

## Quo vadis Antidiabetika?

**Prof. Dr. Georg Kojda**

Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Fortbildungsbeauftragter Apothekerkammer Nordrhein, Apothekerverband Köln e. V.  
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie“

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf,

Der Autor erhielt Forschungsgelder<sup>1</sup> sowie dienstlich genehmigte Beratungs-<sup>2</sup> und Referentenhonorare<sup>3</sup> von folgenden Arzneimittelherstellern: Actavis<sup>1</sup>, Schwarz Pharma<sup>1</sup>, Mundipharma<sup>3</sup>, Pfizer<sup>1,2</sup>, Jerini<sup>1</sup>

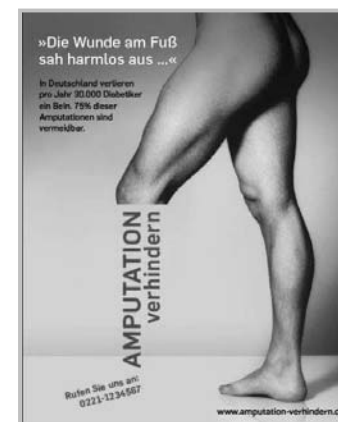
Stand: September 2010

kojda.de

## Diabetes

### Amputation verhindern

Eine Kooperation von Ärzten und Apothekern zur Früherkennung des diabetischen Fußsyndroms



initiiert von:

- Netzwerk Diabetischer Fuß Köln und Umgebung e.V., Köln
- CID-GmbH, Luxemburger Str. 124, 50939 Köln
- [www.amputation-verhindern.de](http://www.amputation-verhindern.de)

in Kooperation mit:

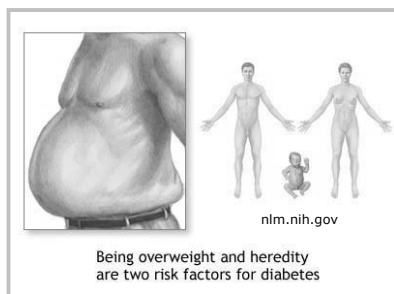
- Krankenkassen
- Betroffenenverbände,
- Industriesponsoren,
- Apothekerverband Köln e.V.,
- Podologen,
- Orthopädie Schuhmacher u.a.

kojda.de

## Diabetes

### Ursachen des Typ 2 Diabetes

**Typ 2 Diabetes** hat verschiedene Ursachen (multifaktorielle Pathogenese), die sich gegenseitig verstärken. Einen sehr großen Anteil hat eine **ungesunde Lebensweise**, hauptsächlich zu energiereiche Ernährung und Bewegungsmangel. Hinzu kommt eine **hereditäre Komponente**.



Als wichtigste **Risikofaktoren** gelten:

- positive Familienanamnese
- Übergewicht, Adipositas
- Rauchen
- Dyslipidämie (TGL↑, HDL↓)
- Insulinsekretionsstörung

kojda.de

## Diabetes

### Genetische Ursachen des Typ 2 Diabetes

Die **hereditäre Komponente** bei Diabetes mellitus ist lange bekannt. Studien haben gezeigt, dass die Konkordanzrate\* für Diabetes bei monozygoten (eineigen) Zwillingen 2-3-Mal höhere ist als bei dizygoten Zwillingen (insgesamt beträgt die Prävalenz etwa 6 %).

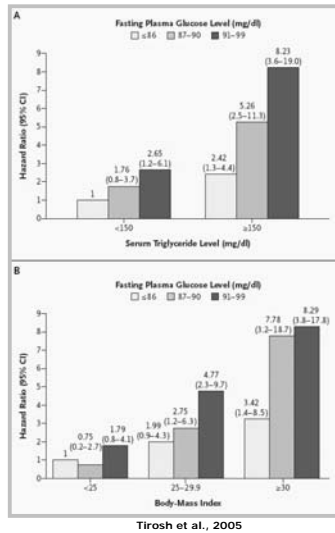


- positive Familienanamnese erhöht das Erkrankungsrisiko um den Faktor 2,4
- 15-25 % der Angehörigen ersten Grades von Diabetikern erkranken selbst an Typ 2 Diabetes
- sind beide Eltern Diabetiker haben beträgt die Diabetes-Prävalenz bei der Kinder bis zum 60. Lebensjahr ca. 60 %

kojda.de

\*Erkrankungswahrscheinlichkeit des einen Geschwisterkindes bei Erkrankung des anderen

### Lebensstil-Ursachen des Typ 2 Diabetes



Die Bedeutung der klassischen klinischen Risikofaktoren Serumtriglyceride und BMI bei

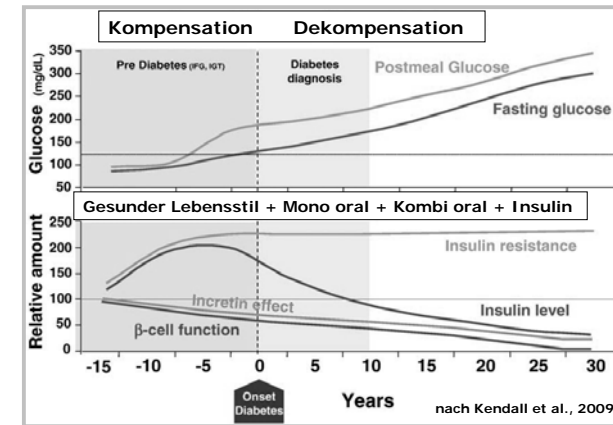
**13. 163 Männern im Alter von ca. 32 Jahren und mit normaler Nüchternblutglukose**

für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Beobachtungszeitraums von etwa **6 Jahren**.

Sowohl die **Serumtriglyceride**, als auch der **BMI** zeigten eine direkte positive Korrelation mit der Inzidenz einer Diabetes-Neuerkrankung.

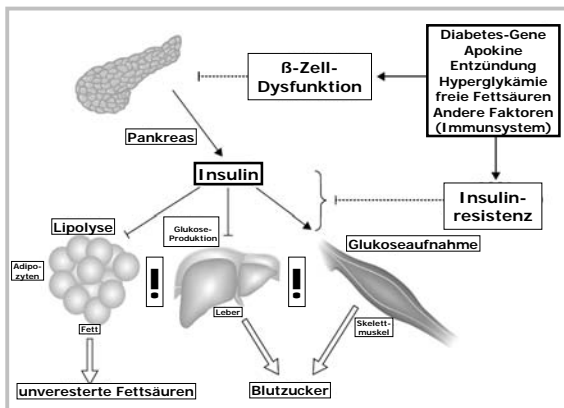
### Verlauf des Typ 2 Diabetes

**Typ 2 Diabetes** ist eine progredient verlaufende Glukoseintoleranz, bei welcher eine **Insulinresistenz** zu einer zunehmenden **Schädigung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas** und einer **Insulinsekretionsstörung** führt.



### Insulinresistenz

Von einer Insulinresistenz wird ausgegangen, wenn die biologische Wirkung von Insulin vermindert ist. Dies gilt sowohl für die Aufnahme von Glukose in die Skelettmuskulatur als auch für die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion.

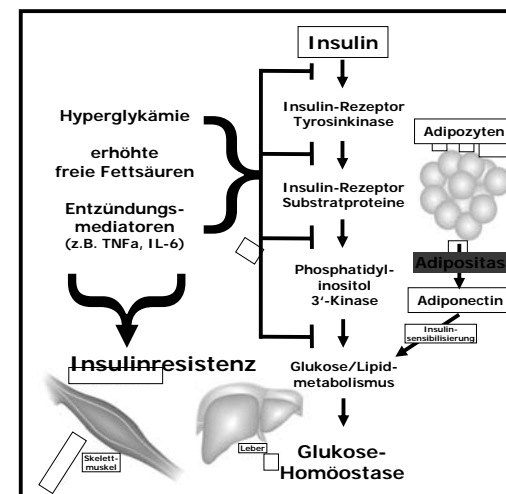


Studien an transgenen Tieren haben gezeigt, dass eine Glukoseintoleranz nur bei Gewebe-spezifischem „knockout“ des Rezeptors für Insulin in der Leber oder in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas entsteht!

Ein knockout des Rezeptors für Insulin im Skelettmuskel oder Fettzellen führte nicht zur Glukoseintoleranz.

Dies läßt auf eine **zentrale Rolle der hepatischen Insulin-resistenz** für die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 schließen.

### Mechanismen der Insulinresistenz



Klassische Risikofaktoren sowie eine genetische Disposition lösen eine hemmende Wirkung auf die durch Insulin vermittelte Glukose Homöostase aus.

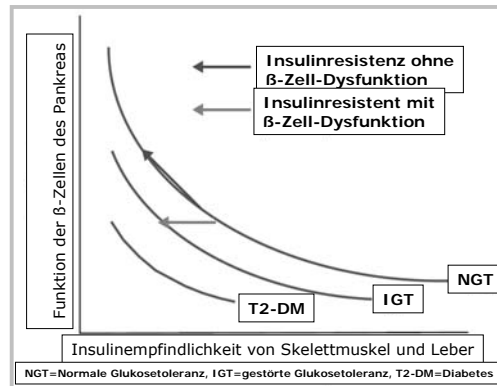
Hieran ist auch eine Hemmung der Sekretion von Adiponectin aus dem Fettgewebe beteiligt.

Insgesamt führt die auf verschiedenen Ebenen unterbrochene Signaltransduktion durch Insulin zur Insulinresistenz.

**Die Insulinresistenz ist nach heutigen Erkenntnissen der Schrittmacher für die Entwicklung des Typ-2 Diabetes**

## Kompensierte Insulinresistenz

Eine kompensierte Insulinresistenz (oberer blauer Pfeil) bewirkt eine geringe aber langfristige Hyperglykämie, die wegen toxischer Eigenschaften von Glukose (und freien Fettsäuren) selbst bei (theoretisch) unbegrenzter  $\beta$ -Zellreserve zu Gewebeschäden führen würde!



kojda.de

Bislang ist nicht geklärt, auf welchen molekularen Mechanismen die Entwicklung einer  $\beta$ -Zelldysfunktion beruht, die letztlich eine Parallelverschiebung der Hyperbel verursacht.

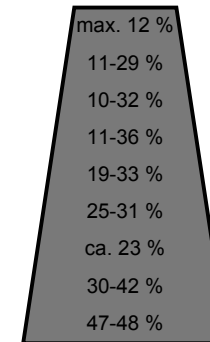
Diskutiert werden folgende Mechanismen:

- Glukosetoxizität
- Lipotoxizität
- Amyloide
- Entzündung

## Früherkennung

Der **Früherkennung** des Typ 2 Diabetes kommt ein großer Stellenwert zu. Hierzu können **Screening-Programme**, wie sie auch regelmäßig von Apotheken durchgeführt werden, sehr nützlich sein\* (Wahrscheinlichkeit einer positiven Vorhersage: zufällig < Nüchtern < OGTT (oraler Glukose ToleranzTest)).

- Fragebögen
- Fructosamin
- HbA<sub>1c</sub>
- Harnglukose
- Venenblutglukose
- Kapillarblutglukose
- 2h OGTT Urin
- 2h OGTT kapillar
- 2h OGTT venös



\*Wahrscheinlichkeiten einer positiven Vorhersage gelten für Populationen mit niedriger Prävalenz (ca. 6 %) von undiagnostiziertem Diabetes

kojda.de

## Diagnose Typ 2 Diabetes

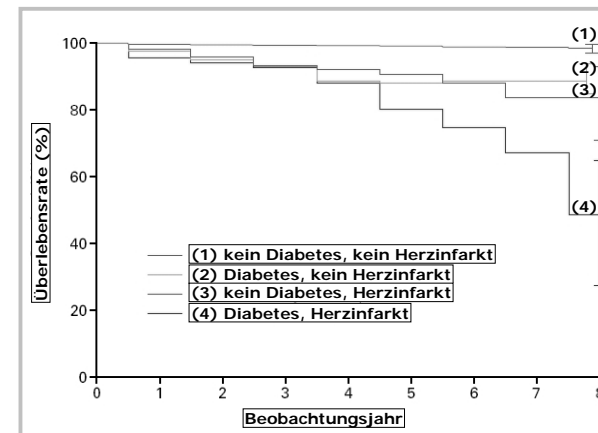


Die **Diagnose** erfolgt häufig erst bei der Abklärung von Komplikationen. Hierbei gilt:

- ein bestätigter (2 Tests, verschiedene Labors!) Nüchternglukose-Wert von  $\geq 7$  mM ( $\geq 125$  mg/dl) oder ein positiver Glukosetoleranztest (OGTT)
- ein OGTT wird bei Nüchternglukose-Werten  $\geq 5.6$  mM ( $\geq 100$  mg/dl) und  $< 7.0$  mM ( $< 126$  mg/dl) durchgeführt positiv bei  $\geq 200$  mg/dl Plasmaglukose 2 h nach Ingestion

kojda.de

## Schlechte Prognose bei Typ 2 Diabetes



"Our data suggest that diabetic patients without previous myocardial infarction have as high a risk of myocardial infarction as nondiabetic patients with previous myocardial infarction. These data provide a rationale for treating cardiovascular risk factors in diabetic patients as aggressively as in nondiabetic patients with prior myocardial infarction."\*

kojda.de

\* (Haffner S, N Engl J Med 1998)

## Typ-2 Diabetes

### Komplikationen bei Typ 2 Diabetes

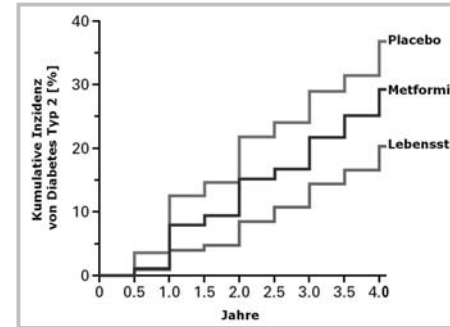


Bei Diagnose des **Typ 2 Diabetes** bestehen bereits bei etwa 50 % der Betroffenen eine oder mehrere mikro- und/oder makrovaskuläre Komplikationen wie:

- Retinopathie
- Nephropathie
- Neuropathie
- diabetisches Fußsyndrom
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- erektile Dysfunktion

## Typ-2 Diabetes

Bei Patienten mit erhöhter Plasmaglukose\* verhindert eine erfolgreiche Änderung des Lebensstils die Manifestation von Diabetes mellitus effektiver als Metformin!



**Kohorte:**  
insgesamt 3234 prädiabetische Männer und Frauen im mittleren Alter von 50 Jahren und einem Body-Mass Index von 34 kg/qm

zwei Drittel hatten eine positive Familienanamnese

**Lebensstiländerungen:**  
Gewichtsabnahme um 7 %  
zusätzliche körperliche Aktivität von 150 min pro Woche (mit ausführlicher Beratung)

**Metformingruppe:**  
zweimal täglich 850 mg Metformin

**Primärer Endpunkt:**  
Diagnose eines Diabetes mellitus. (N Engl J Med. 2002)

\*nüchtern: 95-125 mg/dl  
nach 75 g: 140-199 mg/dl

Abb.: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2010;4(1):1-18  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga_fuer_FORTE_PHARM_2010.pdf)

## Typ-2 Diabetes

### Pharmakotherapie (ohne Insuline)

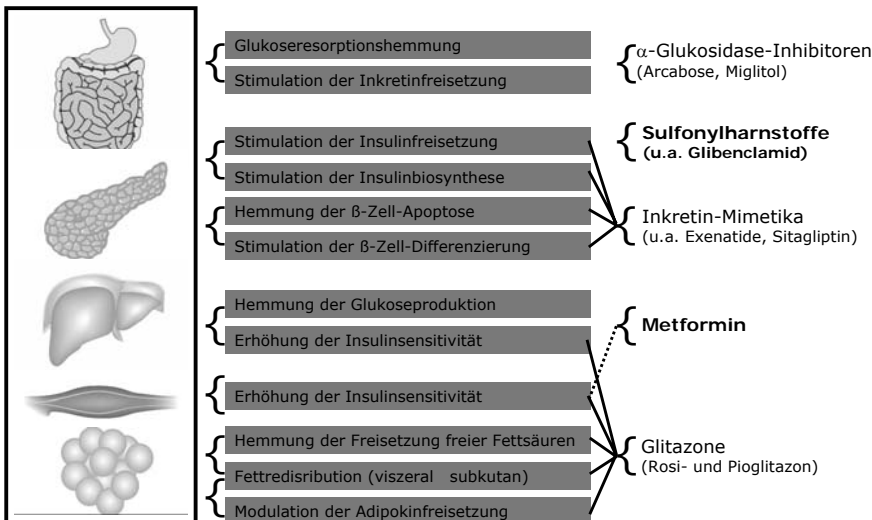
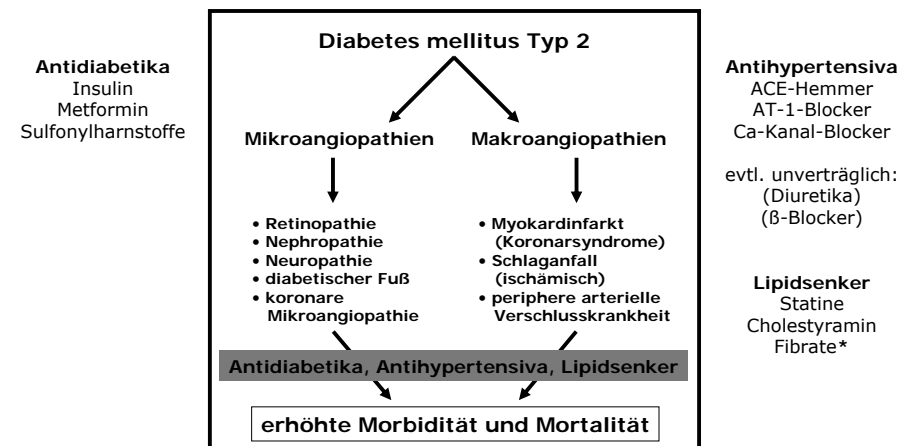


Abb.: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2010;4(1):1-18  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga_fuer_FORTE_PHARM_2010.pdf)

## Typ-2 Diabetes

Erstes Ziel der Pharmakotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 ist die Verbesserung der Prognose! (nicht die Änderung von Surrogatparametern wie z.B. HbA<sub>1c</sub>)



\*als add-on zu Statinen keine zusätzliche kardiovaskuläre Protektion (ACCORD-LIPID, NEJM 2010)

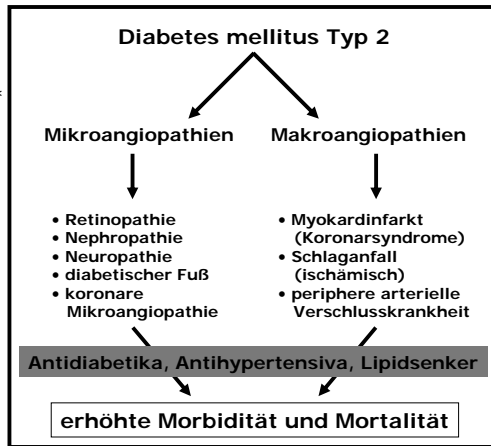
# Typ-2 Diabetes

**Arzneistoffe, die nicht nachweislich Morbidität und Mortalität reduzieren, sind RESERVETHERAPEUTIKA!**

Cave: Nicht evidenzbasierte Arzneistoffe könnten den Patienten, z.B. durch Nebenwirkungen, eher schaden als nutzen.

**Antidiabetika**  
nicht evidenzbasiert\*  
Glinide  
Arcabose  
Glitazone  
Inkretinmimetika

\*Sulfonylharnstoffe außer Glibenclamid und Glipizid sind nicht geprüft, d.h. nicht evidenzbasiert (positiver Gruppeneffekt fraglich, siehe Tolbutamid)



**Antihypertensiva**  
nicht evidenzbasiert:  
Aliskiren

**Lipidsenker**  
nicht evidenzbasiert:  
Ezetimib  
Nicotinsäure  
Colesevelam

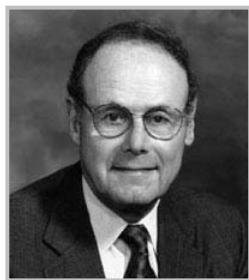
# Typ-2 Diabetes

**Die ältesten Antidiabetika sind die Effektivsten!**

Medikation	Art der Einnahme	Jahr der Einführung oder FDA Zulassung	Effektivität als Monotherapie, gemessen als Reduktion der Konzentration an glykosyliertem Hämoglobin
Insulin	Parenteral	1921	≥ 2.5
Inhaliertes Insulin	Pulmonal	2006	1.5
Sulfonylharnstoff	Oral	1946	1.5
Biguanide	Oral	1957	1.5
Metformin	Oral	1995	1.5
Alpha-Glycosidase Inhibitoren	Oral	1995	0.5-0.8
Thiazolidine	Oral		0.8-1.0
Troglitazon	Oral	1997	
Rosiglitazon	Oral	1999	
Pioglitazon	Oral	1999	
Glinide	Oral	1997	1.0-1.5
GLP-Analoga	Parenteral	2005	0.6
Amylin-Analoga	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV Inhibitoren	Oral	2006	0.5-0.9

# Typ-2 Diabetes

**Die ältesten Antidiabetika sind die Effektivsten!**



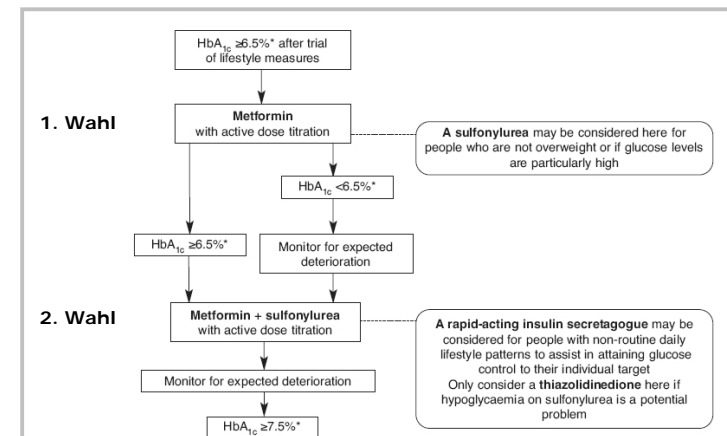
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL ACADEMY

„Ensuring the effective and cost-effective use of the medications that have been established by high-quality clinical trials to control glycemia or prevent diabetes should be a higher priority than flooding the market with ever more medications“

Prof. Dr. D. M. Nathan, MD, Boston, USA  
Professor of Pediatrics at Harvard Medical School  
(Zitat aus: N Engl J Med. 2007)

# Typ-2 Diabetes

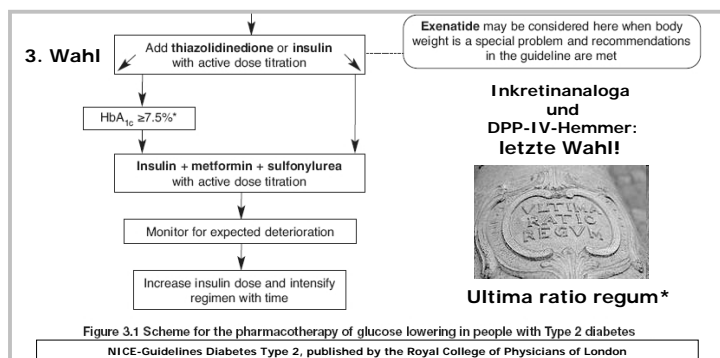
**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 10. April 2008:**  
„Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl.“(Hess, Vorsitzender)



### Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses

„Wenn **Glitazone** unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann **Sitagliptin** eine Alternative sein.“ (10.04.2008)

„**Exenatide** ist rund drei- bis viermal teurer als die Therapie mit in vergleichenden Studien eingesetzten Insulin-Analoga und rund fünfmal teurer als eine Therapie mit Humaninsulin in der durchschnittlichen, in diesen Studien verwendeten Insulindosierung.“ (27.11.2008)



\*Die vermeintliche letztmögliche Lösung – die „Ultima ratio“ – stimmt meist nicht überein mit den ethischen Ansichten der einzelnen Handelnden, weshalb sie nicht vorwiegend angestrebt wird. (Wikipedia)

### Frühere Einschätzungen zu Glitazonen



„Möglicherweise sind Glitazone darüber hinaus in der Lage, die Entwicklung makro- und mikroangiopathischer Spätkomplikationen zu vermindern.....

.....Die bisherigen Erfahrungen zur Verträglichkeit zeigen, dass als typische Nebenwirkungen unter Rosiglitazon und Pioglitazon insbesondere eine leichte Gewichtszunahme und – in der Regel moderat ausgeprägte – Knöchelödeme zu beobachten sind. Beide Effekte können als Konsequenz einer erhöhten Insulinsensitivität unter der Glitazon-Therapie interpretiert werden.“

Janka HU. Glitazone. Profile of a new class of substances. Internist (Berl). 2001 Apr;42(4):587-96.

### Neue Einschätzungen zu Glitazonen

Pioglitazone	
Beneficial/Potentially Beneficial Factors	Detrimental/Potentially Detrimental Factors
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduced risk of all-cause mortality, MI and stroke (based on PROactive and meta-analyses) and no evidence of increased risk</li> <li>Reduced risk of recurrent MI</li> <li>Reduced risk of recurrent stroke</li> <li>Reduction in restenosis/repeat TVR (relevant only in patients undergoing PCI)</li> <li>Effects on traditional metabolic risk factors (glucose, triglycerides, HDL-C, blood pressure, LDL particle concentration)</li> <li>Effects on surrogate endpoints (CIMT, IVUS)</li> <li>Effects on non-traditional risk markers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increase in edema and weight gain</li> <li>Increase in signs of heart failure (which is not associated with adverse CV outcomes)</li> <li>Possible increase in peripheral revascularization in patients with evidence of occlusive PAD</li> <li>Possible increase in distal fractures (postmenopausal women)</li> </ul>
Rosiglitazone	
Beneficial/Potentially Beneficial Factors	Detrimental/Potentially Detrimental Factors
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction in restenosis/repeat TVR (relevant only in patients undergoing PCI)</li> <li>Effects on traditional metabolic risk factors (glucose, HDL-C, blood pressure)</li> <li>Effects on surrogate endpoints (CIMT)</li> <li>Effects on non-traditional risk markers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signal for increased cardiac ischemic events (based on meta-analyses)</li> <li>Increase in edema and weight gain</li> <li>Increase in signs of heart failure</li> <li>Possible increase in distal fractures (postmenopausal women)</li> <li>Metabolic effects (increased LDL concentration and particle number)</li> </ul>

CIMT=carotid intima-media thickness; PCI=percutaneous coronary intervention; IVUS=intravascular sonography; TVR=target vessel revascularization

“For pioglitazone there appears to be no increase in the risk of overall macrovascular events and no adverse clinical consequences of developing signs of heart failure. Furthermore, there is good evidence of significant benefit regarding the composite of death, MI or stroke.”

\*Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox R. Thiazolidinediones and cardiovascular risk - a question of balance. Curr Cardiol Rev. 2009 Aug;5(3):155-65

### Aktuelle Einschätzungen zu Glitazonen

(17.06.2010)



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

„Bei den Glitazonen steht nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses fest, dass der mögliche Schaden beispielsweise in Form von Herzinsuffizienzen und Knochenbrüchen als Folge dieser Arzneimitteltherapie in der Versorgung deutlich überwiegt. Es stehen zudem andere Präparate zur Verfügung, die keine derartigen unerwünschten Nebenwirkungen und Langzeitrisiken haben.“

Wir sind der Auffassung, dass Patienten sowohl vor nutzlosen als auch besonders vor schädlichen Therapien geschützt werden müssen“, sagte der Unparteiische Vorsitzende des G-BA, Dr. Rainer Hess.

<http://www.g-ba.de/informationen/aktuell/pressemitteilungen/342/>

## Aktuelle Einschätzungen zu Rosiglitazon (Vertriebseinstellung von Rosiglitazon 23.09.2010)

The screenshot shows the European Medicines Agency (EMA) website. The main headline reads: "European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim". Below this, it states: "Anti-diabetic medication to be taken off the market". The text explains that the EMA has recommended the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet, and Avaglim) because of concerns about cardiovascular risks. The suspension is effective from September 23, 2010.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news\\_detail\\_001119.jsp&url=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events\\_news&mid=WC0b01ac0580045c1&enabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news_detail_001119.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events_news&mid=WC0b01ac0580045c1&enabled=true)

kojda.de

## Einschätzungen zu neuen Arzneimitteln

Der häufig großen Euphorie der Fachwelt gegenüber neuen Wirkprinzipien (Quantensprung, Verbesserung, Fortschritt, neue therapeutische Dimension etc.), die durch großzügiges Hersteller-Sponsoring aller Art ge- und befördert wird, muss eine rationelle Sichtweise entgegengesetzt werden, die dem potentiellen Nutzen den potentiellen Schaden gegenüberstellt.

Neue Arzneimittel, die bestehende pharmakotherapeutische Optionen erweitern, sind zwar grundsätzlich begrüßenswert, bleiben aber bis auf wenige Ausnahmen solange **strikt Reservetherapeutika**, bis der therapeutische Stellenwert, z.B. durch den Phase IV-Verlauf und weitere klinische Studien, auf validen Erkenntnissen fußt.

kojda.de

## Neue Antidiabetika der letzten 3 Jahre (Aktivatoren des Inkretinsystems)

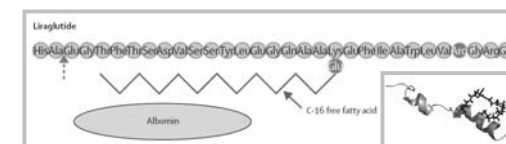
2007	Exenatide	Byetta®	Inkretinagon
2009	Liraglutid	Victoza®	Inkretinagon
2008	Vildagliptin	Galvus®	Inkretinmimetikum
2009	Sitagliptin	Januvia®	Inkretinmimetikum
2009	Saxagliptin	Onglyza®	Inkretinmimetikum

Übersicht in: Kojda G. Inkretinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2010;4(1):1-18  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga_fuer_FORTE_PHARM_2010.pdf)

kojda.de

## Arzneistoff

Liraglutid (Victoza®)



## Indikation

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:

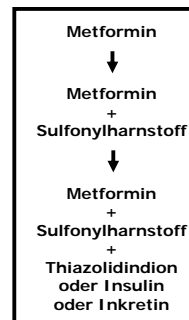
In **Kombination** mit:

– Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff

In **Kombination** mit:

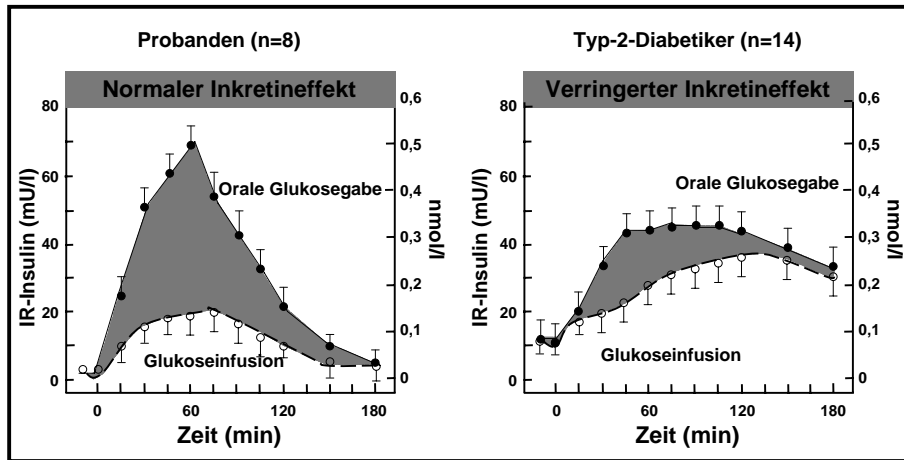
– Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika

**Keine Zulassung für die Monotherapie**



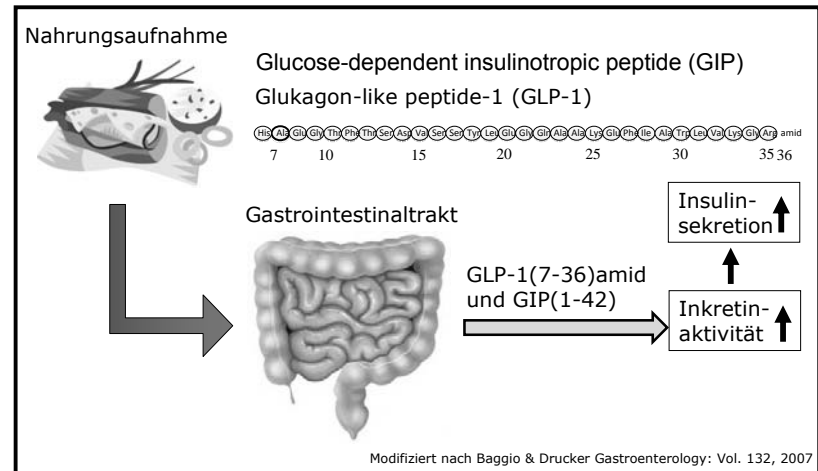
kojda.de

## Inkretine verstärken die Insulinantwort auf Glukose



IR = immunreaktiv, Nach: Nauck M et al. 1986, Vilsbell und Holst, 2004

## Inkretine



Modifiziert nach Baggio & Drucker Gastroenterology: Vol. 132, 2007

## Liraglutid (Victoza®)

### Strukturen Inkretine

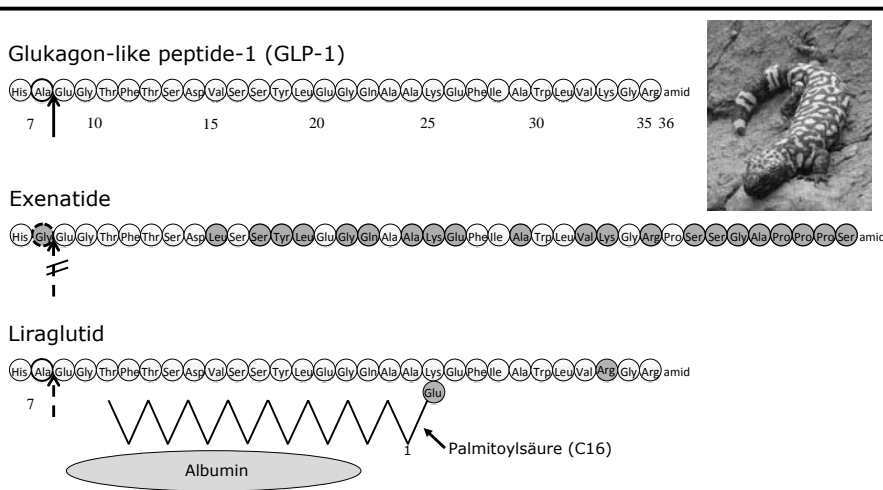
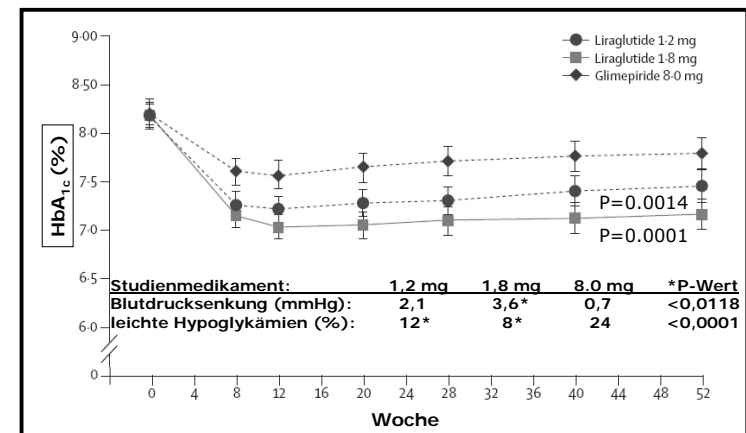


Abb.: Inkretinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2010;4(1):1-18 [http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Inkretinanaloga_fuer_FORTE_PHARM_2010.pdf)

## Liraglutid (Victoza®)

### Klinische Wirksamkeit: Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff (keine zugelassene Indikation)

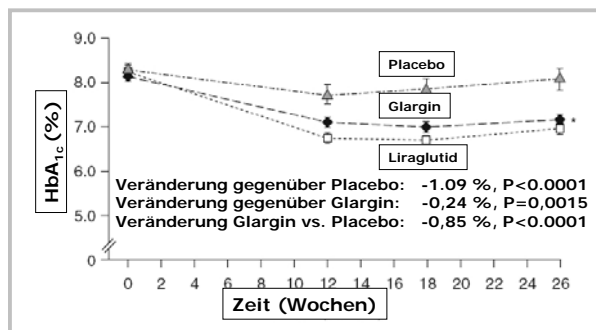


trotz 5-jähriger Erkrankung (HbA1c 8,3 %) hatten nur ein Drittel der Patienten vor der Studie nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät und/oder Bewegung durchgeführt



## Liraglutid (Victoza®)

**Klinische Wirksamkeit bei Metformin (2g) und Glimepirid (4mg):  
Liraglutid 1,8 mg add-on vs. Insulin glargin  
(geringfügig bessere Wirksamkeit)**



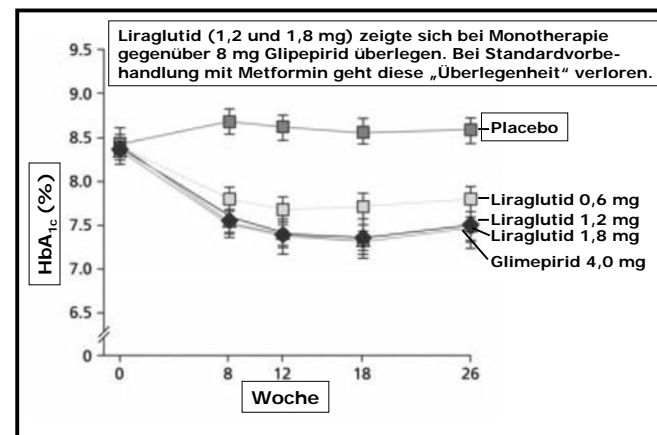
Veränderung gegenüber Placebo: -1.09 %, P<0.0001  
Veränderung gegenüber Glargin: -0.24 %, P=0,0015  
Veränderung Glargin vs. Placebo: -0.85 %, P<0.0001

Studienmedikament:	Liraglutid	Glargin	Placebo	*P-Wert
Blutdruck (mmHg):	-4,0	+0,54*	-1,4	<0,0001
schwere Hypoglykämien (*):	0,06	0	0	keine Angaben
leichte Hypoglykämien (*):	1,2	1,0	1,0	keine Angaben
Symptome (*):	1,0	1,8	0,5	keine Angaben

(\* Ereignisse/Patient/Jahr)

## Liraglutid (Victoza®)

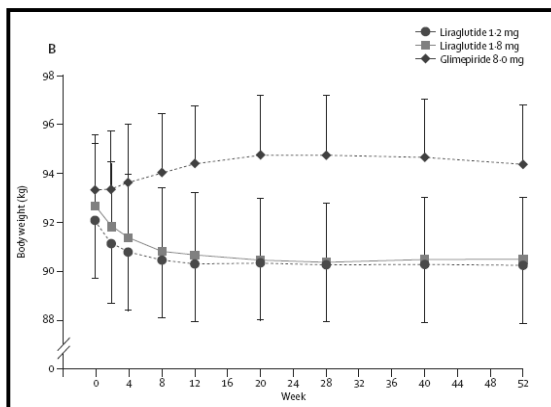
**Klinische Wirksamkeit bei Metformin (2g):  
Liraglutid add-on vs. Glimepirid und Placebo  
(kein Wirksamkeits-Unterschied)**



Liraglutid (1,2 und 1,8 mg) zeigte sich bei Monotherapie gegenüber 8 mg Glimepirid überlegen. Bei Standardvorbehandlung mit Metformin geht diese „Überlegenheit“ verloren.

## Liraglutid (Victoza®)

**Klinische Wirksamkeit:  
Gewichtsveränderung vs. Glimepirid**



Bei einem mittleren Körpergewicht von ca. 93 kg beträgt die Gewichtsabnahme etwa 2,1 kg (2,2 %).

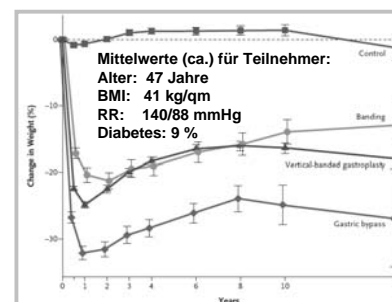
Welche Bedeutung dieser Effekt für die Progredienz des Diabetes oder die Inzidenz von Diabetes-Komplikationen hat, ist fraglich.

**Antidiabetika sind KEINE Antidiabetika („Lifestyle Drugs“), d.h. nicht in erster Linie zu Abnehmen gedacht.**

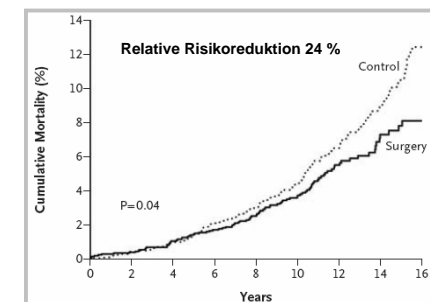
## Liraglutid (Victoza®)

**Klinische Wirksamkeit:  
Bedeutung der Reduktion des Körpergewichts**

Bei einem mittleren Körpergewicht von ca. 120 kg ist eine Gewichtsabnahme um 20-30 % mit einer relativen Reduktion des Mortalitätsrisikos um 24 % verbunden.



Mittelwerte (ca.) für Teilnehmer:  
Alter: 47 Jahre  
BMI: 41 kg/qm  
RR: 140/88 mmHg  
Diabetes: 9 %



Relative Risikoreduktion 24 %

P=0.04

## Nebenwirkungen

(Häufigkeit teilweise abhängig von Begleittherapie)

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung nach Behandlungsgruppe			
	Liraglutid mit Metformin	Liraglutid mit Glimepirid	Liraglutid mit Metformin und Glimepirid	Liraglutid mit Metformin und Rosiglitazon
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Nasopharyngitis		Häufig		Häufig
Bronchitis			Häufig	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig	Häufig
Anorexie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Verminderter Appetit	Häufig			Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	Sehr häufig		Häufig	Häufig
Schwindel	Häufig			

In der Vergleichsstudie von Liraglutid Monotherapie vs. Glimipirid Monotherapie werden Hypoglykämien nicht erwähnt (nur NW > 5%, Garber et al., Lancet 2009).

kojda.de

## Nebenwirkungen

(Häufigkeit teilweise abhängig von Begleittherapie)

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung nach Behandlungsgruppe			
	Liraglutid mit Metformin	Liraglutid mit Glimepirid	Liraglutid mit Metformin und Glimepirid	Liraglutid mit Metformin und Rosiglitazon
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Durchfall	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen	Häufig	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Oberbauchschmerzen			Häufig	
Obstipation		Häufig	Häufig	Häufig
Gastritis	Häufig			
Flatulenz				Häufig
Abdominelles Spannungsgefühl				Häufig
Gastroösophageale Refluxkrankheit				Häufig
Abdominale Beschwerden		Häufig		
Zahnschmerzen			Häufig	
Virale Gastroenteritis				Häufig

Liraglutid löst sehr häufig Übelkeit und Durchfall aus!

kojda.de

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### Vorsichtsmassnahmen

Patienten mit Herzinsuffizienz (insbesondere NYHA III-IV)

Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen und diabetischer Gastroparese  
Pankreatitisrisiko (Patientenaufklärung!!)

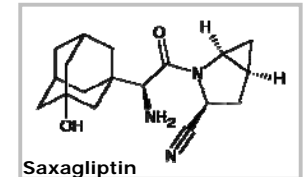
Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung (cave: Struma, Neoplasien)

Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (cave: erhöhtes Hypoglykämierisiko)

kojda.de

### Arzneistoff

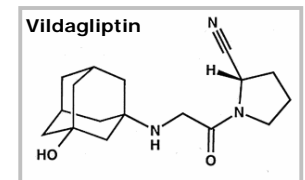
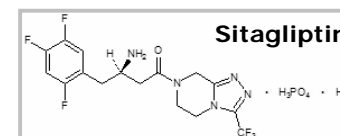
Saxagliptin (Onglyza®)



### Indikation

bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

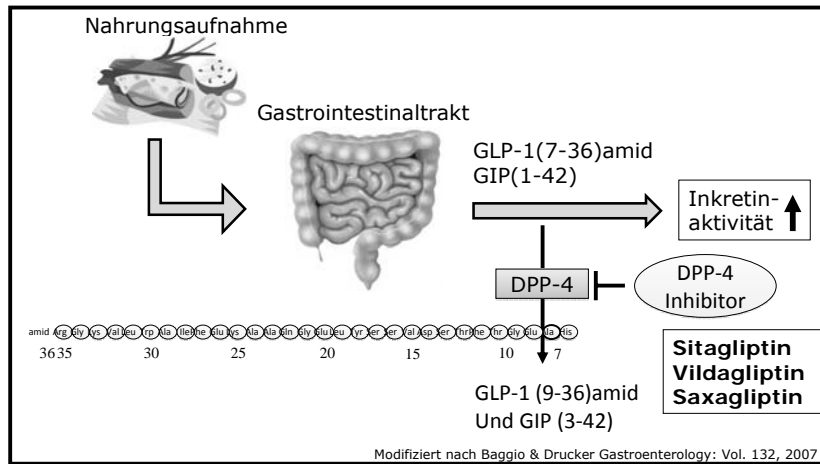
- in **Kombination mit Metformin**, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in **Kombination mit einem Sulfonylharnstoff** bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in **Kombination mit einem Thiazolidindion** bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.



kojda.de

# Gliptine

## Wirkungsmechanismus: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Hemmstoffe



# Saxagliptin (Onglyza®)

## Dosierung, Pharmakokinetik

1 x 5 mg/die p.o. unabhängig von den Mahlzeiten

C<sub>max</sub> nach 2-4 h

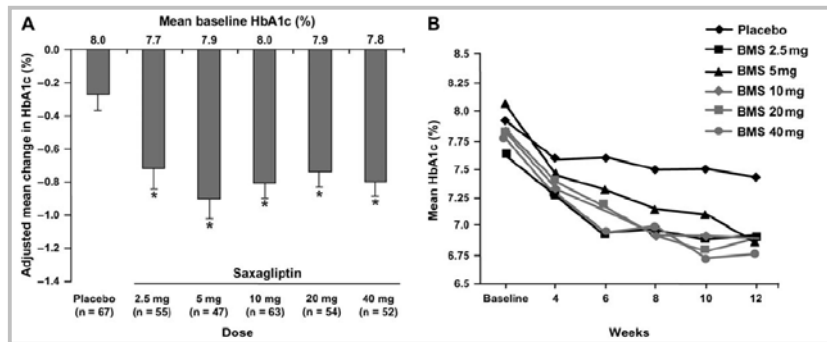
Metabolisierung durch CYP3A4/5 (cave: Interaktionen)  
Bildung eines aktiven Metaboliten

80% renale Elimination, HWZ ca. 12,4 h,

bei leichter Niereninsuffizienz (CL<sub>cr</sub> ≥ 30-50 ml/min) keine Dosisanpassung  
bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht empfohlen

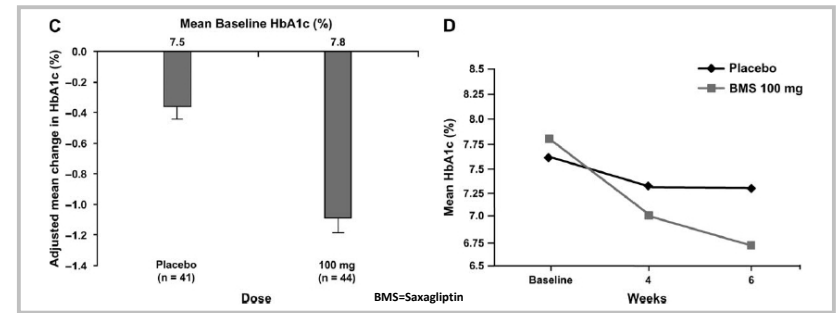
# Saxagliptin (Onglyza®)

## Klinische Wirksamkeit (low-dose cohort)



# Saxagliptin (Onglyza®)

## Klinische Wirksamkeit (high-dose cohort)



## Wirkungen der DPP-IV-Inhibitoren

Akut	Chronisch
Verbesserung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion	neutral bzgl. des Körpergewichts
Wiederherstellung der zweiphasigen Insulinantwort	Verbesserung der Insulinempfindlichkeit
Unterdrückung der erhöhten Glukagonsekretion	

## Nebenwirkungen:

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit				
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime			
	Saxagliptin Mono- therapie	Saxagliptin mit Metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin mit einem Sulfonyl- harnstoff (Gliben- clamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolidin- dion
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Infektion der oberen Atemwege	häufig	häufig	häufig	häufig
Harnwegsinfektion	häufig	häufig	häufig	häufig
Gastroenteritis	häufig	häufig	häufig	häufig
Sinusitis	häufig	häufig	häufig	häufig
Nasopharyngitis		häufig <sup>2</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Hypoglykämie			sehr häufig <sup>3</sup>	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	häufig	häufig	häufig	häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Erbrechen	häufig	häufig	häufig	häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden</b>				
Periphere Ödeme				häufig <sup>4</sup>

Saxagliptin löst sehr häufig Hypoglykämien aus!  
(Sitagliptin: häufig; Vildagliptin: gelegentlich)



Inkretinmimetika (Gliptine) und Inkretinanaloga sind neue Wirkprinzipien, die kürzlich und kurz nacheinander in den Markt eingeführt wurden.

Den wenigen Vorteilen, wie dem neuen Angriffspunkt oder der teilweise geringeren Inzidenz von Hypoglykämien, stehen bislang unzureichend evaluierte Risiken und das Fehlen prognostischer Daten gegenüber.

Wäre dennoch möglich, dass Patienten von diesen neuen Wirkprinzipien im Hinblick auf eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung, d.h. einer weiteren Verminderung von HbA<sub>1c</sub> und Nüchtern-glukose, profitieren könnten?

Im Prinzip ja, aber.....

- ACCORD - ADVANCE - VADT -  
(10.251 Patienten) (11.140 Patienten) (1.191 Patienten)



Es gibt jedoch nicht nur die neuen Antidiabetika, sondern auch 3 neue große klinische Studien, die eine weniger effektive Einstellung des Blutzuckers mit einer Intensivtherapie bei älteren Patienten verglichen haben, die bereits lange an einem Diabetes leiden.

Deren Ergebnisse zeigen, dass es zwar möglich ist durch eine stringente Kombinationstherapie die Blutzuckereinstellung zu verbessern. Dagegen lassen sich durch eine solche Strategie patientenrelevante mikrovaskuläre Endpunkte kaum verbessern, während makrovaskuläre Ereignisse eher zunehmen.

**2x2-faktorielles Design**  
(dargestellt sind die Patientenzahlen pro Gruppe)

Glycaemia trial	Blood pressure trial		Lipid trial		
	SBP<120 mm Hg	SBP<140 mm Hg	Fibrate	Placebo	
HbA <sub>1c</sub> <6.0%	1178	1193	1374	1383	5128
HbA <sub>1c</sub> 7.0-7.9%	1184	1178	1391	1370	5123
	2362	2371	2765	2753	
	4733		5518		10251

**Eine intensive Blutzuckereinstellung über einige Jahre ist möglich aber prognostisch eher nachteilig**

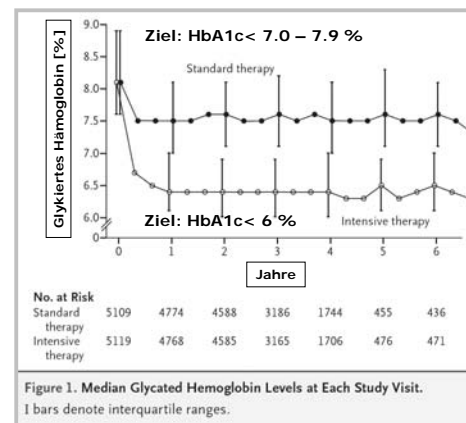


Figure 1. Median Glycated Hemoglobin Levels at Each Study Visit. I bars denote interquartile ranges.

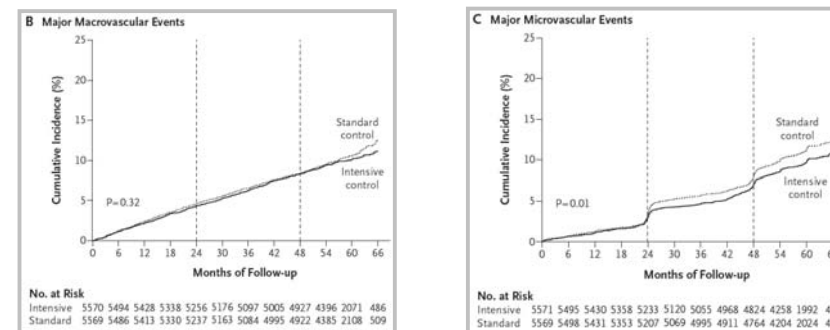
\*Grund für Studienabbruch

**Verordnete Antidiabetika**

Table 2. Prescribed Glucose-Lowering Drugs.\*

Drug Class and Name	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5123)	
	no. of patients (%)	person-years	no. of patients (%)	person-years
<b>Single class</b>				
Metformin	4856 (94.7)	14,444	4452 (86.9)	12,693
Secretagogue†				
Glimepiride	4010 (78.2)	9,142	3465 (67.6)	8,955
Repaglinide	2574 (50.2)	4,447	908 (17.7)	1,293
Thiazolidinedione‡				
Rosiglitazone	4677 (91.2)	12,639	2946 (57.5)	6,563
α-Glucosidase inhibitor§	1191 (23.2)	941	263 (5.1)	200
Incretin¶				
Exenatide	622 (12.1)	415	204 (4.0)	155
Any insulin	3965 (77.3)	11,902	2837 (55.4)	7,842
Any bolus insulin	2834 (55.3)	6,806	1794 (35.0)	4,336

**Eine intensive Blutzuckereinstellung über einige Jahre ist möglich aber prognostisch nicht nützlich**

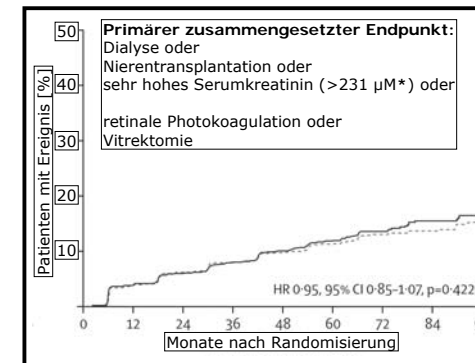


erzielte Werte für HbA<sub>1c</sub>: 6,53 % Intensiv- und 7,3 % Standardgruppe  
kein Effekt auf makrovaskuläre Ereignisse (z.B. Herz- oder Hirninfarkt)  
geringer Effekt auf mikrovaskuläre Ereignisse (vorwiegend Nephropatie)

## Verordnete Antidiabetika

Characteristic	Baseline		End of Follow-up	
	Intensive Control (N = 5571)	Standard Control (N = 5569)	Intensive Control (N = 4828)	Standard Control (N = 4741)
<b>Glucose-lowering drug</b>				
Gliclazide (modified release) — no. (%)	422 (7.6)	443 (8.0)	4209 (90.5)	80 (1.6)
Other sulfonylurea — no. (%)	3578 (64.2)	3513 (63.1)	89 (1.9)	2606 (57.1)
Metformin — no. (%)	3397 (61.0)	3355 (60.2)	3455 (73.8)	3057 (67.0)
Thiazolidinedione — no. (%)	201 (3.6)	206 (3.7)	788 (16.8)	495 (10.9)
Acarbose — no. (%)	512 (9.2)	448 (8.0)	891 (19.1)	576 (12.6)
Glinide — no. (%)	103 (1.8)	84 (1.5)	58 (1.2)	127 (2.8)
Any oral hypoglycemic drug — no. (%)	5084 (91.3)	5045 (90.6)	4525 (93.7)	4001 (84.4)
Insulin — no. (%)	82 (1.5)	77 (1.4)	1953 (40.5)	1142 (24.1)
None — no. (%)	487 (8.7)	524 (9.4)	42 (1.5)	220 (6.4)

## Blutzuckereinstellung und mikrovasculäre Prognose



## Antidiabetische Pharmakotherapie

## Fazit

Eine intensivierete Einstellung des HbA<sub>1c</sub> mit einer Kombination aus mehreren Antidiabetika mit dem Zielwert < 6,5 % ist bei älteren Patienten auch nach langer Dauer des Diabetes möglich.

Diese Strategie zeigt gegenüber der Standardeinstellung (HbA<sub>1c</sub> 7-7,9 %) bei hauptsächlichlicher Verwendung von Metformin, Gliclazid und Insulin eine geringe Rate schwerwiegender Hypoglykämien und eine signifikante Verminderung von Eintritt und Progression einer Nephropathie, während ein Effekt auf andere mikrovasculäre Ereignisse wie Retinopathie und Neuropathie und auf makrovaskuläre Ereignisse ausbleibt (ADVANCE).

Die breite Anwendung neuerer Antidiabetika wie Glitazone (Rosiglitazon), Glinide (Repaglinid) und auch Inkretine (Exenatide) kann die Rate schwerwiegender Hypoglykämien verdreifachen und die Gesamtsterblichkeit um 20 % erhöhen (ACCORD)!

Vor diesem Hintergrund muss dringend vor „HbA<sub>1c</sub>-Kosmetik“ gewarnt werden. Bei neuen Antidiabetika, für welche kein Nachweis eines relevanten Patientenvorteils erbracht wurde (z.B. Verminderung von Mikroangiopathien), sind potentiell schädliche Effekte stärker zu bewerten als mögliche Vorteile, d.h. diese Arzneistoffe sind **Mittel der letzten Wahl**.

**Es ist dringend erforderlich präventive Lebensstilinterventionen wie Gewichtsbegrenzung und Bewegung nachhaltiger zu unterstützen, denn:**

**Diabetes verhindern ist besser als Diabetes behandeln**

## Ende der Veranstaltung

## Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

