

Symposium der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
„Halten Blockbuster, was sie versprechen?“

Verändern neue Antidiabetika die Therapie des Typ 2 Diabetes?

Prof. Dr. med. U. A. Müller

Internist/Endokrinologe

Klinik u. Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Jena

Arzneimittelkommission der Bundesärzteschaft

Declaration of interest*

Ulrich Alfons Müller:

Interessenskonflikte 2014 bis heute:

<http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/O/M/Mueller.html>

Keine persönlichen Honorare oder Beratertätigkeit von/für pharmazeutische Unternehmen

Klinische Studien, Forschungsförderung: Fresenius Medical Care, Roche Diagnostics, Medpace, Hämopharm, Pfizer

Große Auswahl von Medikamenten

Orale Antidiabetika

- **Sulfonylharnstoffe** (Glibenklamid, Glimepirid, Gliquidon)
- **Biguanide** (Metformin)
- **Gliflozine**⁴ (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin, **Sergliflozin**)
- **Disaccharidase-Inhibitoren** (Acarbose)
- **Gliptine**³ (Sitagliptin, Saxagliptin, Alogliptin, Vildagliptin, Linagliptin)
- **Glinide**¹ (Repaglinid, Nateglinid)
- **Glitazone**² (Pioglitazon*, ~~†Rosiglitazon**~~)
- **Glitazare** (Alaglitazar)

¹Meglitinide, ²Thiazolidindione, ³Inkretinverstärker, Dipeptidylpeptidase 4-Hemmer (DPP4), GLP1-Enhancer, ⁴SGLT2-Hemmer

*nicht für GKV seit 4/2011, ** in Europa vom Markt 10/2010

Orale Antidiabetika

Setzen Insulin frei:

- Sulfonylharnstoffe (Glibenklamid)
- Glinide* (Repaglinid)
- Inkretinmimetika (Sitagliptin)

Verbessern die Insulinwirkung:

- Biguanide (Metformin)
- Glitazone* (Pioglitazon)

Hemmen die Kohlenhydratverdauung:

- Disaccharidase-Hemmer (Acarbose)

Hemmen Appetit, Glukagonsekretion:

- Inkretinmimetika (Sitagliptin)

Steigern Glukoseausscheidung über die Niere:

- SGLT2-Hemmer (Empagliflozin)

*nicht mehr erstattungsfähig seit 2011

Dipeptidylpeptidase 4 Hemmer

- Vildagliptin (Galvus[®] von Novartis)
- Sitagliptin (Januvia[®] von MSD)
- Saxagliptin (Onglyza[®] Bristol-Myers Squibb)
- Linagliptin (Trajenta[®] Boehringer Ingelheim)
- Alogliptin (Vipidia[®] EU, Nesina[®] US, Takeda)
- Denagliptin (Redona[®] GlaxoSmith Kline)
- Dutogliptin (Phenomix Corporation)
- Gemigliptin (LG Life Sciences, Korea)

In Deutschland
2014 vom Markt

In Deutschland
2013 vom Markt

SGLT2-Hemmer

Dapagliflozin* (*Forxiga®*, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca)

Empagliflozin (*Jardiance®*, Boehringer Ingelheim)

Canagliflozin** (*INVOKANA®* Janssen-Cilag)

In Deutschland
2014 vom Markt

Sergliflozin (*GlaxoSmithKline*)

Remogliflozin (*Kissei Pharmaceutical, Japan*)

*Zulassung ab November 2012; **Zulassung 2014, vom Markt 2014;

Parenterale Antidiabetika

- Insulin s.c. (Pen, Pumpe): Typ 1+2
- GLP-1-Agonisten (Pen): Typ 2
- Amylin-Analoga (Pramlintide): Typ 2

GLP-1 Agonisten



- Byetta® (Exenatide) Lilly: 2 mal täglich
- Bydurion® (Exenatide-LAR) Lilly: 1 mal Woche
- Victoza® (Liraglutid) Novo-Nordisk: 1 mal täglich
- Xultophy® (Liraglutid+ Degludec) 1 mal täglich
- Lyxumia® (Lixisenatide) Sanofi: 1 mal täglich
- †Taspoglutide, Roche: 1 mal wöchentlich
- Eperzan® (Albiglutide) GlaxoSmithKline: 1 mal wöchentlich
- Trulicity® (Dulaglutide) Lilly: 1 mal Woche
- Semaglutide Novo-Nordisk: 1 mal Woche

Deutschland
1.8.2016 vom Markt

Deutschland
2014 vom Markt

Nutzen von neuen Arzneimitteln

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen ³)	
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	2666,03 - 3494,15 € + 33,24 - 99,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	378,99 - 757,97 € + 33,24 - 99,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist:	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Einmalnadeln ¹	83,22 €

Nutzen von neuen Arzneimitteln

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen ³)	
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	2666,03 - 3494,15 € + 33,24 - 99,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	378,99 - 757,97 € + 33,24 - 99,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Einmalnadeln ¹	83,22 €

Xultophy+ Metformin vs. Metformin+Humaninsulin

Jahrestherapiekosten + 2700 €

Nutzen der Glukosesenkung

Nutzen Glukosesenkung Diabetes Typ 2

Startseite > Hausarztwissen ko... > Nutzen einer HbA_{1C}-Zielwert-ori...

22. April 2017

Nutzen einer HbA_{1C}-Zielwert-orientierten Diabetes-Typ-2-Therapie

Eine gute Stoffwechseleinstellung kann das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Diabeteskomplikationen und Folgeschäden deutlich verringern.¹ Welche Senkung des HbA_{1C}-Wertes idealerweise angestrebt werden sollte, muss dabei für jeden Patienten individuell abgewogen werden.² Erfahren Sie hier, welche Patientengruppen besonders von einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie profitieren und welche Zielwerte Sie mit Ihren Patienten vereinbaren können.

www.januvia.de
www.janumet.de



Herzlich Willkommen im Infocenter



Kontakt

Gebührenfreie Service-Nummer
24 Stunden täglich
☎ Tel.: 0800 / 673673673

Web: www.msd.de

Haben Sie Fragen? Hier geht es zum
[Kontaktformular](#)

Informationen für Fachkreise

▶ www.atozet.de



Nutzen Glukosesenkung Diabetes Typ 2



Eine gute Einstellung der Blutzuckerwerte bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes infolge einer intensivierten Therapie geht mit weniger Folgeschäden einher, wie bereits die UKPD-Studie gezeigt hat. Verglichen mit einer konventionellen Behandlung ging ein solches Vorgehen mit einer substantiellen Risikosenkung für mikrovaskuläre Komplikationen einher. Weitere Analysen dieses Patientenkollektivs ergaben in einer Subanalyse für jeden Prozentpunkt, den der HbA_{1c} gesenkt werden konnten, eine Risikosenkung um:

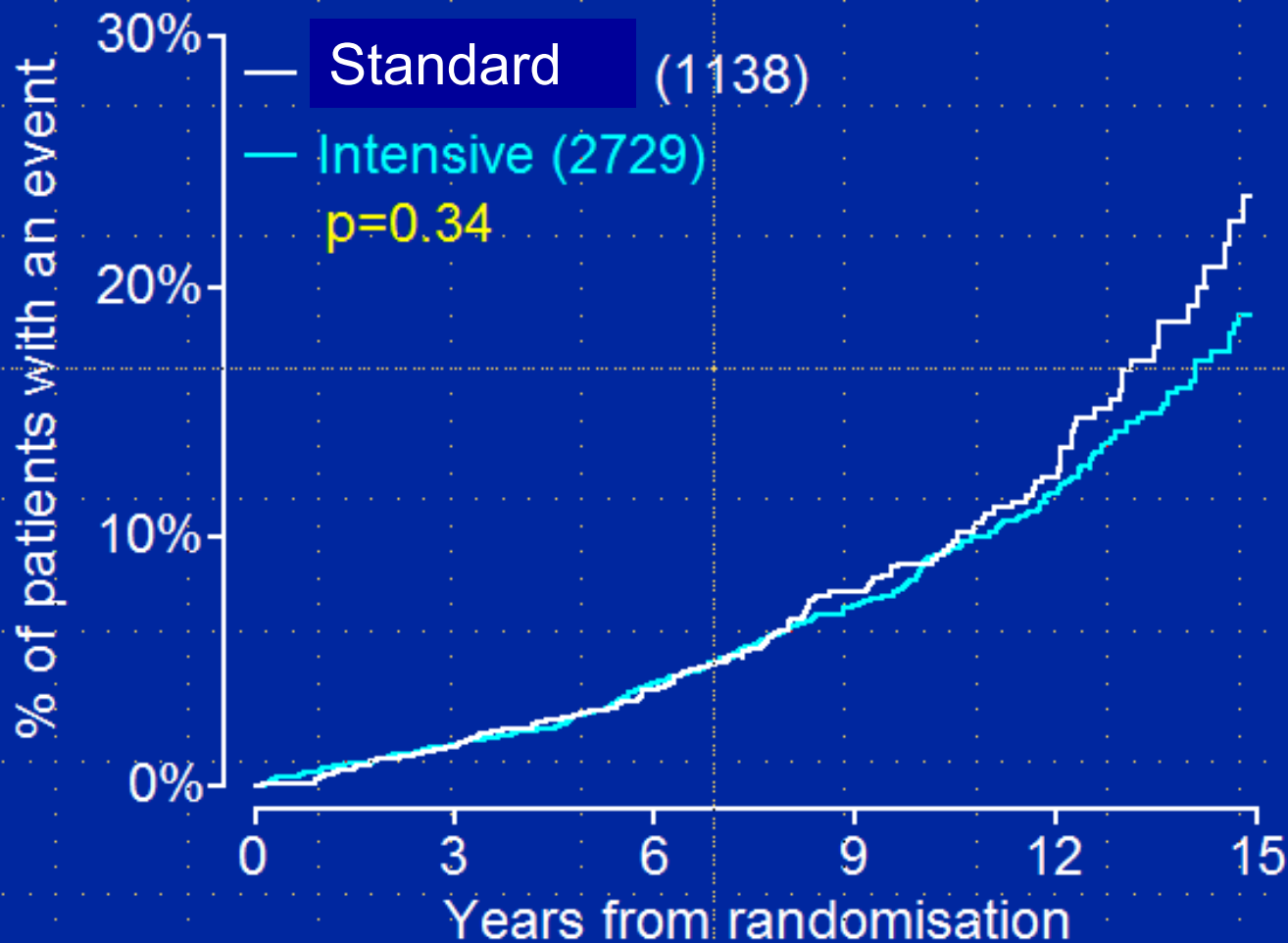
- 21 % für alle Diabetes-bezogenen Endpunkte ($p < 0,0001$)
- 21 % bei Tod im Zusammenhang mit Diabetes ($p < 0,0001$)
- 14 % bei nicht letalem Myokard-Infarkt ($p < 0,0001$)
- 37 % bei Mikrovaskulären Komplikationen ($p < 0,0001$).¹



Nutzen Glukosesenkung Diabetes Typ 2

Diabetes Related Deaths (cumulative)

414 of 3867 patients (11%)



ukpds

Nutzen Glukosesenkung Diabetes Typ 2



Eine gute Einstellung der Blutzuckerwerte bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes infolge einer intensivierten Therapie geht mit weniger Folgeschäden einher, wie bereits die UKPD-Studie gezeigt hat. Verglichen mit einer konventionellen Behandlung ging ein solches Vorgehen mit einer substantiellen Risikosenkung für mikrovaskuläre Komplikationen einher. Weitere Analysen dieses Patientenkollektivs ergaben eine Subanalyse für jeden Prozentpunkt, den der HbA_{1c} gesenkt werden konnte, eine Risikosenkung um:

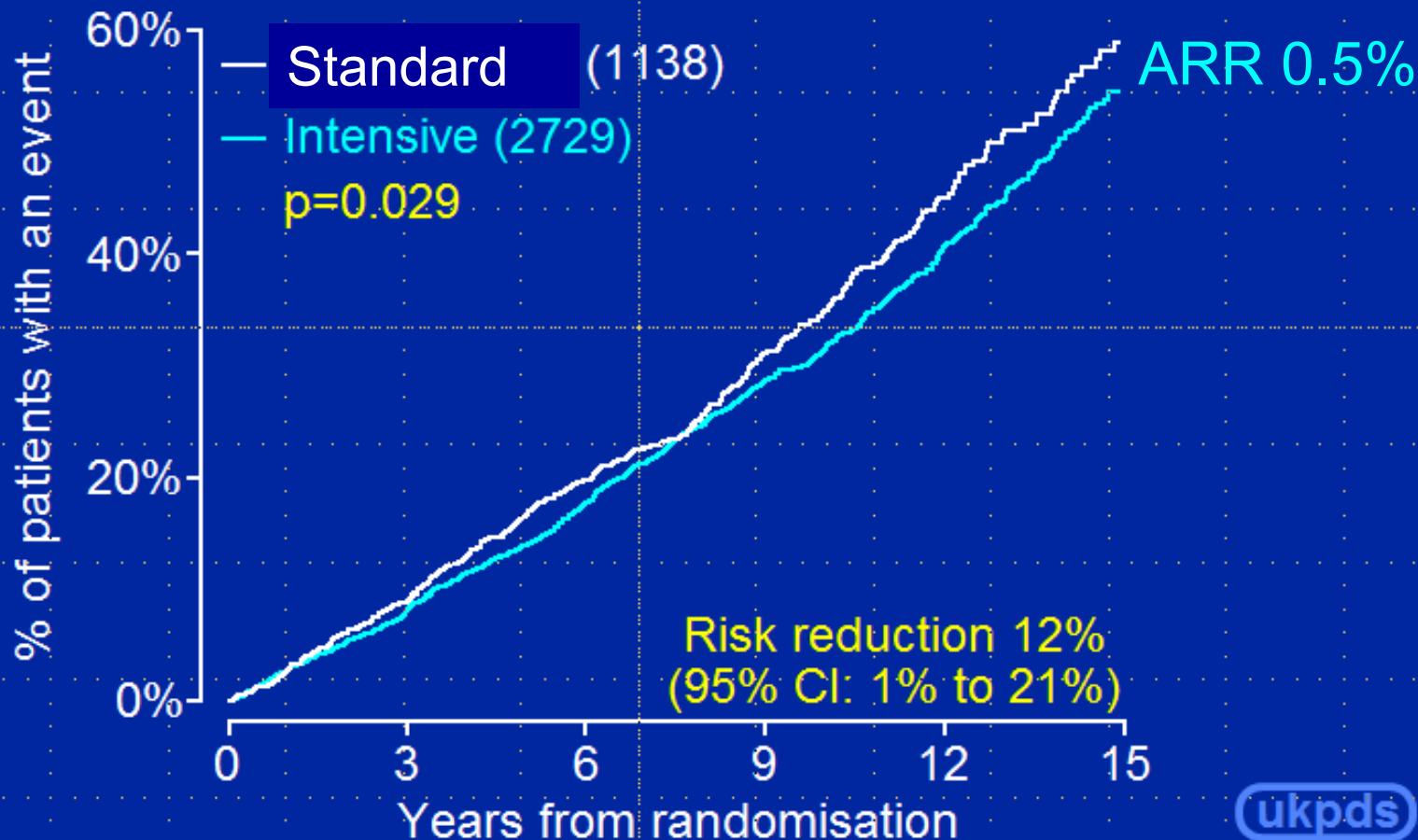
- 21 % für alle Diabetes-bezogenen Endpunkte ($p < 0,0001$)
- 21 % bei Tod im Zusammenhang mit Diabetes ($p < 0,0001$)
- 14 % bei nicht letalem Myokard-Infarkt ($p < 0,0001$)
- 37 % bei Mikrovaskulären Komplikationen ($p < 0,0001$).¹

**Relative
Risikoreduktion
nicht aus RCT
sondern aus
epidemiologischer
Analyse**

Nutzen Glukosesenkung Diabetes Typ 2

Any Diabetes Related Endpoint (cumulative)

1401 of 3867 patients (36%)



Was bedeutet Risikoreduktion

Eine relative Risikoreduktion von 50% bedeutet
Komplikationen bei einem statt bei zwei Patienten!

Einer statt zwei von ...

10

100

1000

10.000

Was bedeutet Risikoreduktion

Eine relative Risikoreduktion von 50% bedeutet Komplikationen bei einem statt bei zwei Patienten!

Einer statt zwei von ...	Relative Risikoreduktion
10	50%
100	50%
1000	50%
10.000	50%

**Relative Risikoreduktion:
Keine Hilfe für
Beurteilung der
Bedeutung des
Effektes**

Was bedeutet Risikoreduktion

Eine relative Risikoreduktion von 50% bedeutet Komplikationen bei einem statt bei zwei Patienten!

Einer statt zwei von ...	Relative Risikoreduktion	Absolute Risikoreduktion
10	50%	10%
100		1%
1000		0.1%

Absolute Risikoreduktion: Hilfe bei Beurteilung der Bedeutung des Effektes

In welcher Zeit tritt dieser Effekt ein?

Wie krank waren die Patienten?

In welchem Land wurden die Patienten behandelt?

Was bedeutet Risikoreduktion

Eine relative Risikoreduktion von 50% bedeutet Komplikationen bei einem statt bei zwei Patienten!

Einer statt zwei von ...	Relative Risikoreduktion	Absolute Risikoreduktion
10	50%	10%
100		1%
1000		0.1%

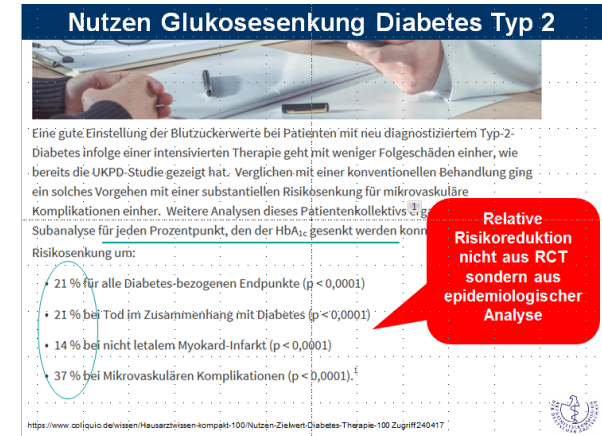
Absolute Risikoreduktion: Hilfe bei Beurteilung der Bedeutung des Effektes

Im Folgenden sprechen wir nur über die absolute Risikoreduktion

Nutzen Glukosesenkung Diabetes Typ 2

Absolute und relative Risikoreduktion auf 100 Patientenjahre in der UKPDS.

10 Jahre intensive Glucosesenkung mit Glibenclamid o. Insulin: HbA_{1c} 7.0 vs 7.9%



- any diabetes-related endpoints* **ARR 0.51%**, RRR 12%, $p=0.029$.
- microvascular endpoints **ARR 0.28%**, RRR 25%; $p=0.001$
- myocardial infarction **ARR 0.3%**, RRR 16%, $p=0.052$

Falsch hohe Erwartungen durch Darstellung relativer Risikoreduktion

*erstmaliges Auftreten von irgendeiner der folgenden Komplikationen: Tod durch Diabetes; nicht tödlicher Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Angina pectoris; nicht tödlicher Schlaganfall, Amputation; Nierenversagen; Photokoagulation der Netzhaut oder Glaskörperblutung, Katarakt Operation oder Blindheit in einem Auge.

UKPDS 33, Lancet 1998

Übertherapie

Original Investigation | LESS IS MORE

Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults With Tight Glycemic Control

Kasia J. Lipska, MD, MHS; Jonathan S. Ross, MD; Yinghui Miao, MPH; Nilay D. Shah, PhD; Sei J. Lee, MD, MAS; Michael A. Jenkinson, MD

IMPORTANCE In older adults with diabetes, the harms of intensive glycemic control are not well understood.

OBJECTIVES To examine the prevalence of intensive glycemic control in older adults with diabetes and to evaluate the association between intensive glycemic control and health status and to evaluate the association between intensive glycemic control and health status.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS We analyzed data from older adults (≥ 65 years) with diabetes from the National Health and Nutrition Survey (NHANES) from 2001 through 2010 who had a hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) measurement. All analyses incorporated complex survey design to produce nationally representative estimates.

61.5% (3.8 million) had an HbA_{1c} level of less than 7%; 54.9% treated with either insulin or sulfonylureas




Su
jan



ORIGINAL ARTICLE

Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study

Nicolle Müller¹  · Kamlesh Khunti² · Oliver K...
John J. Nolan⁶ · Guy EHM Rutten⁷ · Marin...
Johannes Roth¹ · Guillaume Charpentier⁹

56% mögliche
Übertherapie bei
über 65 Jährigen,
44.7% Insulin o. SH

Table 2 Percentage of patients in HbA_{1c} categories (mmol/mol/%)

Age (years)		HbA _{1c} categories									All patients	
		≤42 mmol/mol ≤6%	42 ≤ 48 mmol/mol 6 ≤ 6.5%	48 ≤ 53 mmol/mol 6.5 ≤ 7%	53 ≤ 58 mmol/mol 7 ≤ 7.5%	58 ≤ 64 mmol/mol 7.5 ≤ 8%	64 ≤ 70 mmol/mol 8 ≤ 8.5%	70 ≤ 76 mmol/mol 8.5 ≤ 9%	76 ≤ 80 mmol/mol 9 ≤ 9.5%	80 ≤ 86 mmol/mol 9.5 ≤ 10%		>86 mmol/mol >10%
<65	% (n)	14.3 (434)	20.0 (604)	21.2 (640)	14.6 (443)	10.5 (318)	6.4 (193)	4.3 (131)	2.6 (79)	1.7 (51)	4.4 (133)	100 (3092)
≥65	% (n)	13.2 (579)	22.1 (969)	23.3 (1018)	16.7 (729)	10.2 (445)	5.9 (259)	3.6 (156)	2.0 (88)	1.1 (49)	1.9 (84)	100 (4376)
All	% (n)	13.7 (1013)	21.3 (1578)	22.4 (1660)	15.8 (1174)	10.3 (765)	6.1 (453)	3.9 (287)	2.3 (168)	1.3 (100)	2.9 (218)	100 (7416)



Nutzen der Glukosesenkung: klassische Studien und neue Antidiabetika

Intensive Glukosekontrolle eTyp 2

ARR	Kumamoto Insulin
n	110
Duration (y)	8,5
Follow up(y)	6
HbA1c intensiv(%)	7,1
HbA1c standard(%)	9,4
Micro- vascular	24,6%*
Macro- vascular	-
Tod	-

Intensive Glukosekontrolle eTyp 2

ARR	Kumamoto Insulin	UKPDS 33 Insulin/Gliben- clamid
n	110	3867
Duration (y)	8,5	0
Follow up(y)	6	11,1
HbA1c intensiv(%)	7,1	7,1
HbA1c standard(%)	9,4	7,9
Micro- vascular	24,6%*	2,4%*
Macro- vascular	-	3%
Tod	-	0,8%

Intensive Glukosekontrolle eTyp 2

ARR	Kumamoto Insulin	UKPDS 33 Insulin/Gliben- clamid	UKPDS 34 Metformin
n	110	3867	753
Duration (y)	8,5	0	0
Follow up(y)	6	11,1	10,7
HbA1c intensiv(%)	7,1	7,1	7,4
HbA1c standard(%)	9,4	7,9	8
Micro- vascular	24,6%*	2,4%*	2%*
Macro- vascular	-	3%	10,3%*
Tod	-	0,8%	7%*

Intensive Glukosekontrolle eTyp 2

ARR	Kumamoto Insulin	UKPDS 33 Insulin/Gliben- clamid	UKPDS 34 Metformin	VADT
n	110	3867	753	1791
Duration (y)	8,5	0	0	11.5
Follow up(y)	6	11,1	10,7	5,6
HbA1c intensiv(%)	7,1	7,1	7,4	6,9
HbA1c standard(%)	9,4	7,9	8	8,4
Micro- vascular	24,6%*	2,4%*	2%*	6,7%
Macro- vascular	-	3%	10,3%*	4%
Tod	-	0,8%	7%*	-0,9%

**Negative
Risikoreduktion
= Zunahme des
Risikos!**

Intensive Glukosekontrolle Typ 2

ARR	Kumamoto Insulin	UKPDS 33 Insulin/Gliben clamid	UKPDS 34 Metformin	VADT	ACCORD*
n	110	3867	753	1791	10251
Duration (y)	8,5	0	0	11.5	10
Follow up(y)	6	11,1	10,7	5,6	5
HbA1c intensiv(%)	7,1	7,1	7,4	6,9	6,4
HbA1c standard(%)	9,4	7,9	8	8,4	7,5
Micro- vascular	24,6%*	2,4%*	2%*	6,7%	0,6%
Macro- vascular	-	3%	10,3%*	4%	0,3%
Tod	-	0,8%	7%*	-0,9%	-1%*

*mit kardiovaskulärer Erkrankung;

Intensive Glukosekontrolle eTyp 2

ARR	Kumamoto Insulin	UKPDS 33 Insulin/Gliben clamid	UKPDS 34 Metformin	VADT	ACCORD*	ADVANCE*
n	110	3867	753	1791	10251	11140
Duration (y)	8,5	0	0	11,5	10	7,9
Follow up(y)	6	11,1	10,7	5,6	5	5
HbA1c intensiv(%)	7,1	7,1	7,4	6,9	6,4	6,5
HbA1c standard(%)	9,4	7,9	8	8,4	7,5	7,3
Micro- vascular	24,6%*	2,4%*	2%*	6,7%	0,6%	1,5%*
Macro- vascular	-	3%	10,3%*	4%	0,3%	0,6%
Tod	-	0,8%	7%*	-0,9%	-1%*	0,7%

*mit kardiovaskulärer Erkrankung;



Intensive Glukosekontrolle eTyp 2

ARR	Kumamoto Insulin	UKPDS 33 Insulin/Gliben clamid	UKPDS 34 Metformin	VADT	ACCORD*	ADVANCE*
n	110	3867	753	1791	10251	11140
Duration (y)	8,5	0	0	11.5	10	7,9
Follow up(y)	6	11,1	10,7	5,6	5	5
HbA1c intensiv(%)	7,1	7,1	7,4	6,9	6,4	6,5

Hoher HbA1c: Senkung = großer Nutzen
Nicht alle Substanzen sind gleich

Micro-vascular	24,6%*	2,4%*	2%*	6,7%	0,6%	1,5%*
Macro-vascular	-	3%	10,3%*	4%	0,3%	0,6%
Tod	-	0,8%	7%*	-0,9%	-1%*	0,7%

*mit kardiovaskulärer Erkrankung;



Das Glitazone – Problem

Diabetologia (2006) 49: 1–6
DOI 10.1007/s00125-005-0074-6

EDITORIAL

Edwin A. M. Gale

Troglitazone: the lesson that nobody learned?

Published online: 16 December 2005
© Springer-Verlag 2005

Morlocks and Eloi

H. G. Wells once wrote a story about a man who travelled in time to a future world. There he encountered members of a beautiful race called the Eloi, who lived carefree lives of sylvan innocence on the surface of the planet, and tried hard to ignore the existence of the Morlocks, an ugly race that lived out of sight under the ground and preyed upon the Eloi for food and slaves. It would of course be too extreme to suggest that this might be taken as a parable of the relationship between the medical profession and the

troglitazone (marketed as Rezulin), then a novel drug in development, and suggested that its actions in reducing insulin resistance might prove of value in the prevention of type 2 diabetes [6]. Jerrold Olefsky, the senior author, had his name on a US patent for the use of thiazolidinediones in diabetes prevention [7] and was soon to have his name on another [8]. He went on to chair the panel that in 1995 approved the use of troglitazone in the NIDDK trial in which Audrey LaRue Jones would participate, but abstained from the final vote endorsing its use. Richard Eastman, the well-respected director of the NIDDK Division of Diabetes, also consulted for Warner-Lambert. He received US

Das Glitazone – Problem

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

- n=15560 Patienten mit Rosiglitazon, n=12283 Patienten
- Rosiglitazon: kein Benefit hinsichtlich Protektion makro- oder mikrovaskulärer Ereignisse
- Rosiglitazon signifikante Assoziation mit Herzinfarkt (OR 1,43; p=0,03) und beinahe signifikant mit Gesamtsterblichkeit (OR 1,64; p=0,06)

Jedes neue Antidiabetikum muß auf kardiovaskuläre Sicherheit geprüft werden

Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013
Drug	Saxagliptin
n	16492
Duration (y)	10.3
Follow up(y)	2.1
HbA1c intensiv(%)	7.5
HbA1c standard(%)	7.8
Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.
Macro-vascular	-0.1
Tod	-0.5

**Negative
Risikoreduktion
= Zunahme des
Risikos!**

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronarsyndrom; #57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both

Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013	Examine** 2013
Drug	Saxagliptin	Alogliptin
n	16492	5380
Duration (y)	10.3	7.2
Follow up(y)	2.1	1.5
HbA1c intensiv(%)	7.5	7.7
HbA1c standard(%)	7.8	8.1
Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.	k.A.
Macro-vascular	-0.1	0.5
Tod	-0.5	-0.8

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronarsyndrom; #57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both

Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013	Examine** 2013	Tecos* 2015
Drug	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin
n	16492	5380	14671
Duration (y)	10.3	7.2	11.6
Follow up(y)	2.1	1.5	3
HbA1c intensiv(%)	7.5	7.7	7.2
HbA1c standard(%)	7.8	8.1	7.5
Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.	k.A.	-0.6 RD
Macro-vascular	-0.1	0.5	0
Tod	-0.5	-0.8	-0.2

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronarsyndrom; #57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both

Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013	Examine** 2013	Tecos* 2015	Elixa** 2015
Drug	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Lixisenatid
n	16492	5380	14671	6068§
Duration (y)	10.3	7.2	11.6	9.3
Follow up(y)	2.1	1.5	3	2.1
HbA1c intensiv(%)	7.5	7.7	7.2	(7.3)
HbA1c standard(%)	7.8	8.1	7.5	(7.6)
Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.	k.A.	-0.6 RD	k.A.
Macro-vascular	-0.1	0.5	0	-0.2
Tod	-0.5	-0.8	-0.2	0.4

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronarsyndrom; #57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both

Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013	Examine** 2013	Tecos* 2015	Elixa** 2015	Empareg* 2015
Drug	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Lixisenatid	Empagliflocin
n	16492	5380	14671	6068§	7020
Duration (y)	10.3	7.2	11.6	9.3	k.A.#
Follow up(y)	2.1	1.5	3	2.1	3.1
HbA1c intensiv(%)	7.5	7.7	7.2	(7.3)	7.81
HbA1c standard(%)	7.8	8.1	7.5	(7.6)	8.16
Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.	k.A.	-0.6 RD	k.A.	k.A.
Macro-vascular	-0.1	0.5	0	-0.2	1.6
Tod	-0.5	-0.8	-0.2	0.4	2.6

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronoarsyndrom; #57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both

Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013	Examine** 2013	Tecos* 2015	Elixa** 2015	Empareg* 2015	Leader* 2016
Drug	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Lixisenatid	Empagliflocin	Liraglutide
n	16492	5380	14671	6068 [§]	7020	9340
Duration (y)	10.3	7.2	11.6	9.3	k.A. [#]	12.8
Follow up(y)	2.1	1.5	3	2.1	3.1	3.8
HbA1c intensiv(%)	7.5	7.7	7.2	(7.3)	7.81	(7.4)
HbA1c standard(%)	7.8	8.1	7.5	(7.6)	8.16	(8.0)
Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.	k.A.	-0.6 RD	k.A.	k.A.	-0.3 RD/ 1.5 MIA
Macro-vascular	-0.1	0.5	0	-0.2	1.6	1.4
Tod	-0.5	-0.8	-0.2	0.4	2.6	1.4

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronarsyndrom; [#]57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both

Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013	Examine** 2013	Tecos* 2015	Elixa** 2015	Empareg* 2015	Leader* 2016	Sustain-6* 2016
Drug	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Lixisenatid	Empagliflocin	Liraglutide	Semaglutide
n	16492	5380	14671	6068 [§]	7020	9340	3297
Duration (y)	10.3	7.2	11.6	9.3	k.A. [#]	12.8	13.9
Follow up(y)	2.1	1.5	3	2.1	3.1	3.8	2
HbA1c intensiv(%)	7.5	7.7	7.2	(7.3)	7.81	(7.4)	7,4
HbA1c standard(%)	7.8	8.1	7.5	(7.6)	8.16	(8.0)	8,3
Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.	k.A.	-0.6 RD	k.A.	k.A.	-0.3 RD/ 1.5 NP	-1.2 RD/ 2.3 NP
Macro-vascular	-0.1	0.5	0	-0.2	1.6	1.4	2.3
Tod	-0.5	-0.8	-0.2	0.4	2.6	1.4	-0.2

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronoarsyndrom; #57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both



Intensive Glukosekontrolle Diabetes Typ 2

ARR	Savor-Timi* 2013	Examine** 2013	Tecos* 2015	Elixa** 2015	Empareg* 2015	Leader* 2016	Sustain-6* 2016
Drug	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Lixisenatid	Empagliflocin	Liraglutide	Semaglutide
n	16492	5380	14671	6068 [§]	7020	9340	3297
Duration (y)	10.3	7.2	11.6	9.3	k.A. [#]	12.8	13.9
Follow up(y)	2.1	1.5	3	2.1	3.1	3.8	2

Kardiovaskuläre Sicherheitsstudien:
kränkere Patienten, längere Diabetesdauer, kürzeres Follow up,
geringere HbA1c-Senkung

Micro-vascular	1.8 MIA RD k.A.	k.A.	-0.6 RD	k.A.	k.A.	-0.3 RD/ 1.5 NP	-1.2 RD/ 2.3 NP
Macro-vascular	-0.1	0.5	0	-0.2	1.6	1.4	2.3
Tod	-0.5	-0.8	-0.2	0.4	2.6	1.4	-0.2

*mit kardiovaskulärer Erkrankung; **akutes Koronarsyndrom; [#]57%>10J

*83% had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both

Hypoglykämie

Mehr Nutzen = weniger Schaden

Hypoglykämie

Nauck M (2007) Diabetes Obes Metab: 1172 patients, 52 weeks

- Sitagliptin + Metformin: 4.9%
- Glipizide + Metformin: 32%

Nauck M (2011) Diabetes Care: 814 patients, 52 weeks

- Dapagliflozin + Metformin 3.5
- Glipizid + Metformin 40.8%

Gallwitz B (2012) Lancet 2012: 1552 patients, 104 weeks

- Linagliptin + Metformin 7%
- Glimepirid + Metformin 36%

Hypoglykämie

Nauck M (2007) Diabetes Obes Metab: 1172 patients, 52 weeks

- Sitagliptin + Metformin: 4.9% **0.09 /pat/y**
- Glipizide + Metformin: 32% **1.1 /pat/y**

Nauck M (2011) Diabetes Care: 814 patients, 52 weeks

- Dapagliflozin + Metformin 3.5% **0.03 /pat/y**
- Glipizid + Metformin 40.8% **0.4 /pat/y**

Gallwitz B (2012) Lancet 2012: 1552 patients, 104 weeks

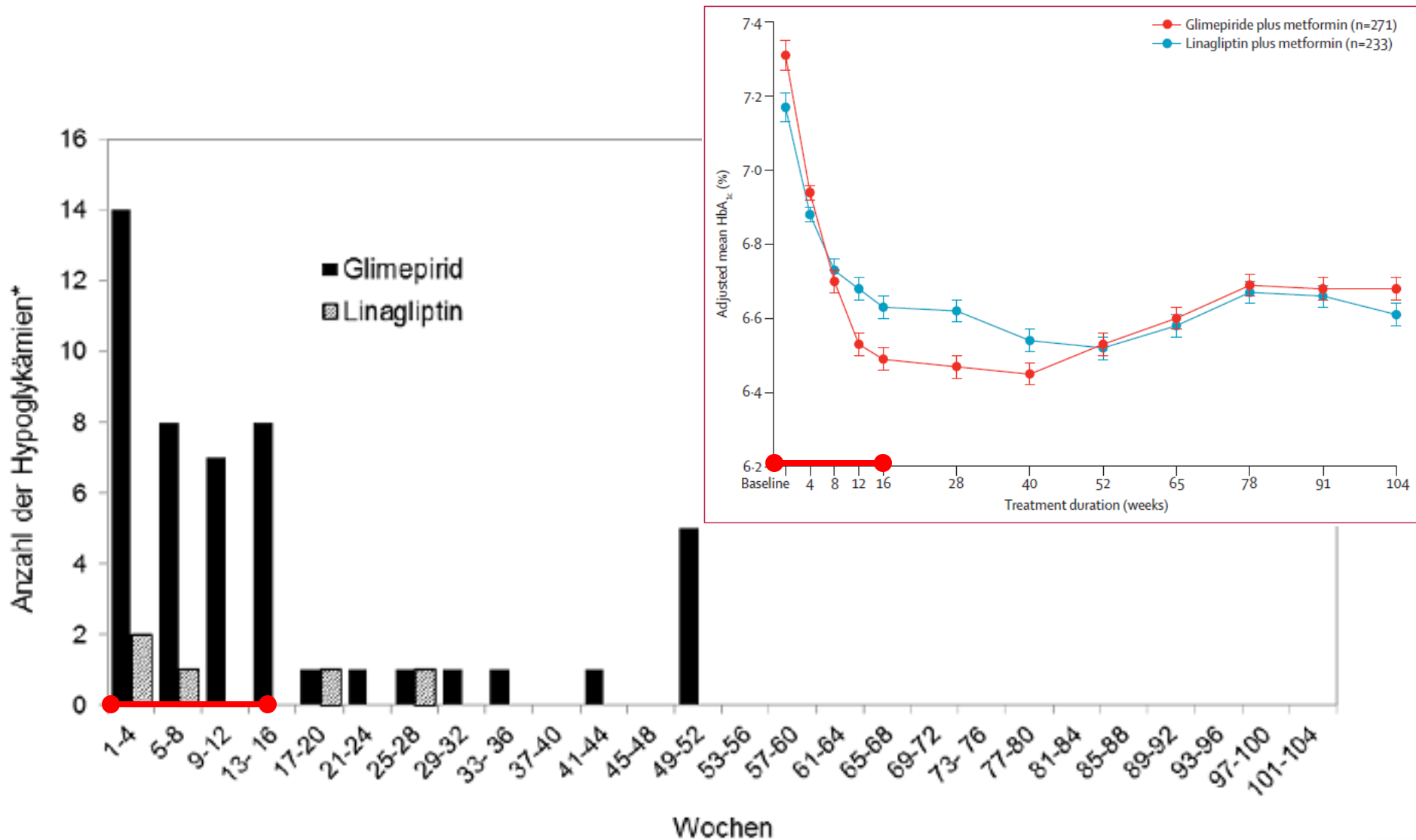
- Linagliptin + Metformin 7% **0.025 /pat/y**
- Glimepirid + Metformin 36% **0.5 /pat/y**

Nicht schwere Unterzuckerungen Thüringer Hausarztpraxen 2012:

Metformin OAD 0.04; insulinotrope OAD 0.8

Hypoglykämien in der Titrationsphase des Glimepirid

(aus der IQWiG Dossierbewertung Linagliptin)



Anzahl klassifizierter Hypoglykämien im Verlauf der Studie 1218.20

schwere Hypoglykämien Typ 2 Diabetes

AOK data extrapolated to the German population:
6.6 million in 2006 and 7.9 million in 2011

Medication	2006 (n=28.892)	2011 (n=33.741)	p-Value (2006 vs. 2011)
Sulfonylureas	10.9	7.3	<0.001
Metformin + Sulfonylureas	12.7	9.3	<0.001
Human mixed insulin	19.7	14	<0.001
Human short and long acting insulin	11.3	10.3	<0.001

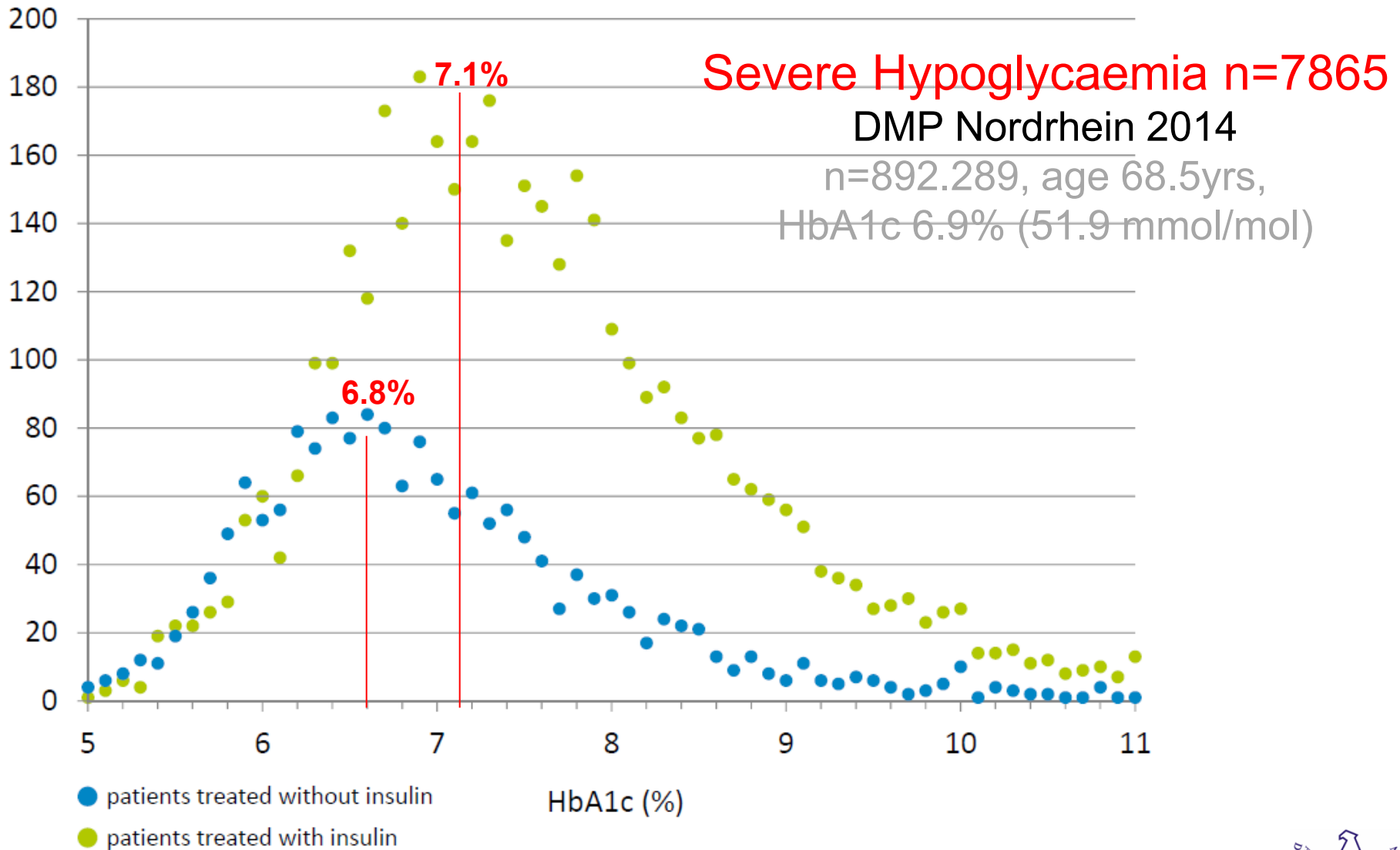
schwere Hypoglykämien Typ 2 Diabetes

AOK data extrapolated to the German population:
6.6 million in 2006 and 7.9 million in 2011

Medication	2006 (n=28.892)	2011 (n=33.741)	p-Value (2006 vs. 2011)
Sulfonylureas	10.9	7.3	<0.001
Metformin + Sulfonylureas	12.7	9.3	<0.001
Human mixed insulin	19.7	14	<0.001
Human short and long acting insulin	11.3	10.3	<0.001
Short and long acting insulin analogues	5.4	8.1	<0.001

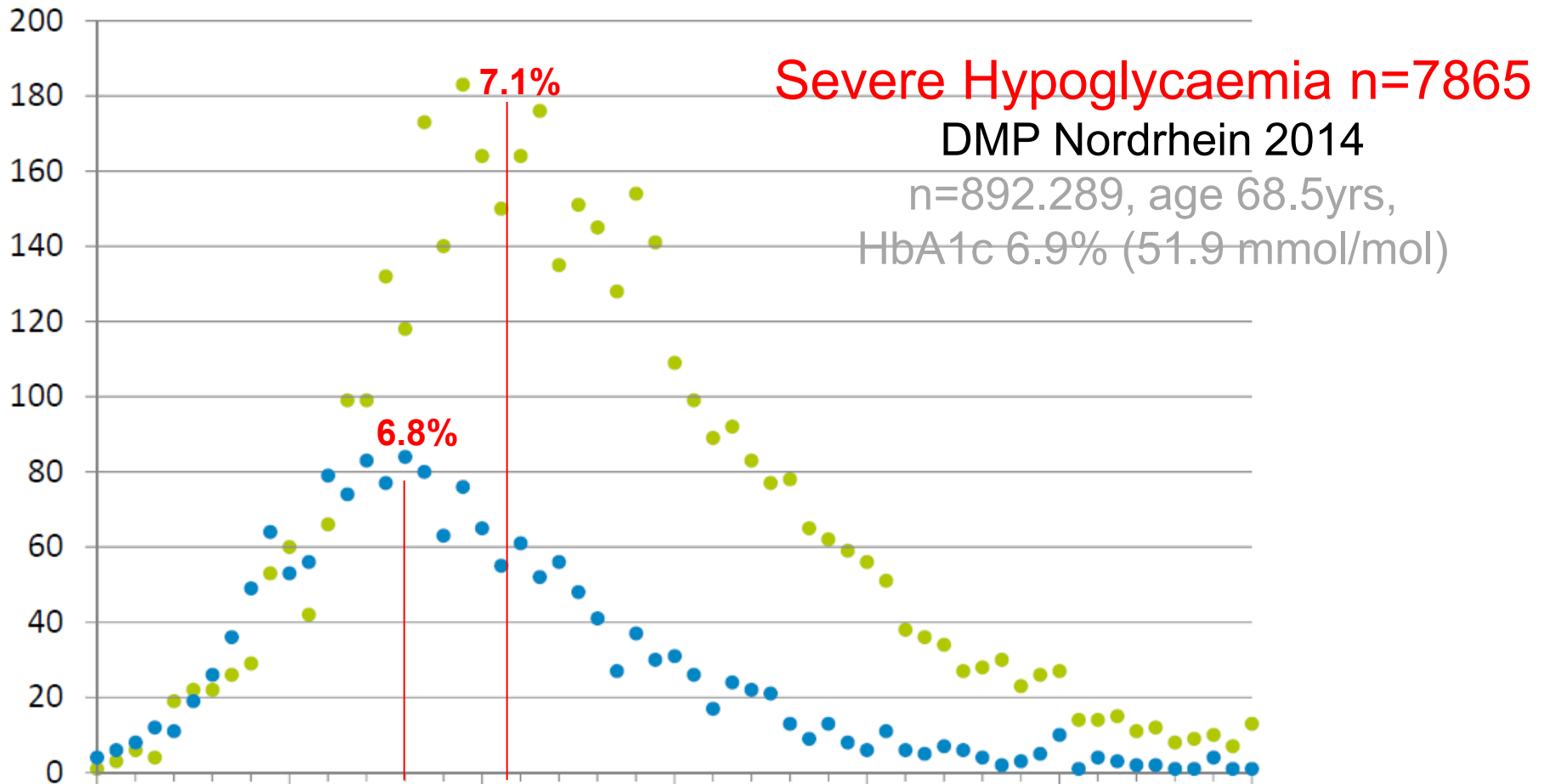
schwere Hypoglykämien Typ 2 Diabetes

Number of patients with severe hypoglycaemia 2014



schwere Hypoglykämien Typ 2 Diabetes

Number of patients with severe hypoglycaemia 2014



**Reduktion schwerer Hypoglykämien:
Therapieziele überprüfen!**

Vermeidung von schweren Hypoglykämien durch Sulfonylharnstoffe und Insulin

Wenn:

 **HbA1c $\leq 7\%$ oder**

 **Harnzucker postprandial immer negativ oder**

 **Blutglukose postprandial immer < 10 mmol/l 180mg/dl**

**Dosis reduzieren oder
Auslaßversuch!!**

Von der wissenschaftlichen Studie zur täglichen Praxis

Schwierige Therapie Diabetes Typ 2

66 Jahre

Diabetes mellitus Typ 2 seit 24 J

RR 131/64

BMI 33,3 kg/m²

2006-2012:

Fünf Ärzte

1x teilstationär

1 x stationäre Reha

Schwierige Therapie Diabetes Typ 2

- **2x Levemir/Metformin (bis 09/2006)**
keine Anpassung möglich, BZ-Anstieg tagsüber
- **2x Actraphane 30/Metformin (09/2006 – 08/2007)**
starke Gewichtszunahme (+ 16 kg)
- **2x Byetta/Metformin/Glibenclamid (08/2007 – 02/2009)**
Gewicht -17 kg → Pat. isst deutlich weniger, HbA1c-Anstieg (2009)
- **2x Actraphane 30/Metformin (02/2009 – 01/2010)**
Gewichtszunahme +25 kg → Pat. isst viel Obst, bewegt sich nicht
Metformin abgesetzt wegen Niereninsuffizienz (09/2009)
- **Victoza/Glibenclamid (01/2010 – 03/2010)**
Gewichtsabnahme (- 5 kg) → Pat. hält strenge Diät (kein Obst, Kuchen, ...)
HbA1c-Anstieg → Insulin dazu
- **Victoza/Glibenclamid/Protaphane (03/2010 – 02/2011)**
Gewichtsabnahme 3 kg; Victoza+Insulin nicht zugelassen; HbA1c-Anstieg

Schwierige Therapie Diabetes Typ 2

- Protaphane/Glibenclamid (02/2011 – 03/2011)

„Übergangslösung“ 03/2011 Tagesklinik

- 2x Actraphane 30 (03/2011 – 11/2011)

Pat. hält Ernährungsempfehlungen ein, → Gewichtsabnahme 8 kg, Reha-Klinik

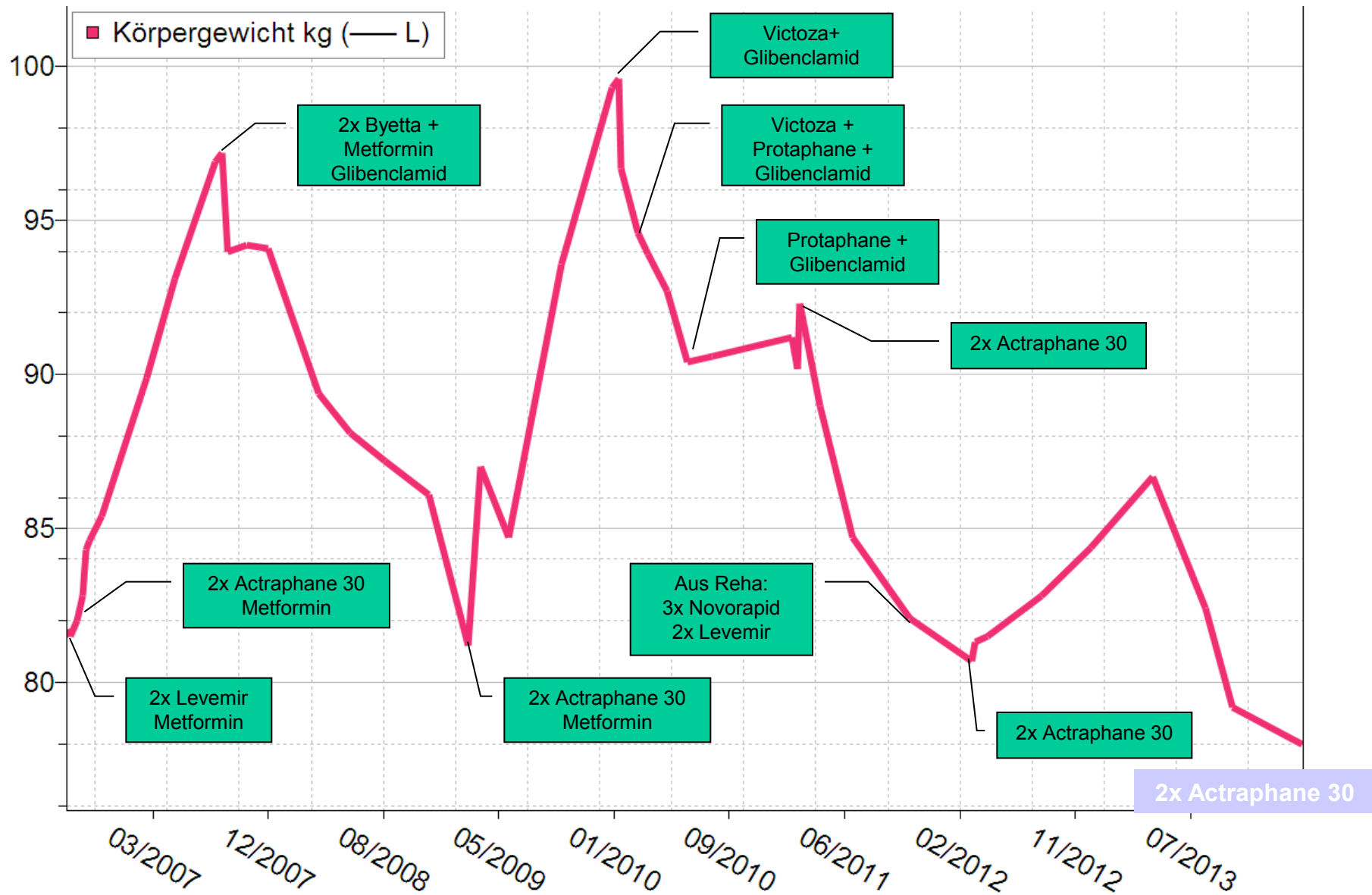
- 3x Novorapid/2x Levemir (11/2011 – 03/2012)

häufig mittags Unterzuckerungen, Insulin Selbstanpassungen nicht nachvollziehbar

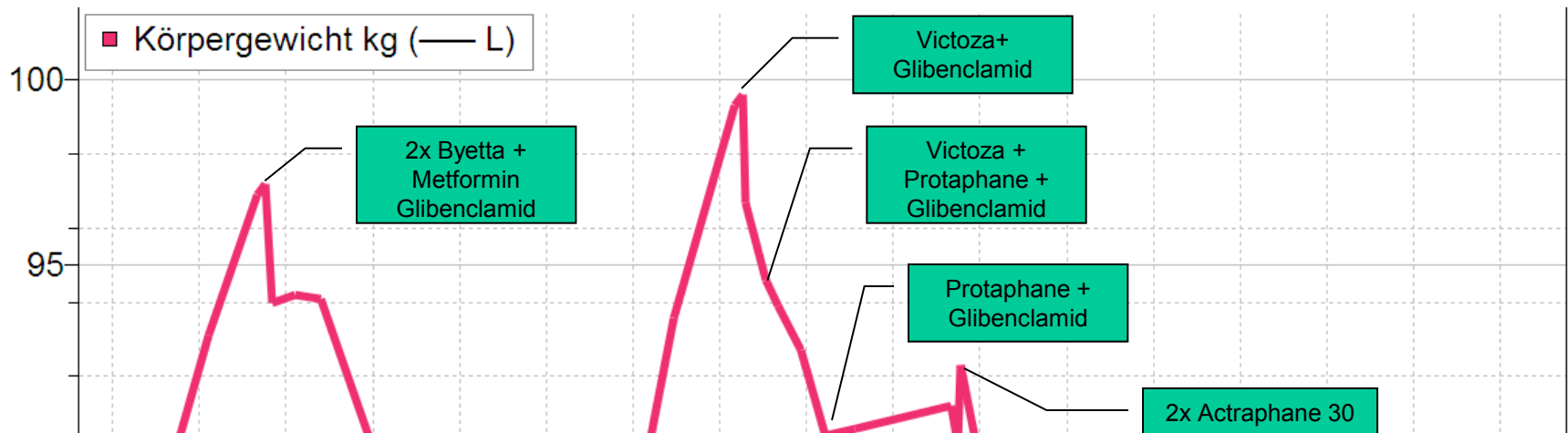
- 2x Actraphane (seit 03/2012)

Pat. hält sich an KE-Gerüst, HbA1c- und Gewichtsabnahme

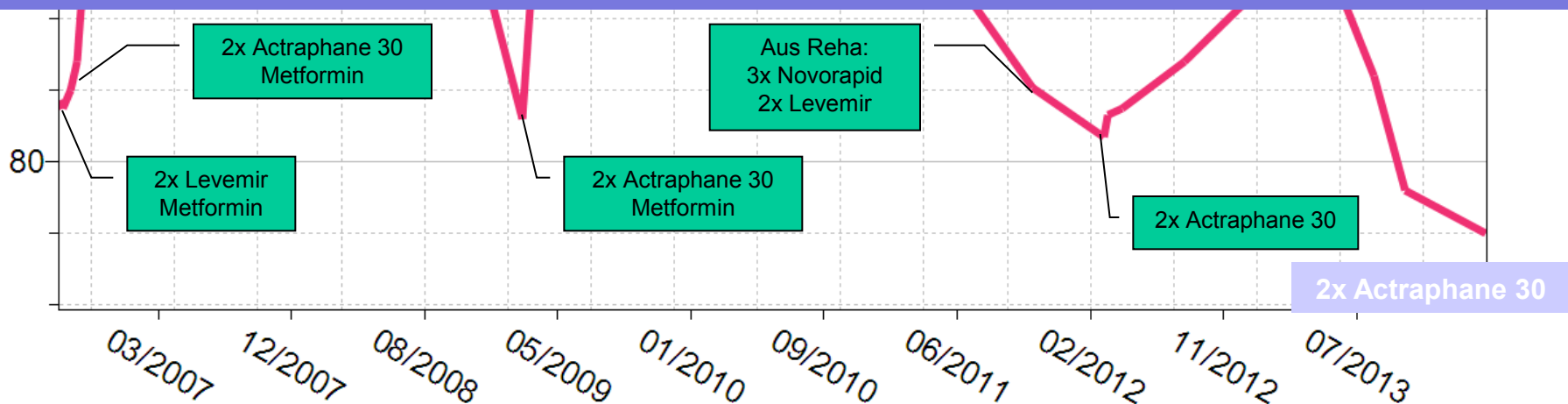
Schwierige Therapie Diabetes Typ 2



Schwierige Therapie Diabetes Typ 2



Das Problem war nicht das Finden des richtigen Medikamentes, sondern der ausgeprägte Obst & Kuchen-Verzehr, der bei den Ernährungsanamnesen nie als Mahlzeit angegeben wurde.



Therapie Diabetes Typ 2

Werden neue Antidiabetika die Therapie des Typ 2 Diabetes verändern:

- Die Medikamente werden von Ärzten verordnet werden
- Es ist unbekannt, ob mikroangiopathische Folgeerkrankungen vermindert werden
- Einige Patientengruppen (akutes Koronarsyndrom) können einen Nutzen haben
- Die Kosten werden steigen
- Vermeidung von Hypoglykämien weniger durch Wechsel des Medikamentes, sondern Deeskalation der Glukosesenkung
- Ernährung spielt eine große Rolle (Patientenschulung!!)
- Häufige ambulante Beratungen durch das Schulungsteam
- Gute Blutdrucktherapie und Statine

Gemeinsam über die Therapie entscheiden:

Klare Informationen über

Folgen der Krankheit

Nutzen der Therapie

BMJ Open Informed shared decision-making programme on the prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes: a randomised controlled trial

Susanne Buhse,¹ Ingrid Mühlhauser,¹ Tabitha Heller,² Nadine Kuniss,² Ulrich Alfons Müller,² Jürgen Kasper,³ Thomas Lehmann,⁴ Matthias Lenz¹

To cite: Buhse S, Mühlhauser I, Heller T, *et al.* Informed shared decision-making programme on the prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015;**5**:e009116. doi:10.1136/bmjopen-2015-009116

ABSTRACT

Objective: To evaluate an informed shared decision-making programme (ISDM-P) for people with type 2 diabetes under high fidelity conditions.

Design: Randomised, single-blinded trial with sham control|intervention and follow-up of 6 months.

Setting: Single-centre diabetes clinic providing care according to the national disease management programme in Germany.

Strengths and limitations of this study

- Current teaching programmes for people with type 2 diabetes usually do not provide numerical and comparative risk information. The informed shared decision-making programme (ISDM-P) is innovative in that it includes risk information and initiates shared decision-making as recommended in recent guidelines.

UKPDS 33/34

Einschlusskriterien: neu diagnostizierter DM2; Alter 25-65J.

Ausschlusskriterien: ; aktuelle Angina oder Herzinsuffizienz, mehr als 1 großes vaskuläres Ereignis, erhöhte Kreatininausscheidung, MI im letzten Jahr, maligne Hypertonie

Kumamoto

Einschlusskriterien: DM2 mit Mischinsulin, keine zw. nur leichte diabet. Folgeerkrankungen, <70Jahre, sonst gesund

Ausschlusskriterien: keine beschrieben

VADT

Einschlusskriterien: DM2 Alter ≥ 40 J.; HbA1c $\geq 7,5\%$ mit OAD oder Insulin

Ausschlusskriterien: schwere makrovaskuläre Erkrankungen, Stroke; MI, Revaskularisation in den letzten 6 Mo.

ACCORD

Einschlusskriterien: DM2; HbA1c $\geq 7,5\%$; Alter 40-79J. mit CVD oder 55-79J.+ Risikofaktoren für CVD

Ausschlusskriterien: schwere Hypoglykämie; BMI $> 45\text{kg/m}^2$

ADVANCE

Einschlusskriterien: DM2; Alter ≥ 55 J., major makrovaskular oder mikrovasular Erkrankung oder einen Risikofaktor für vaskuläre Erkrankung

Ausschlusskriterien: Kontraindikation gegen Studienmedikation

EMPA-REG

Einschlusskriterien: DM2; manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; GFR \geq 30

Ausschlusskriterien: nicht im Detail beschrieben

LEADER

Einschlusskriterien: DM2; HbA1c \geq 7,0%; Alter \geq 50J. mit wenigstens 1 CVD oder Alter \geq 60J. mit kardiovaskulärem Risikofaktor

Ausschlusskriterien: DM1; Einnahme von GLP1, DPP-4, Pramlintide, schnell wirksames Insulin, akutes koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten 14 Tagen

SUSTAIN

Einschlusskriterien: DM2; HbA1c \geq 7,0%; Alter \geq 50J. mit wenigstens 1 CVD, Herzinsuffizienz oder KDOQI Stadium \geq 3 oder Alter \geq 60J. mit kardiovaskulärem Risikofaktor

Ausschlusskriterien: Einnahme von DPP-4 in den letzten 30 Tagen, GLP-1, schnell wirksames Insulin in den letzten 90 Tagen, akutes koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten 90 Tagen

SAVOR-TIMI

Einschlusskriterien: DM2; HbA1c 6,5-12%; Alter \geq 40J. mit CVD oder Alter \geq 55(m)/60(w)J. multiple Risikofaktoren für vaskuläre Erkrankung

Ausschlusskriterien: Einnahme von GLP-1 in letzten 6 Mo.; ESRD; Kreatinin \geq 6mg/dl

EXAMINE

Einschlusskriterien: DM2 mit Antihyperglykämika (außer GLP-1 und DPP-4), akutes Koronarsyndrom 15-90d vor Randomisation, HbA1c 6,5-11%
Ausschlusskriterien: DM1, instabile kardiale Erkrankungen, schwere unkontrollierte Hypertonie, Dialyse

TECOS

Einschlusskriterien: DM2 mit CVD; Alter \geq 50J.; HbA1c 6,5-8% mit 1-2 OAD oder Insulin
Ausschlusskriterien: Einnahme von DPP-4; GLP-1; Glitazone (außer Pioglitazon) in den letzten 3 Mo., schwere Hypoglykämie in letzten 12 Mo.; GFR $<$ 30

ELIXA

Einschlusskriterien: DM2 mit akutem Koronarereignis in den letzten 180 Tagen; HbA1c 5,5-11%
Ausschlusskriterien: perkutane Koronarintervention in den letzten 15 Tagen; Stent in den letzten 90 Tagen; GFR $<$ 30