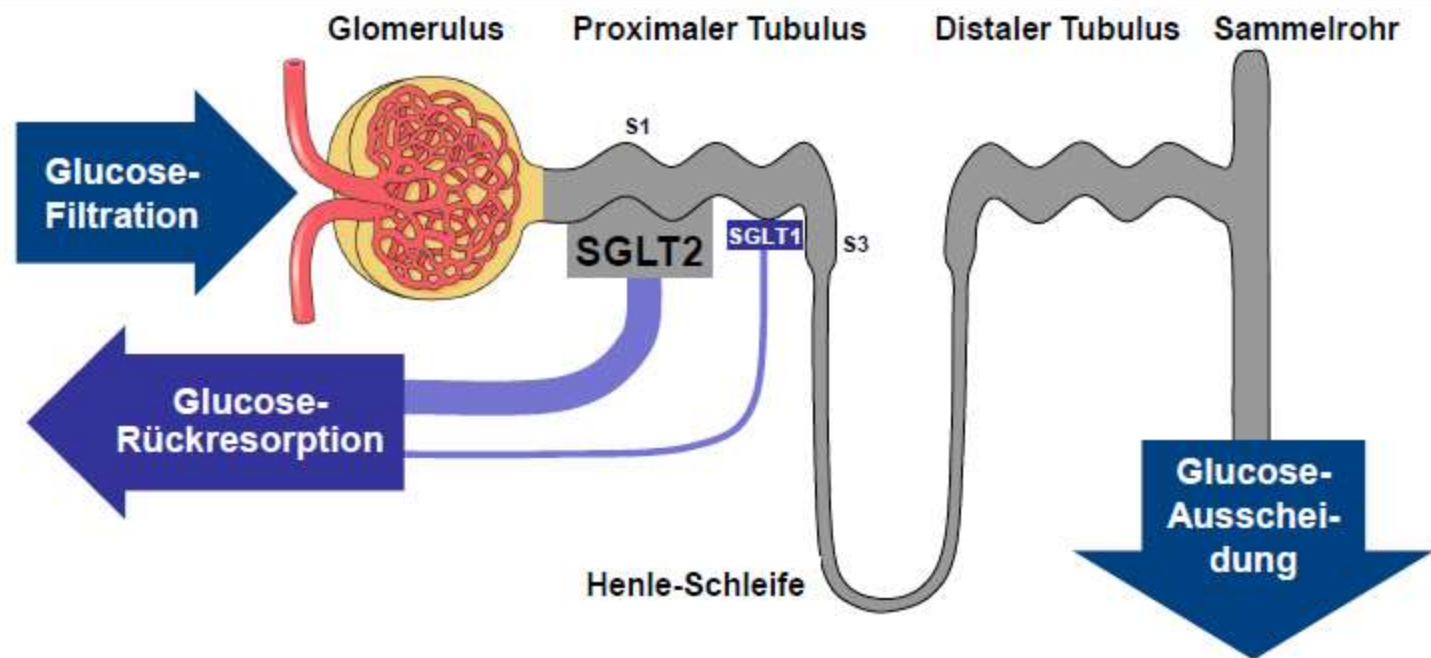
- Canagliflozin (Invokana), Dapagliflozin (Forxiga), Empagliflozin (Jardiance)

Wirkungen von GLP-1 beim Menschen

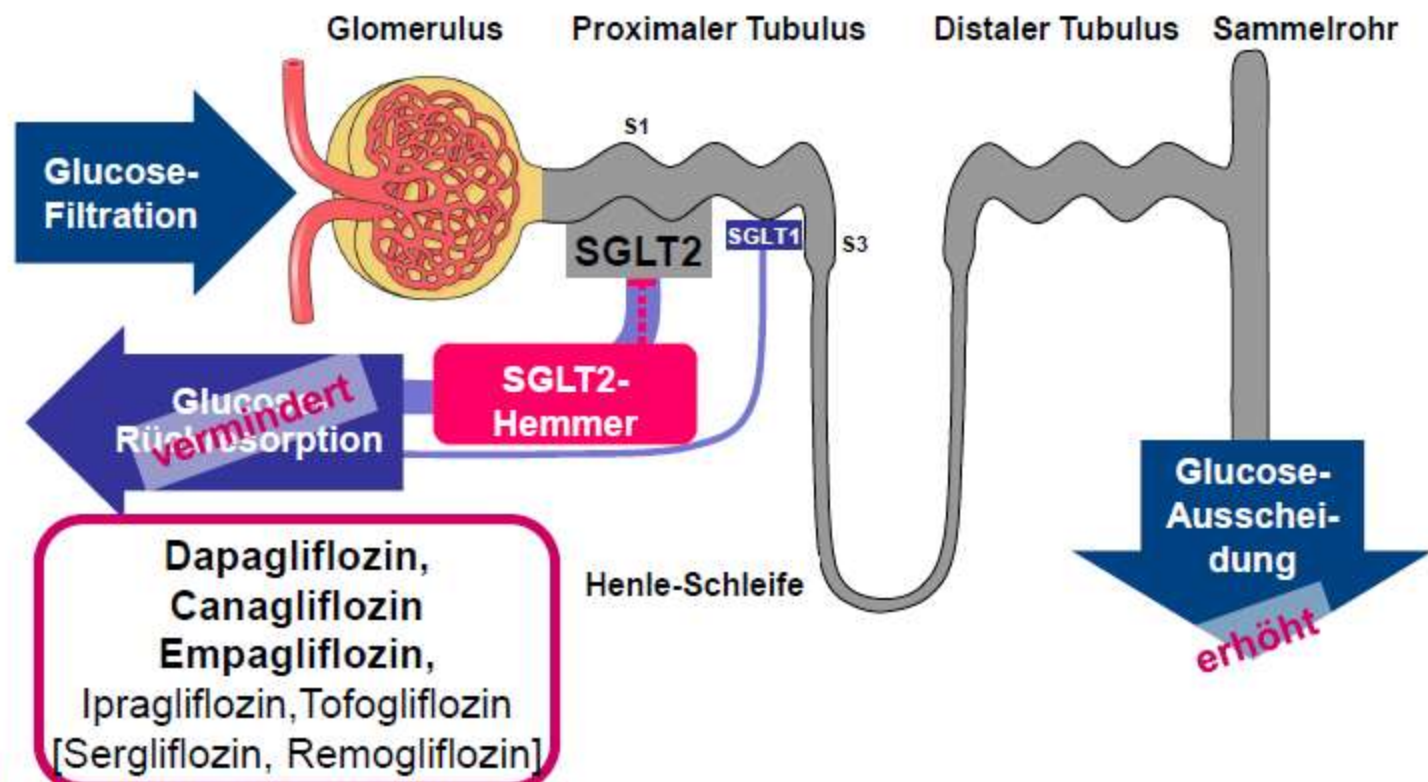


Modifiziert nach Flint A, et al. J Clin Invest. 1998;101:515-520.; Larsson H, et al. Acta Physiol Scand. 1997;160:413-422.; Nauck MA, et al. Diabetologia. 1996;39:1546-1553.; Drucker DJ. Diabetes. 1998;47:159-169.

SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)



SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)



Therapieleitlinien Typ-2-Diabetes. ADA/EASD position statement *Inzucchi et al. Diabetologia (2012)*

Diabetologia (2012) 55:1577–1596
DOI 10.1007/s00125-012-2534-0

POSITION STATEMENT

**Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes:
a patient-centered approach. Position statement
of the American Diabetes Association (ADA)
and the European Association for the Study
of Diabetes (EASD)**

S. E. Inzucchi • R. M. Bergenstal • J. B. Buse •
M. Diamant • E. Ferrannini • M. Nauck • A. L. Peters •
A. Tsapas • R. Wender • D. R. Matthews

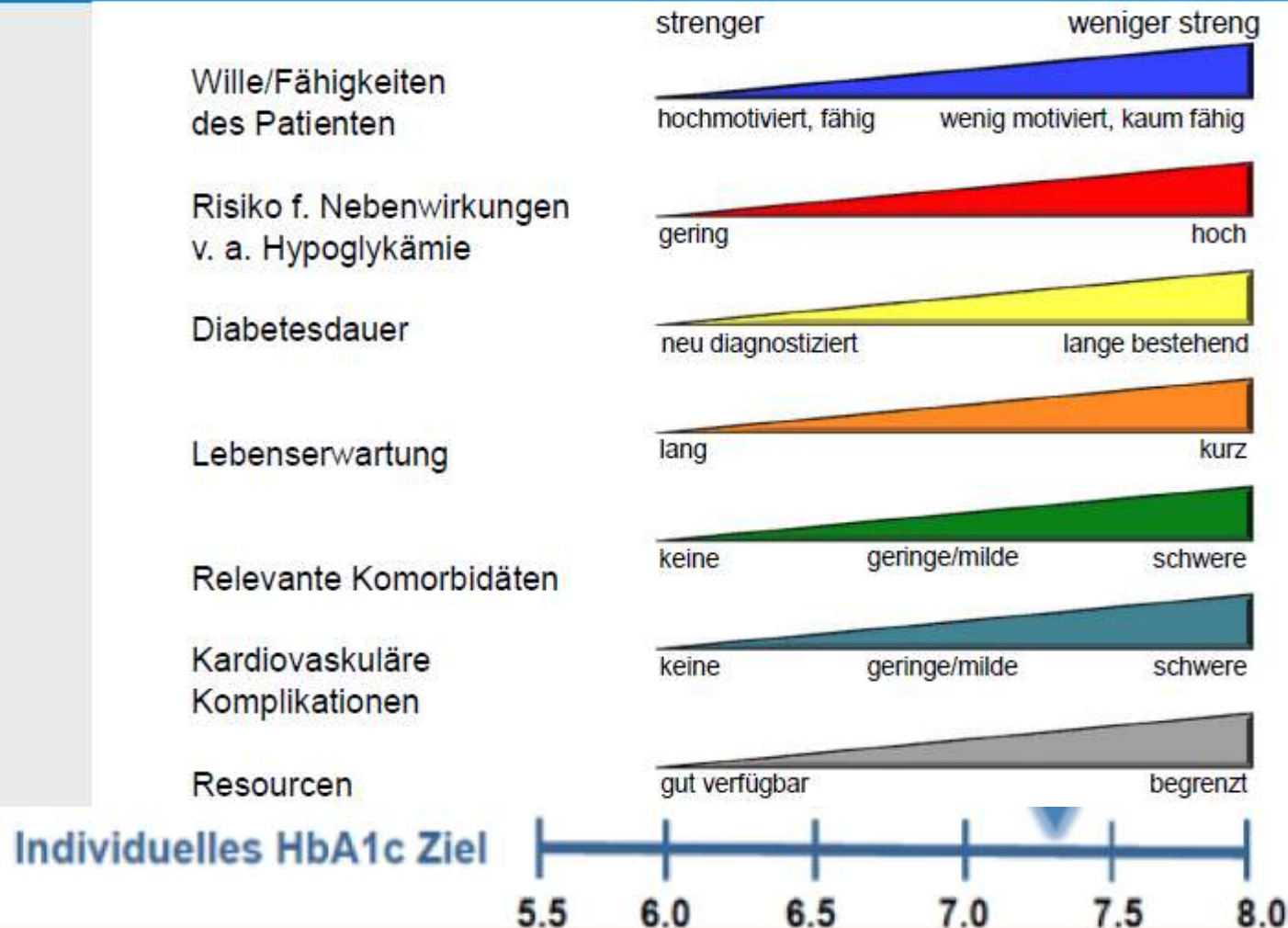
Neue Therapieleitlinien

- Behandlungsstrategie nicht mehr nach starren Stufenschema, sondern individuell auf Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten
- Für jeden Patienten individuelles HbA1c-Ziel festgelegt
- Wechsel der klassischen Strategie: Junge, gesunde Patienten werden aggressiv behandelt und nicht ältere multimorbide Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Therapieleitlinien Typ-2-Diabetes.

ADA/EASD patient centered approach

Inzucchi et al., Diabetologia. 2012; 55:1577-96



MANAGEMENT DES TYP 2 DIABETES

Gesunde Ernährung, Regulation des Körpergewichts, vermehrte körperliche Aktivität und Diabetes-Schulungen

Monotherapie

Wirksamkeit
Hypoglykämie-Risiko
Körpergewicht
Nebenwirkungen
Kosten

Metformin

hoch
geringes Risiko
neutral/Abnahme
gastrointestinal/Laktatazidose
gering

Wenn nach 3-monatiger Monotherapie der HbA_{1c} -Zielwert nicht erreicht ist, sollte die Behandlung auf eine Kombinationstherapie mit 2 Arzneimitteln umgestellt werden (die Reihenfolge stellt keine Präferenz dar – die Wahl der Kombination hängt von einer Reihe von Faktoren ab, die sich durch die besonderen Merkmale des Patienten und seiner Erkrankung ergeben).

Dualtherapie*

Wirksamkeit
Hypoglykämie-Risiko
Körpergewicht
Nebenwirkungen
Kosten

	Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Thiazolidindion	Metformin + DPP-4-Inhibitor	Metformin + SGLT-2-Inhibitor	Metformin + GLP-1-Rezeptor-Agonist	Metformin + Insulin (Basal)
Wirksamkeit	hoch	hoch	mittel	mittel	hoch	höchste
Hypoglykämie-Risiko	moderates Risiko	geringes Risiko	geringes Risiko	geringes Risiko	geringes Risiko	hohes Risiko
Körpergewicht	Zunahme	Zunahme	neutral	Abnahme	Abnahme	Zunahme
Nebenwirkungen	Hypoglykämie	Ödeme, HF*, Frakturen	selten	urogenital, Dehydratation	gastrointestinal	Hypoglykämie
Kosten	gering	gering	hoch	hoch	hoch	unterschiedlich

Wenn nach 3-monatiger Zweifachtherapie der HbA_{1c} -Zielwert nicht erreicht ist, sollte die Behandlung auf eine Kombinationstherapie mit 3 Arzneimitteln umgestellt werden (die Reihenfolge stellt keine Präferenz dar – die Wahl der Kombination hängt von einer Reihe von Faktoren ab, die sich durch die besonderen Merkmale des Patienten und seiner Erkrankung ergeben).

Tripletherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Thiazolidindion	Metformin + DPP-4-Inhibitor	Metformin + SGLT-2-Inhibitor	Metformin + GLP-1-Rezeptor-Agonist	Metformin + Insulin (Basal)
+ TZD oder + DPP-4-I oder + SGLT-2-I oder + GLP-1-RA oder + Insulin [§]	+ SH oder + DPP-4-I oder + SGLT-2-I oder + GLP-1-RA oder + Insulin [§]	+ SH oder + TZD oder + SGLT-2-I oder + Insulin [§]	+ SH oder + TZD oder + DPP-4-I oder + Insulin [§]	+ SH oder + TZD oder + Insulin [§]	+ TZD oder + DPP-4-I oder + SGLT-2-I oder + GLP-1-RA

Wenn nach 3-monatiger Dreifachtherapie der HbA_{1c} -Zielwert nicht erreicht ist und der Patient (1) eine orale Kombinationstherapie erhält, zu injizierbare Wirkstoffe hinzugehen; (2) GLP-1-RA erhält, Basisinsulin hinzuzufügen; oder (3) eine optimal titrierte Behandlung mit Basisinsulin erhält, GLP-1-RA oder Mahlzeiten-Insulin hinzuzufügen. Bei refraktären Patienten eine zusätzliche Gabe von TZD oder SGLT-2-I erwägen;

Kombinationstherapie mit injizierbaren Wirkstoffen*

Metformin + Basisinsulin + Bolusinsulin oder GLP-1-RA

Fall 1 61-jähriger Patient

Anamnese

- Diabetes mellitus Typ 2, ED 2009
- FA: 1 Bruder mit Diabetes mellitus Typ 2
- Sozial: geschieden, keine Kinder, aus Kroatien, arbeitsloser Kellner
- PA: Koronare 3-Gefässerkrankung mit St. nach STEMI 10/2013, PTCA und 2-fach Stenting RCA, distale Hauptstammstenose (50%), RIVA+ RCX mittelschwere Stenose
 - kvRF: persistierender Nikotinabusus (60 py), art. Hypertonie, Adipositas, DM2, Hypercholesterinämie
- JL: keine Beschwerden, Diagnose des Diabetes mellitus als Zufallsbefund, Therapie mit OAD eingeleitet, keine Ernährungsberatung, sporadische BZ-messungen um 8 mmol/l

Befunde

- Medikamente: ASS cardio 100mg/d, Bilol 2.5mg/d, Zestoretic 20/12.5mg/d, Norvasc 5mg/d, Atorvastatin 40mg/d, **Diamicron MR 60mg 1-0-0, Glucophage 850 mg 1-1-1**
- Status: BMI 34 kg/m², normotone Blutdruckwerte, ASR nicht auslösbar, Vibrationsinn Grosszehengrundgelenk 3/8 bds, Monofilament 0/5 bds.
- Labor: HbA1c 8.0%, keine Mikroalbuminurie

Beurteilung

- 61-jährigen Patienten mit/bei:
Diabetes mellitus Typ 2, ED 2009
 - positiver Familienanamnese (1 Bruder mit Typ 2)
 - Adipositas (BMI 34 kg/m²)
 - periphere Polyneuropathie (oligosymptomatisch)
 - Makroangiopathie (Koronare 3-Gefässerkrankung)
 - aktuelles HbA1c 8.0%

Was machen Sie um die Diabeteseinstellung zu verbessern?

- Aktuelle Therapie:
Diamicron MR 60mg 1-0-0, Glucophage 3x 850mg
- Beschränkte Ressourcen des Patienten: möchte nicht spritzen, Sprachverständigungsschwierigkeiten
- Gliptin?
- Diamicron auf 2Tbl. steigern ?
- Pioglitazon?
- SGLT2-Hemmer?

Verlauf

Datum	18.08.2015		20.05.2015
Uhrzeit	14:26		15:43
	Referenzwert	Einheit	
Afinion			
Afinion – ACR test			
ACR	≤2.5	mg/mmol	0.8
Albumin	≤20	mg/L	18.2
Creatinine		mmol/L	21.6
HbA1c	4-6	%	6.5 [+]
Reflotron			
Glucose	4.22-6.11	mmol/l	4.57

Fall 2 64-jähriger Patient

Anamnese

- Diabetes mellitus Typ 2, ED 11/2012 (Zufallsbefund)
- FA: Eltern Diabetes mellitus Typ 2
- Sozial: selbstständiger Architekt, verheiratet, 3 Kinder
- PA: konservative Therapie einer lumbalen Diskushernie, Dyslipidämie
- JL: Bei Diagnosestellung HbA1c von 10.1%, Behandlung mit Metformin vom Patienten abgelehnt. Mit Ernährungsumstellung (weniger Fett, weniger KH) und 3x1 h Joggen/ Wo bis 07/2013 -14kg Gewichtsabnahme, HbA1c blieb bei 9.1% erhöht. Beginn mit Metformin, im Verlauf Janumet. Patient lehnt Blutzuckerselbstmessungen ab.

Befunde

- Medikamente: Janumet 50/1000 mg 1-0-1, Atorvastatin 40mg/d
- Status: BMI 26 kg/m², normotone Blutdruckwerte, ASR symm. auslösbar, Vibrationsinn Grosszehengrundgelenk 7/8 bds., Monofilament 5/5 bds., Fusspulse symm. palpabel
- Labor: HbA1c 9.2%, keine Mikroalbuminurie
- HbA1c-vorwerte 8.0-9.6%

Beurteilung

- 64-jährigen Patienten mit/bei:
Diabetes mellitus Typ 2, ED 11/2012
 - positiver Familienanamnese (Eltern mit Typ 2)
 - Übergewicht (BMI 26 kg/m²)
 - keine Hinweise für mikroangiopathische Spätfolgen
 - aktuelles HbA1c 9.2%

Was machen Sie um die Diabeteseinstellung zu verbessern?

- Problem: Patient hat sich lange Zeit gegen Beginn einer medikamentösen Therapie gewehrt, lehnt jetzt Blutzuckerselbstmessungen ab (möchte sich nicht damit verrückt machen)
- Aktuelle Therapie: Janumet 50/1000 mg 1-0-1
- Kombination mit SGLT2-Hemmer?
- Kombination mit Pioglitazon?
- Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Gliclazid)?
- Kombination mit einem GLP1-Analogum?
- Beginn mit Bedtime-Insulin? Basis-Bolus-Insulintherapie?
- Anderer Vorschlag?

Verlauf

- Überzeugte den Patienten mit Blutzuckerselbstmessungen zu beginnen, Durchführung eines Ernährungsprotokolls
- Verlaufskontrolle: va. erhöhte postprandiale BZ-Werte und grosse Kohlenhydratmengen, empfahl erneut Ernährungsberatung und zusätzlich einen SGLT2-Hemmer beginnen
- Patient wünschte nur Ernährungsberatung und Verlaufskontrolle 3 Monate später



Verlauf 3 Monate später

Datum		02.09.2015	02.06.2015	20.05.2015
Uhrzeit		08:07	13:42	09:54
	Referenzwert	Einheit		
Vitaldaten				
Grösse	cm	180	180	180
Gewicht	kg	79.2	83.3	85.6
BMI	kg/m2	24.44	25.71	26.42

Verlauf 3 Monate später

Datum			02.09.2015	20.05.2015
Uhrzeit			08:04	09:27
	Referenzwert	Einheit		
Afinion				
Afinion – ACR test				
ACR	≤2.5	mg/mmol		<1.0
Albumin	≤20	mg/L		<5.0
Creatinine		mmol/L		4.8
HbA1c	4-6	%	7.1 [+]	9.2 [+]

Take home message

- Lifestylemassnahmen und Motivation des Patienten nicht vergessen
- Lifestylemassnahmen können effizient die Blutzuckerkontrolle verbessern
- Diabetesprävention möglich und Evidenz für Reduktion der Mortalität
- Schrittweise vorgehen, aber dran bleiben



Fall 3 58-jährige Patientin

Anamnese

- Diabetes mellitus Typ 2, ED ca. 1990
- Negative Familienanamnese
- Sozial: geschieden, lebt mit Lebenspartner zusammen, IV-Rente
- PA: Hypertensive und koronare Herzkrankheit mit St.n. inferiorer STEMI 07/2012; St.n. PTCA/Stent RCA-Stenose, EF 45%, PAVK II b re (St.n. femoropoplitealen Bypass, mehrmalige PTA A. iliaca communis und A. profunda femoris)
 - kvRF: art.Hypertonie, Adipositas, DM2, Hypercholesterinämie
 - chronische Niereninsuffizienz, DD: diabetisch, hypertensiv
 - schwere Proteinurie 2g/d, GFR errechnet 41 ml/min.

Anamnese

- JL: Seit 1994 intensivierte Insulintherapie nach Basis-Bolus-schema, 3x Ernährungsberatung gehabt.
- Nie gute BZ-einstellung erreicht. Problem sei häufig Heisshungerattacken, esse dann mehrere Früchte, stabiles Gewicht.

Gehstrecke 150 m, darum wenig Bewegung

- Hypoglykämien werden verneint
- anamnestisch Retinopathie mit St.n. Lasertherapie bds.

Befunde

- Medikation

Lantus

insulin n

Aspirin c

Aldactor

Crestor

- Status

auslö

Monoc

- Labor

3	BZ	13.7	8.9	8.6	11.3		30	38	38	80
	UZ/Ac									
4	BZ	8.9	11.7	6.9	13.3		26	40	36	80
	UZ/Ac		6.9			HbA1c 8.8%				
5	BZ	6.1	11.5	8.6	9.3		24	40	38	80
	UZ/Ac	4.7								
6	BZ	11.4	11.6	13.7	12.4		28	40	40	80
	UZ/Ac									
7	BZ	9.3	6.7	10.3	10.9		26	36	40	80
	UZ/Ac									
8	BZ	2.2	10.4	6.1	9.7		26	40	36	80
	UZ/Ac									
9	BZ	9.9	7.4	7.8	9.1		26	38	38	80
	UZ/Ac									
10	BZ	9.3	7.9	6.3	6.2		26	36	30	80
	UZ/Ac									
11	BZ	10.4	8.4	5.0	7.4		71	32	36	80
	UZ/Ac									

Korrektur-

gestoppt,

10mg/d,

em 10mg/d,

., ASR nicht

2/8 bds.,

e

Beurteilung

- 58-jährigen Patientin mit/bei:
Diabetes mellitus Typ 2, ED ca. 1990
 - seit 1994 insulinbedürftig
 - negative Familienanamnese
 - Adipositas Grad III (BMI 42 kg/m²)
 - periphere Polyneuropathie, Nephropathie (GFR 41ml/min),
 - anamnestisch Retinopathie mit St.n. Lasertherapie bds.
 - Makroangiopathie (KHK und PAVK)
 - aktuelles HbA1c 8.8%

Was machen Sie um die Diabeteseinstellung zu verbessern?

- Stopp Insulin, Umstellung nur auf OAD?
- Wiederbeginn mit Metformin?
- Kombination mit SGLT2-Hemmer?
- Kombination mit Glitazone?
- Wechsel auf ein 2-Spritzenschema mit Mischinsulin?
- Kombination mit einem GLP1-Analogum?
- Anderer Vorschlag?

Verlauf

• Beginn	6	4	2	0	5	4	6	7		10	14	14	30	
• Innen														
- Land	8	0	6	4	6	2	6	6		10	14	14	30	
• Gew	6	5	6	2	6	0	6	3		10	14	14	30	
• Nach	6	4	8	5	6	1	6	0		10	14	14	30	ahme
von														
• Nach	6	8	8	1	8	7	5	0		10	14	14	30	d,
Nov														
• Kost	6	7	8	0	7	9	6	8		10	14	14	30	

Take home message

- Gute Wirkung der GLP-1-Analoga auch bei jahrelangen insulinbedürftigen Diabetes mellitus Typ 2, va. wenn die Insulinresistenz und nicht die Insulinsekretionsstörung im Vordergrund steht
- Bei Patienten unter ausgebauter Insulintherapie versuchen