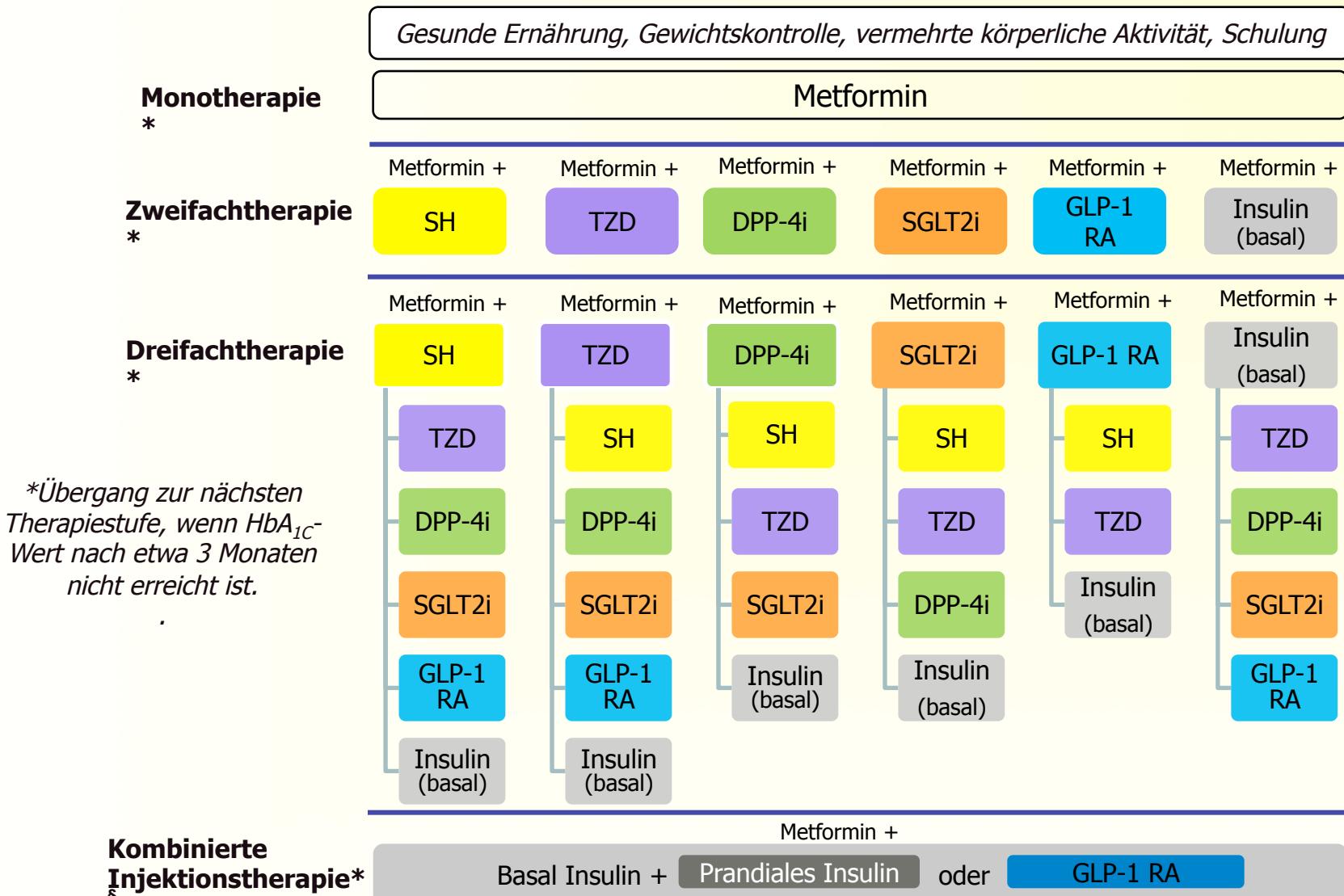




# **Diabetes mellitus Typ 2 Wirrwarr der Therapeutika**

Dr. med. Robert Thomann

# 2015 ADA/EASD Therapieempfehlungen Typ-2-Diabetes



Dulaglutide wurde nicht untersucht in Kombination mit Basalinsulin. § Bei Patienten, die nicht auf kombinierte Injektionstherapie ansprechen, evtl. zusätzliche TZD oder SGLT2i.

ADA = American Diabetes Association; DPP-4i = Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitor; EASD = European Association for the Study of Diabetes; GLP-1 = glucagon-like peptide 1;  $HbA_{1c}$  = glykosyliertes Hämoglobin; o. = oder; RA = Rezeptoragonist; SU = Sulfonylharnstoff; TZD = Thiazolidinedione.

# Blutzuckerkontrolle – HbA1c-Senkung

Wirkstoff	Hba1c-Senkung als Monotherapie
<b>Insulin</b>	<b>1.5-3.5 %</b>
Sulfonylh'stoff (Diamicron®)	1.5 %
Biguanid (Glucophage®)	1.5 %
Glitazone (Actos®)	0.5-1.4 %
Glinide (Novonorm®)	1.0-1.5 %
GLP-1-Analoga (Victoza®)	0.8-1.6 %
DPP-IV Inhibitoren (Januvia®)	0.5-0.9 %
SGLT-2 (Forxiga®)	0.8%
<b>Lifestyle</b>	<b>1-2 %</b>

Beta-cell Erholung und Antwort bei PG > 5.6 mmol/l gestört  
(Diabetologia (2004) 47:1157–1166); (Diabetologia (2003) 46[Suppl1]:M2–M8)

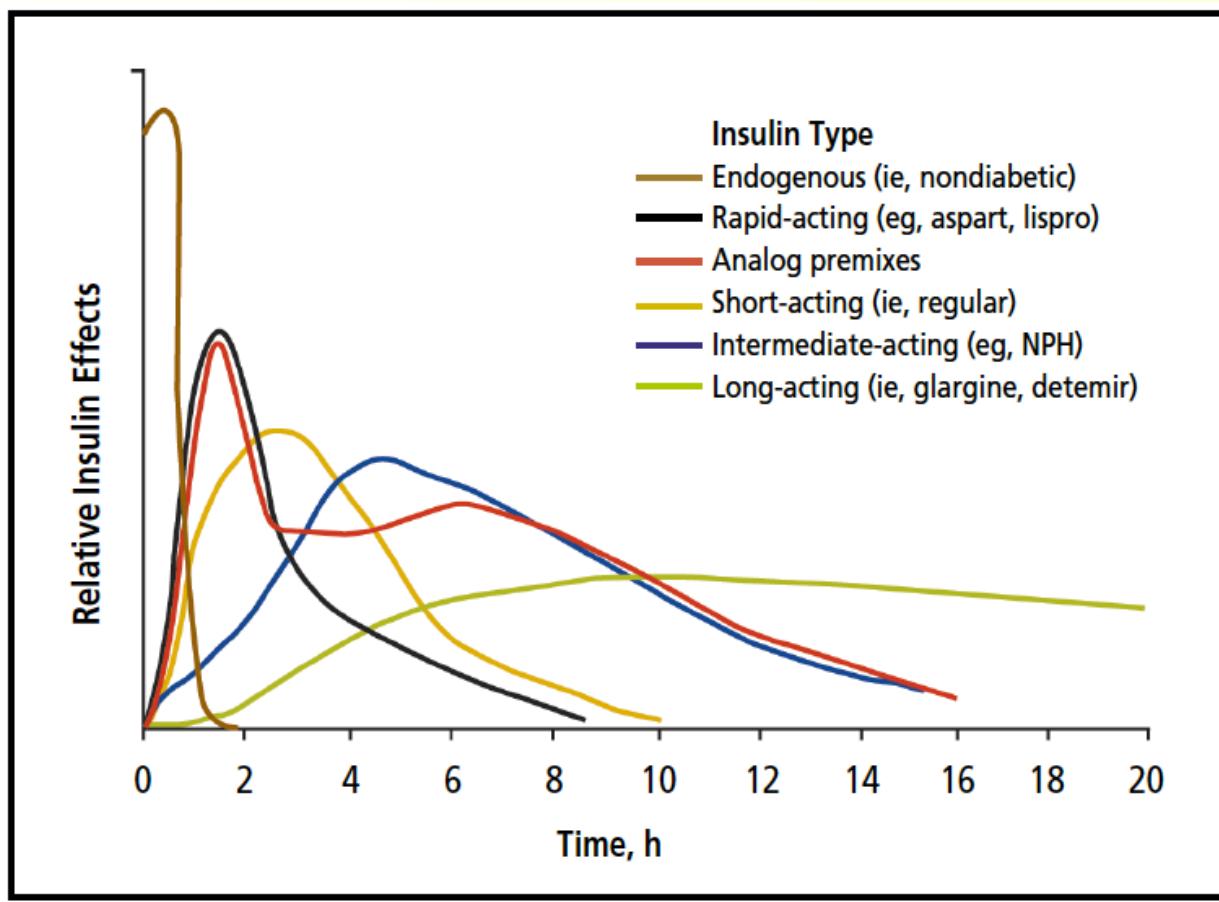
# Insuline

<b>Art</b>	<b>Formulierung</b>	<b>Zulassung</b>	<b>SS</b>	<b>Preis für Pen</b>
<i>Schweine-Insuline</i>	alle	1999	ja	71.50
Humaninsuline	Actrapid	1985	Ja	39.75
	Insulatard	(1946) 1986	ja	65.60
	Mixtard	1986	ja	65.05
Analog	Novorapid	(1993) 1999	ja	77.95
	Humalog	(1994) 1995	Daten	74.85
	Apidra	2005	Daten	80.35
	Levemir	(1997) 2003	ja	105.8
	Lantus	(1997) 2002	Daten	105.8
	Tresiba	2013	?	130.05
	Ryzodeg	2014	?	111.05
	Novomix	2000	Daten	79.25
	Humalog Mix	1998	Daten	75.40

# Was steht uns zur Verfügung

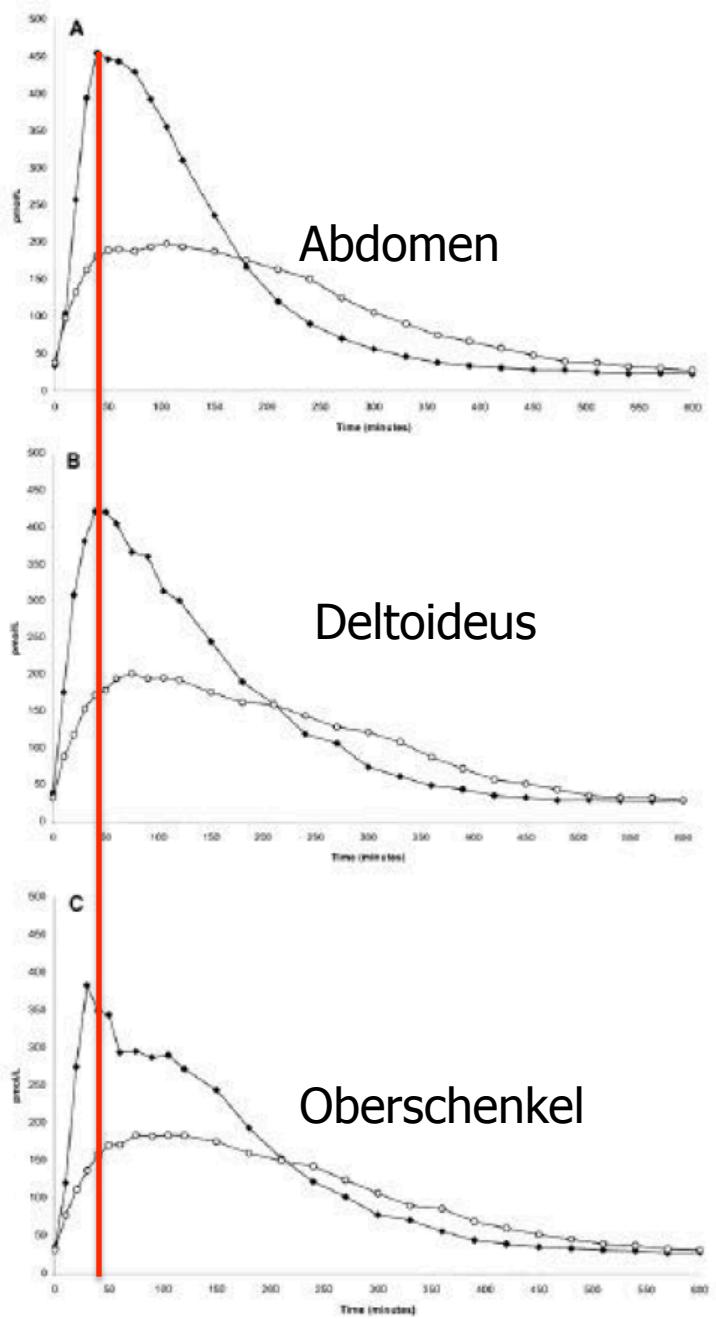
- |                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| ➤ Levemir ®              | ➤ Penfill, FlexTouch          |
| ➤ Tresiba ®              | ➤ Penfill, FlexTouch          |
| ➤ Lantus ®               | ➤ OptiPen, -Click, Solostar   |
| ➤ Novomix 30®            | ➤ Penfill, FlexPen            |
| ➤ Ryzodeg ®              | ➤ Penfill, FlexTouch          |
| ➤ Humalog Mix 25/Mix 50® | ➤ Patrone, KwikPen, H'Pen     |
| ➤ Novorapid ®            | ➤ Penfill, FlexPen            |
| ➤ Humalog ®              | ➤ Patrone, KwikPen, H'Pen     |
| ➤ Apidra ®               | ➤ OptiPen, OptiClik, SoloStar |
| ➤ Insulatard HM ®        | ➤ Penfill, FlexPen            |

# Pharmakokinetik

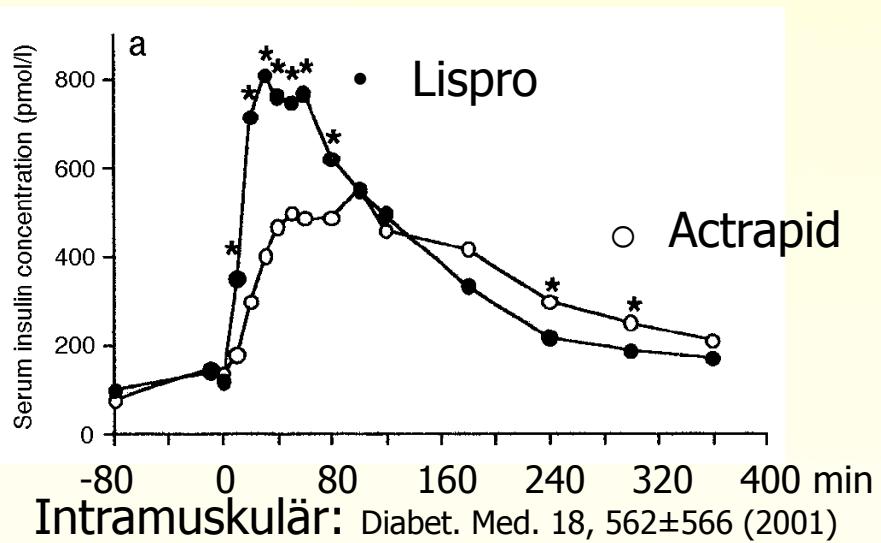


**Figure 2.** Pharmacokinetic profiles of human insulins compared with insulin analogs and endogenous insulin. Abbreviation: NPH, neutral protamine Hagedorn. Sources: Data for graph were extracted from US Pharmacist.<sup>26</sup> Data for the endogenous curve were adapted from Edelman SV and Morello CM.<sup>25</sup>

# Analog: Resorptionort



**Figure 2**—The mean serum insulin concentration in nondiabetic subjects after subcutaneous injections (0.2 U/kg) of human insulin aspart ( $\blacklozenge$ ) and human regular insulin (Novolin) ( $\circ$ ) at various sites. A: Abdomen injection. B: Deltoid injection. C: Thigh injection.



Aber: wirkt ins Abdomen  
injiziert 34 min weniger lang!

# Basis-Bolus-Insulintherapie bei neu diagnostiziertem Typ 2 DM

Ryan EA, Diabetes Care 27: 1028, 2004

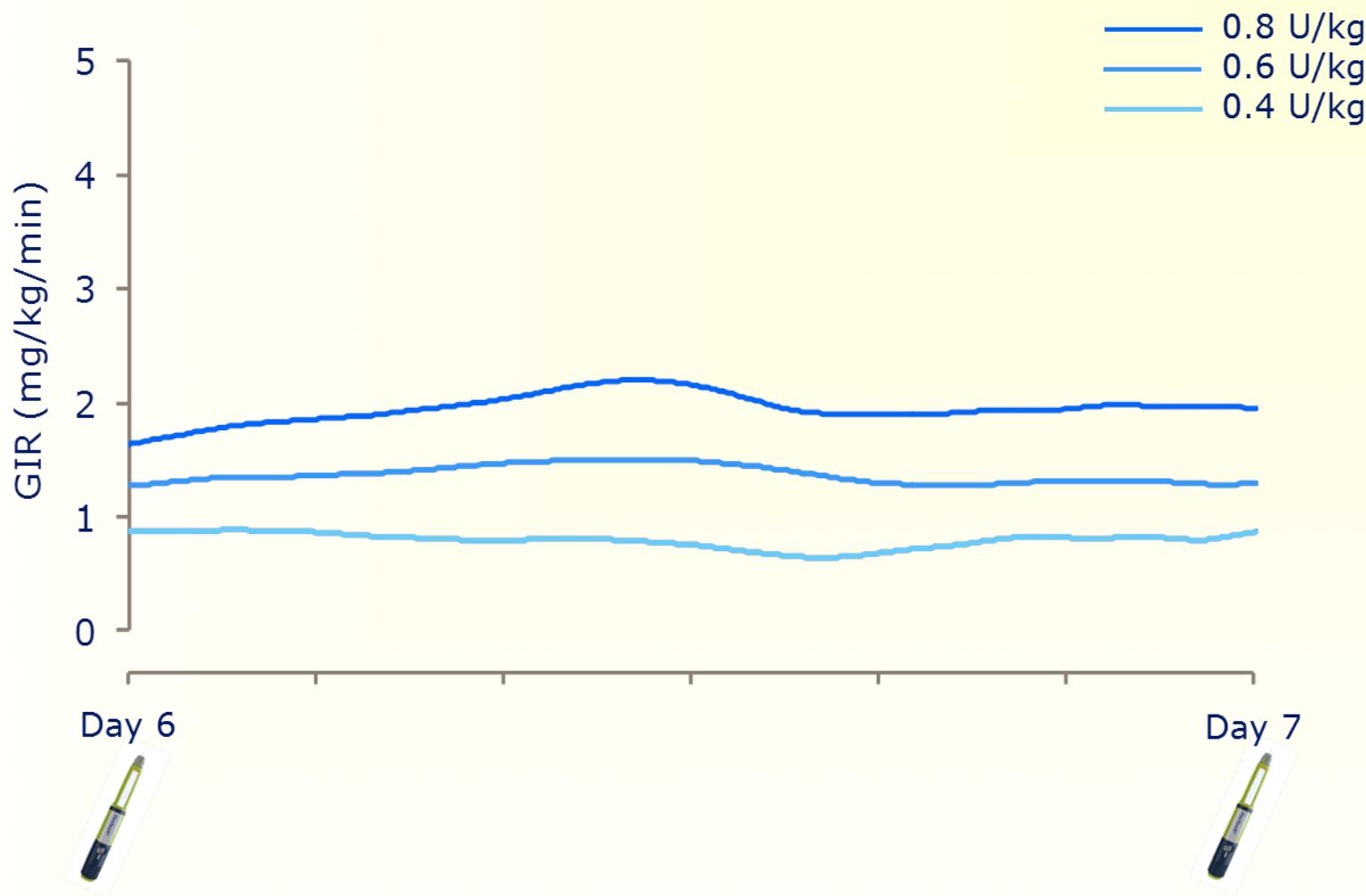
- **Basis-Bolus Therapie:**  
Bed-time NPH 10-15E  
Normalinsulin: 5E vor MZ
- **Zielwerte:**  
BZ nüchtern < 6 mmol/l  
BZ 2 Std. pp < 7 mmol/l
- **Therapieanpassung:**  
Rasche ↑ Insulindosis  
2-5 E tgl. bis zum Erreichen der Zielwerte –  
Therapiestopp nach 3 Wochen

n=16	Diagnose	3 Wochen	1 Jahr
	Nüchtern-BZ (mmol/l)	13.3 ± 0.7	7.0 ± 0.4
	HbA1c (%)	11.8 ± 0.3	6.6 ± 0.3
	C-Peptid (pmol/l)	340	423
	Therapie	keine	Basis-Bolus
			44% Ern. 50% OAD 6% Insulin

Weng J et al: Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function & glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes; Lancet 2008; 371:1753–1760; 2009: je früher desto besser

**Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial.**  
J Invest Med 2014; Harrison et al

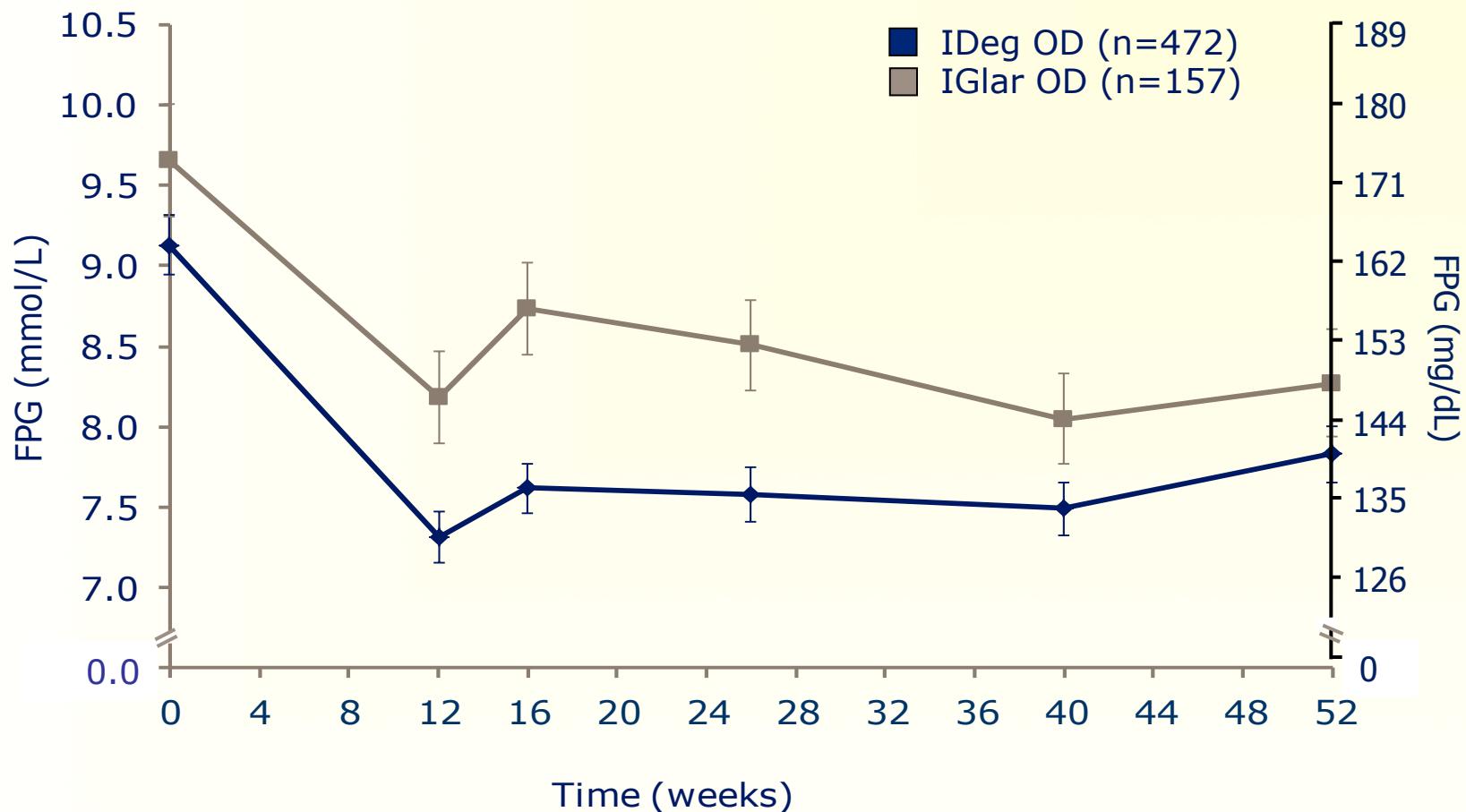
# Insulin degludec (Tresiba®): PD profiles in T2DM at steady state



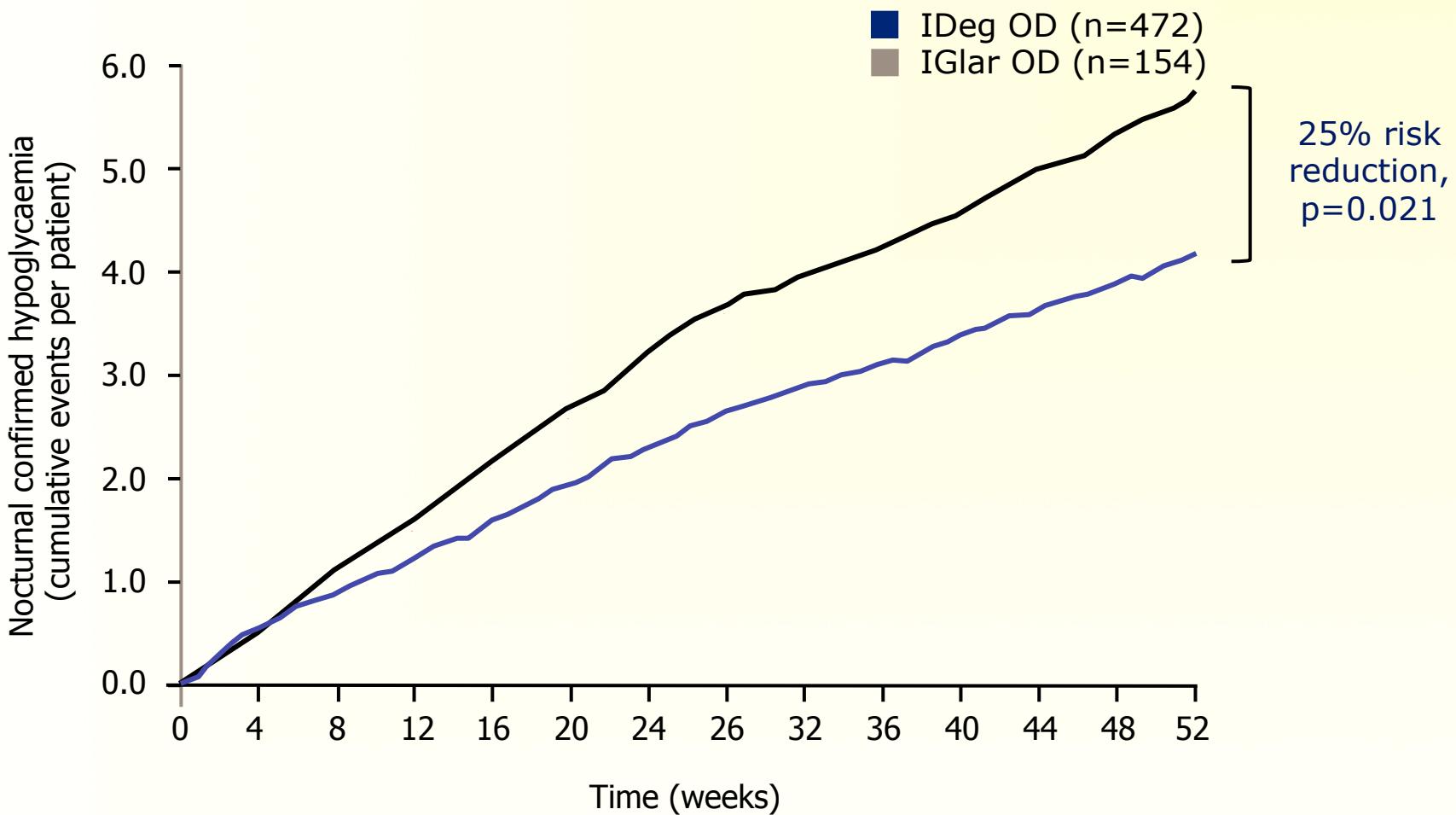
T2DM, type 2 diabetes mellitus

Nosek et al. IDF 2011:P-1452; *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S429 (1055-P); *Diabetes* 2011;60(suppl. 1A):LB14

# Nüchternplasmaglukose unter Degludec vs Glargine



# Nocturnal confirmed hypoglycaemia

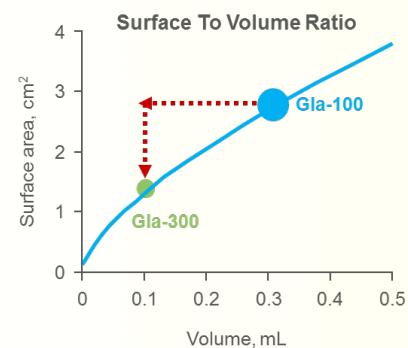
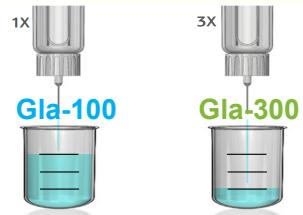


SAS

Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates

Heller S et al. Lancet 2012;379:1489-97

# Increasing the concentration of the glargine solution leads to an increased half life

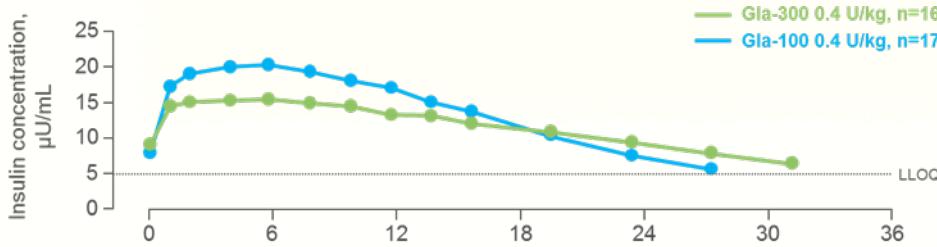


Increased concentration of glargine

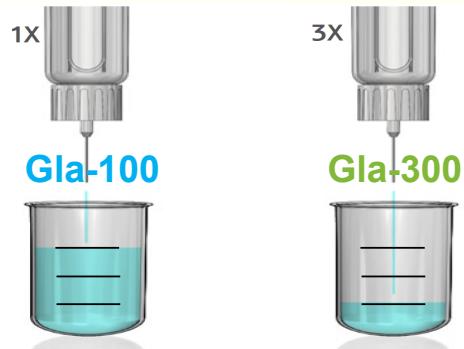
Smaller precipitate with reduced surface area

Reduced surface area leads to reduced release rate

Reduced release rate leads to longer half life



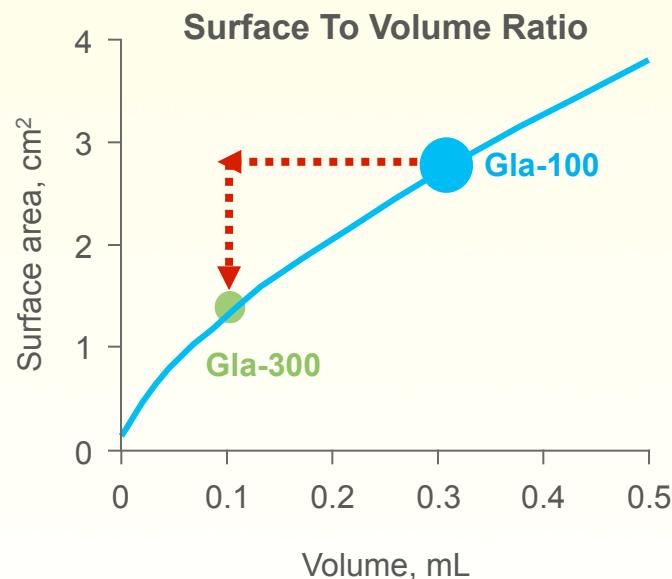
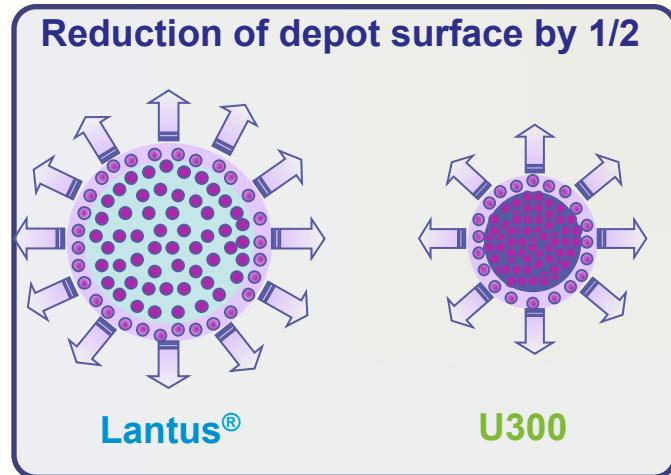
# What's the difference between Toujeo® (Glargine-300) and Lantus®? Same Units amount in 1/3 the volume



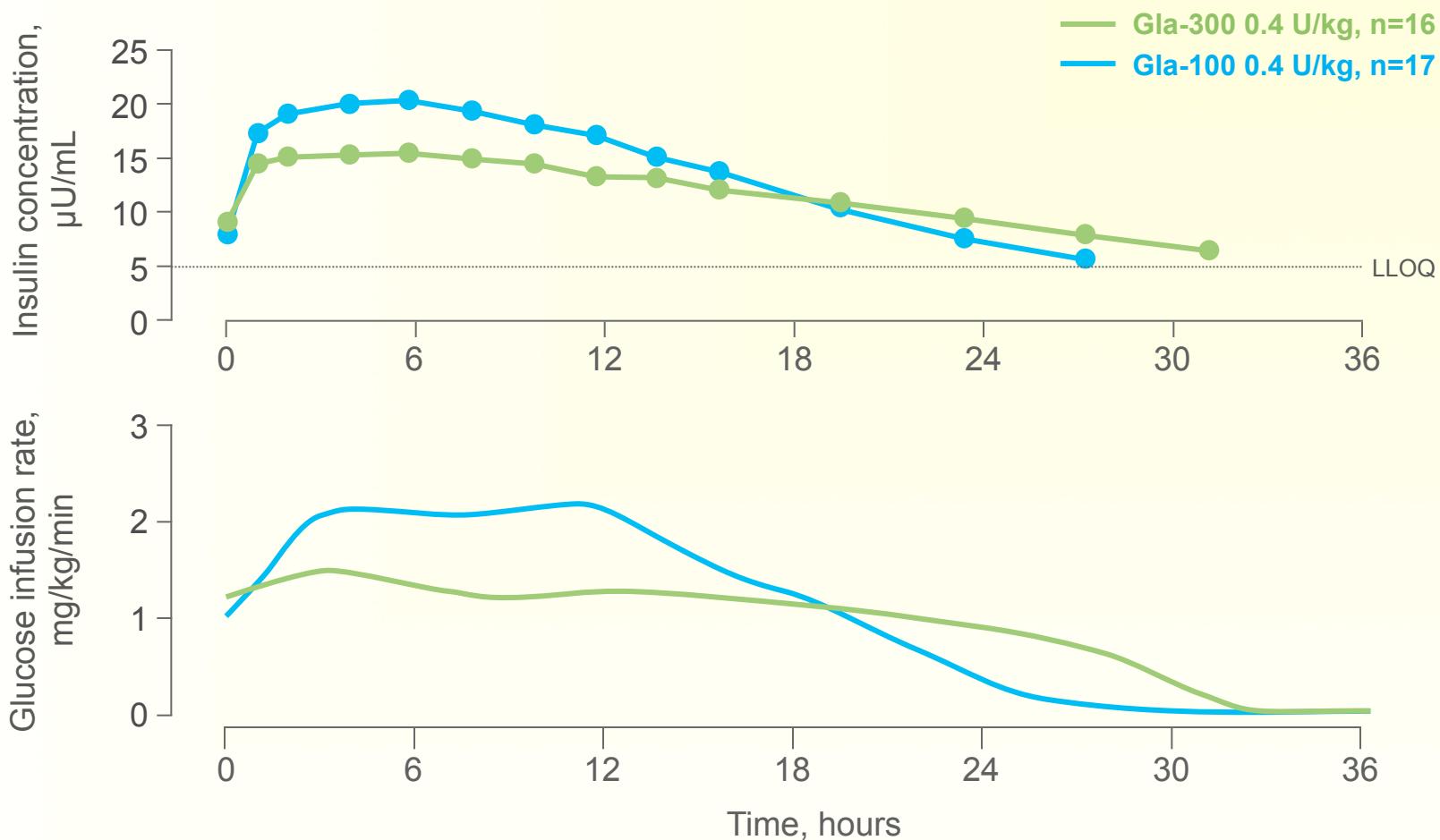
Toujeo® (Glargine-300) contains the same unit amount of insulin glargine per mL as Lantus® in one third the volume

The concentration in solution for injection determines:

- the higher the concentration, the smaller the size of precipitation
- the higher the concentration, the tighter the compactness



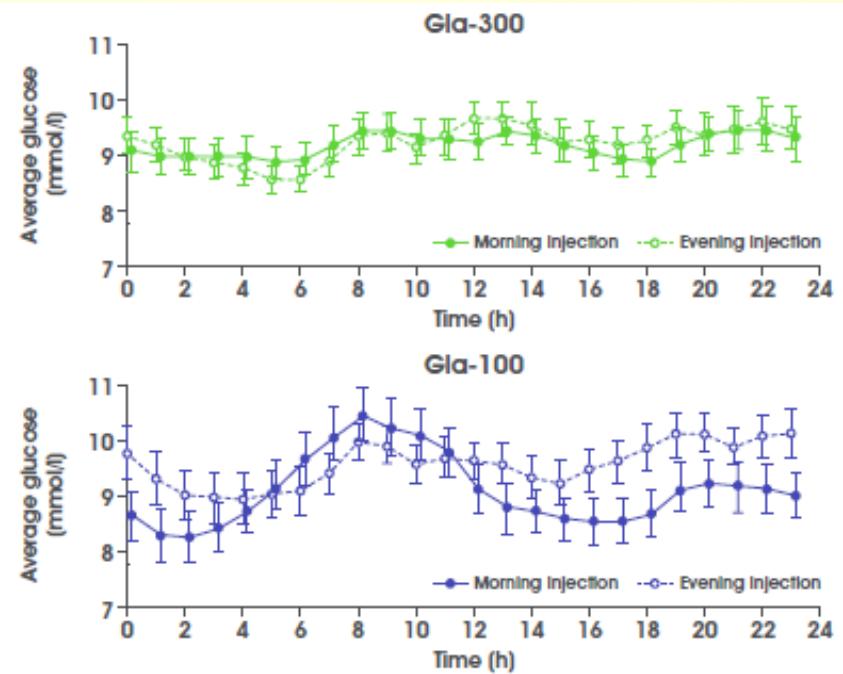
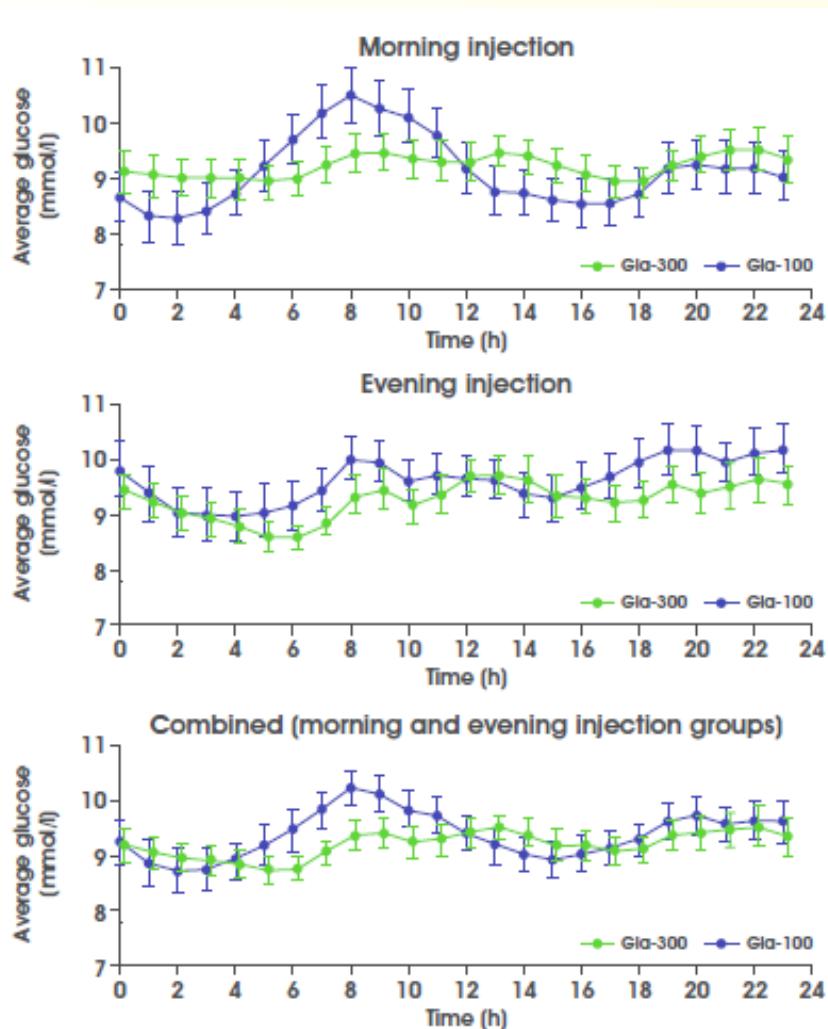
# Toujeo® (Glargine-300) : a unique PK/PD profile a prolonged more constant and stable PK/PD profile



LLOQ, lower limit of quantification

Further details on study design can be found in the back-up

# Toujeo® (Glargine-300) : a more constant glucose profile



Mean glucose profiles more constant with Gla-300 compared with Gla-100, independent from the time of injection (morning or evening)

Average 24-h glucose profiles during the last 2 weeks of each treatment period (continuous glucose monitoring [CGM] population; pooled data period A + B)

Bergenstal RM et al. Oral presentation at ATTD 2015. Diabetes Tech Ther 2015;17(Suppl 1):A16-17 (abstract no. 39);

# Baseline characteristics in studies

Trial description and treatment	EDITION 1		EDITION 2		EDITION 3		EDITION 4	
	Toujeo® vs Lantus® (+RAI+Met)		Toujeo® vs Lantus® (+Met+OADs*)		Toujeo® vs Lantus® (+Met+OADs†)		Toujeo® vs Lantus® (+RAI)	
<b>Number of participants</b>	404		404		439		274	
<b>U300 Lantus®</b>	403		407		439		275	
<b>Glucose-lowering therapy at screening</b>	Basal + mealtime		Basal insulin + OADs		Insulin naive + OADs		Basal + mealtime insulin	
<b>Inclusion criteria</b>								
<b>Insulin dose</b>	$\geq 42$ U		$\geq 42$ U					
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	7.0–10.0%		7.0–10.0%		7.0–11.0%		7.0–10.0%	
<b>Age, y</b>	$\geq 18$		$\geq 18$		$\geq 18$		$\geq 18$	
<b>Mean at baseline</b>	<b>Toujeo®</b>	<b>Lantus®</b>	<b>Toujeo®</b>	<b>Lantus®</b>	<b>Toujeo®</b>	<b>Lantus®</b>	<b>Toujeo®</b>	<b>Lantus®</b>
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	36.6	36.6	34.8	34.8	32.8	33.2	27.6	27.6
<b>Age, y</b>	60.1	59.8	57.9	58.5	58.2	57.2	46	48
<b>Duration of diabetes, y</b>	15.6	16.1	12.7	12.5	10.1	9.6	21	21
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	8.15	8.16	8.26	8.22	8.51	8.57	8.1	8.1

\*Sulfonylureas were prohibited within 2 months prior to screening and during the study

†Except sulfonylureas, glinides and other OADs not approved for use with insulin

RAI, rapid-acting insulin

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62.

Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43.

Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015 ; 17: 386–394.

Home PD et al. Diabetes Care. 2015 Jun 17. pii: dc15024.

# Basal insulin doses at Month 6

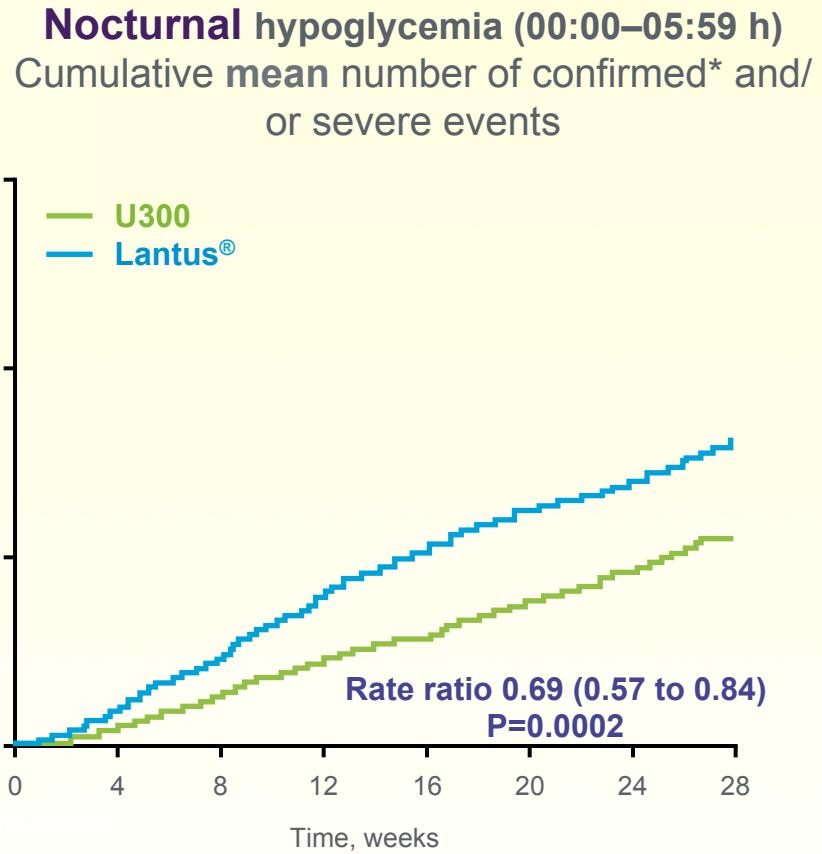
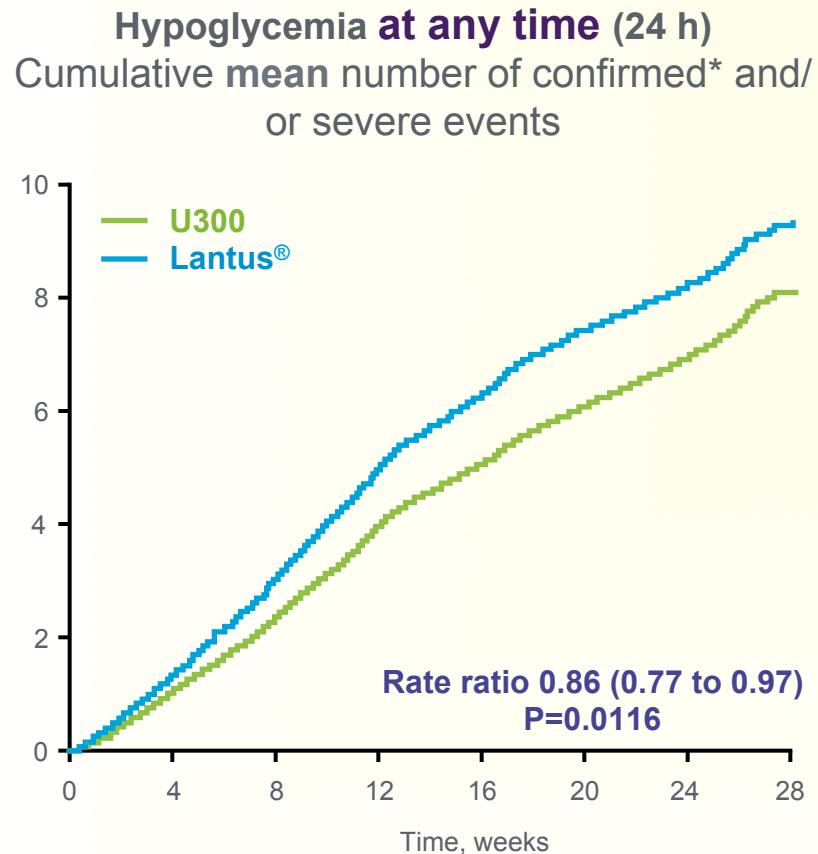
Basal insulin dose at Month 6, U/kg				
	T2DM			T1DM
	EDITION 1 BB	EDITION 2 BOT switch	EDITION 3 BOT start	EDITION 4
Gla-300	0.98	0.93	0.62	0.47
Gla-100	0.88	0.85	0.53	0.40
<b>Relative difference for Gla-300 vs Gla-100, %</b>	+11.55	+10.44	+16.58	+17.5 <sup>1</sup>

The higher final dose with Toujeo compared to Lantus is consistent with the lower 24h exposure of Toujeo vs Lantus observed under steady-state conditions in PK and PD studies.

The higher Toujeo dose was not associated with increased risk of adverse events (e.g. hypoglycemia) vs Lantus

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62.  
 Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43.  
 Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015 ; 17: 386-394.  
 Home PD et al. Diabetes Care. 2015 Jun 17. pii: dc15024.

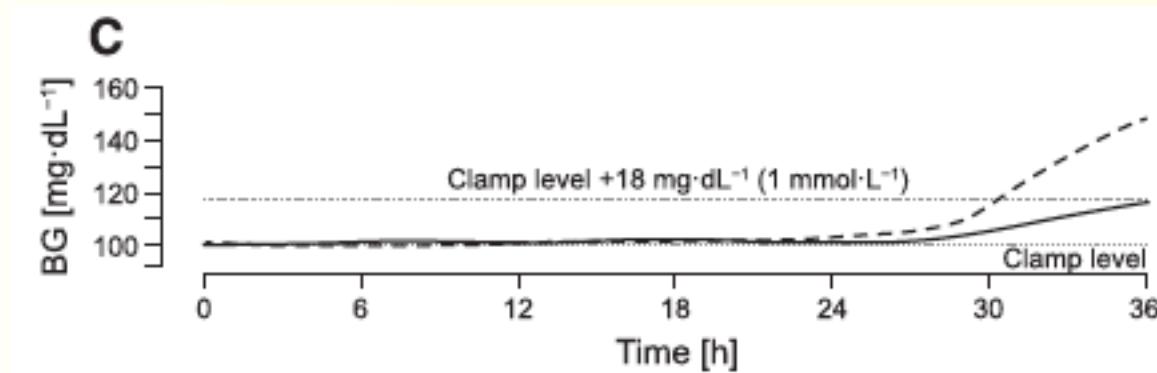
# With similar glycemic control, lower confirmed or severe hypoglycemia with Toujeo® (Glargine-300) at any time (24 h) and at night



\*Confirmed events based on plasma glucose  $\leq 70$  mg/dL (3.9 mmol/L)

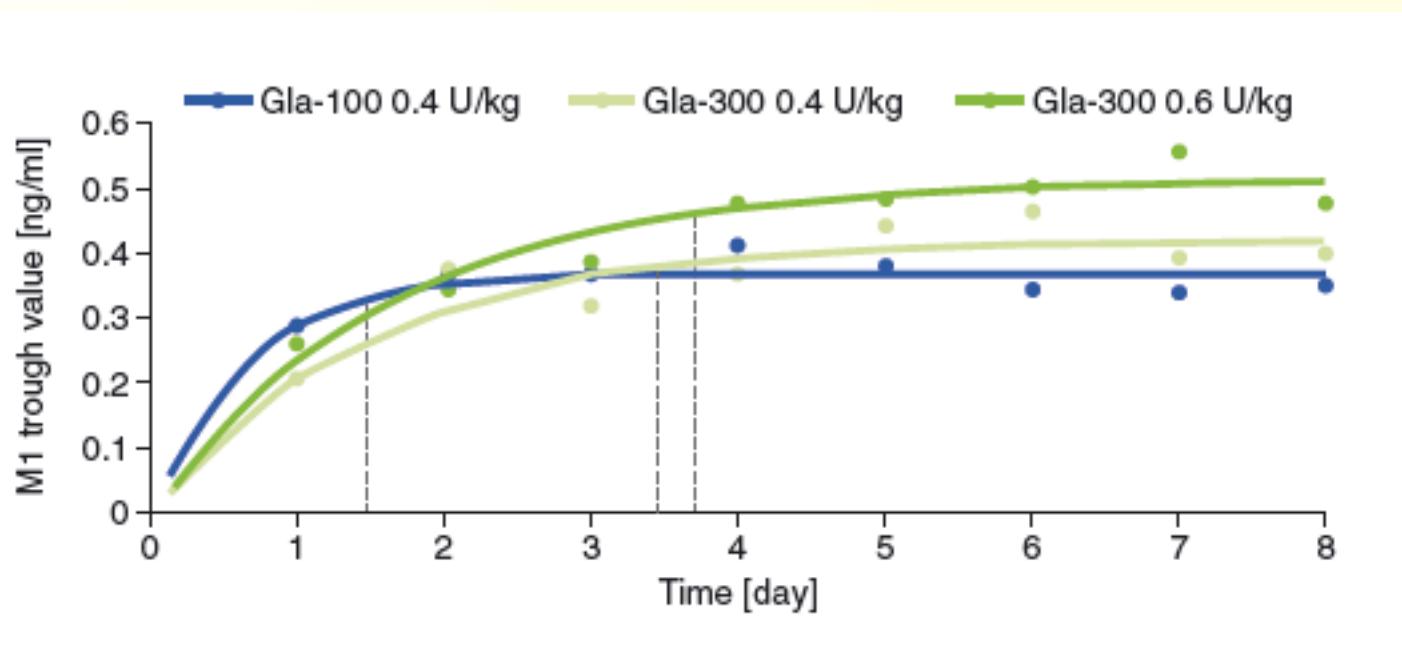
# Tujeo® (Glargine U300)

- Konstanter Spiegel als U100
- Länger H ½ und Wirkung längst über 24h
  - 5h länger, 30h gute Glukosekontrolle



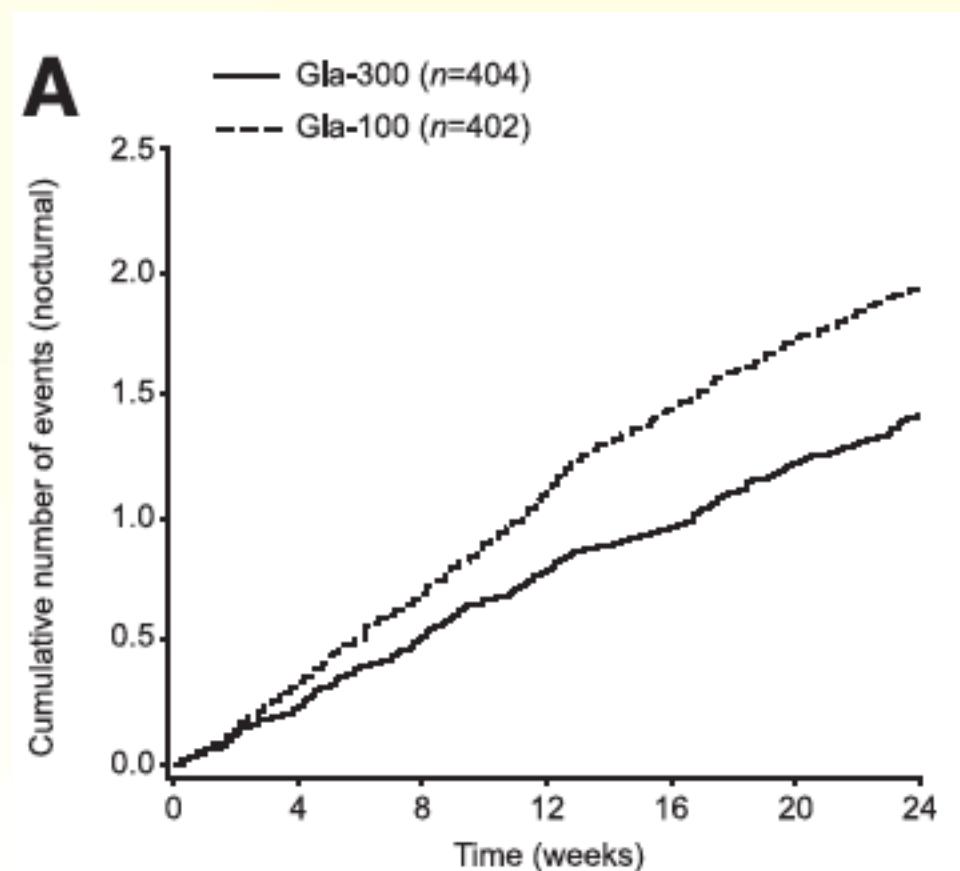
# Tujeo® (Glargine U300)

➤ Stady State nach 4 Tagen erreicht



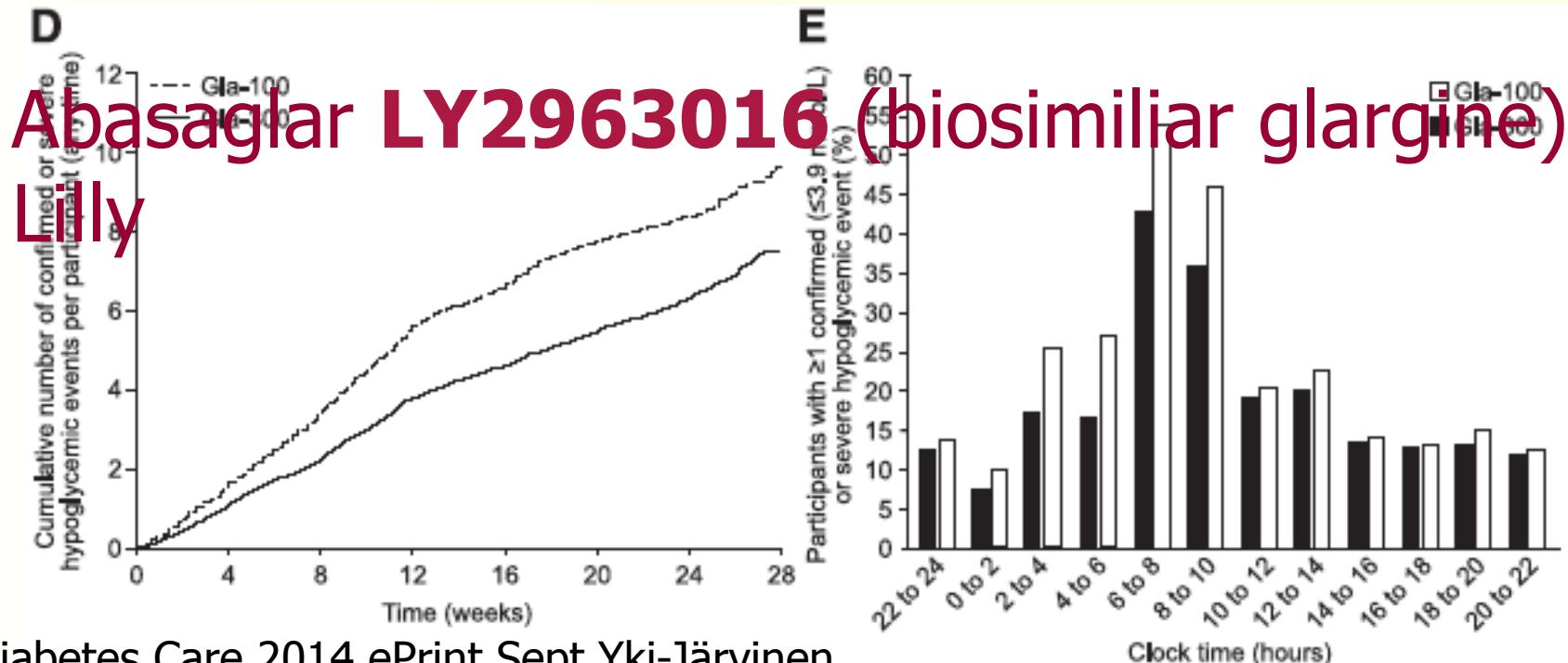
# Tujeo® (Glargine U300) vs Lantus ® (U100): BB bei Typ 2

- Gleich gute BZ-Kontrolle bei weniger Hypoglykämie



# Tujeo® (Glargine U300) vs Lantus® (U100): mit oAD bei Typ 2

- Gleich gute BZ-Kontrolle bei weniger Hypoglykämie
- OAD Metfin und DPP-IV. SUH gestoppt



# PEGLispro (LY2605541): ein neues Basisinsulin

## Typ 1

- Bessere BZ-Kontrolle, weniger nächtliche Hypoglykämien, geringer Essensdosis
- Weniger KG-Zunahme
  
- Unter CGM weniger Hypoglykämien und weniger lang tief

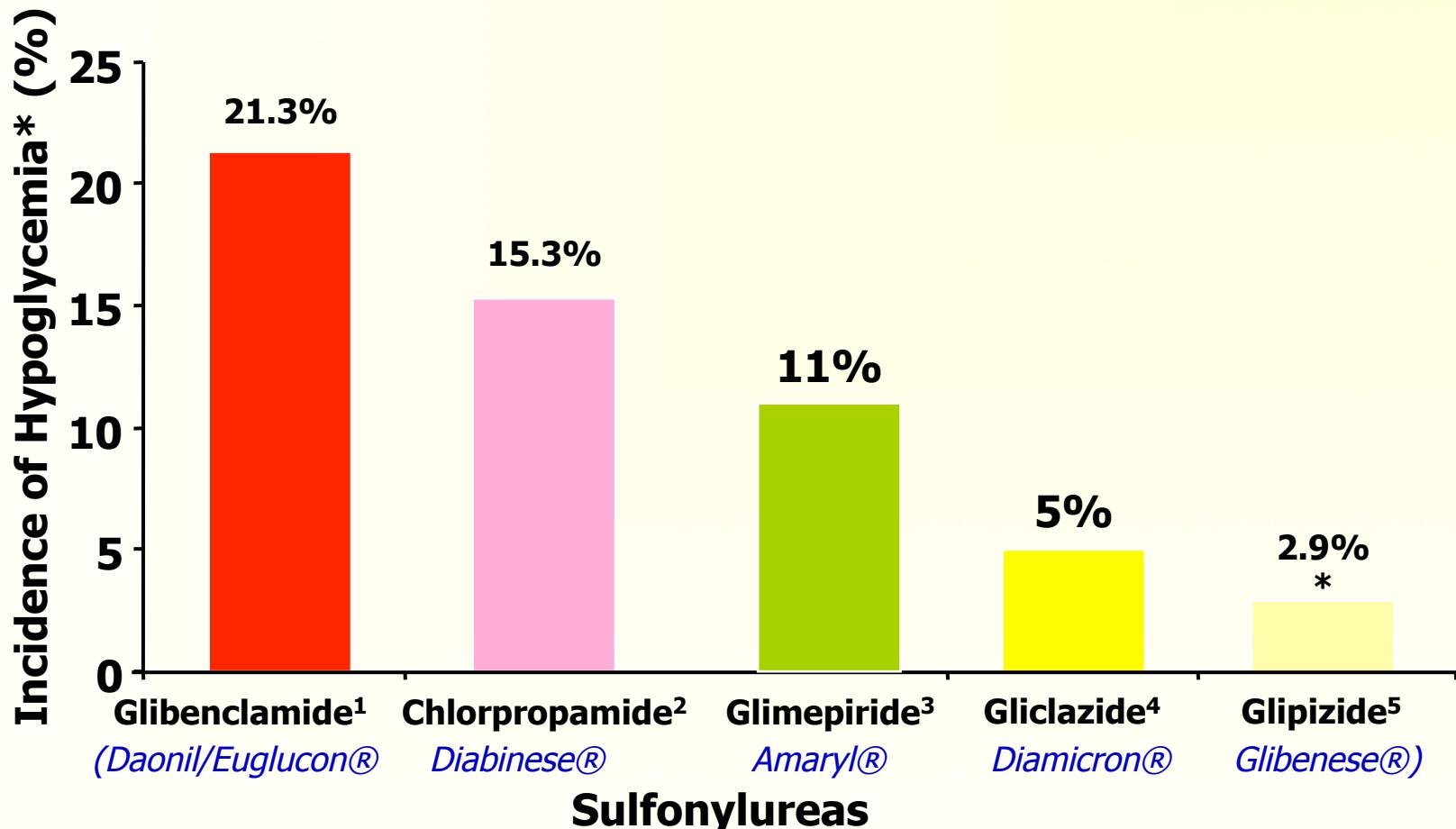
## Typ 2

- BZ-Kontrolle und Hypoglykämierate gleich
- Weniger nächtliche Hypoglykämien, weniger KG-Zunahme

# Nicht-Insulin-Tx

- Sulfonylharnstoff
- Metfin: seit 1957, Basis
- Glinide: Schattendasein
- Glitazone: Revival
- Gliptine
- GLP-1-Analoga
- SGLT-2-Inhibitoren

# Hypoglycemia is Common with Sulfonylureas



\*Hypoglycemia: fingerstick blood glucose measurement  $\leq 2.8$  mmol/L

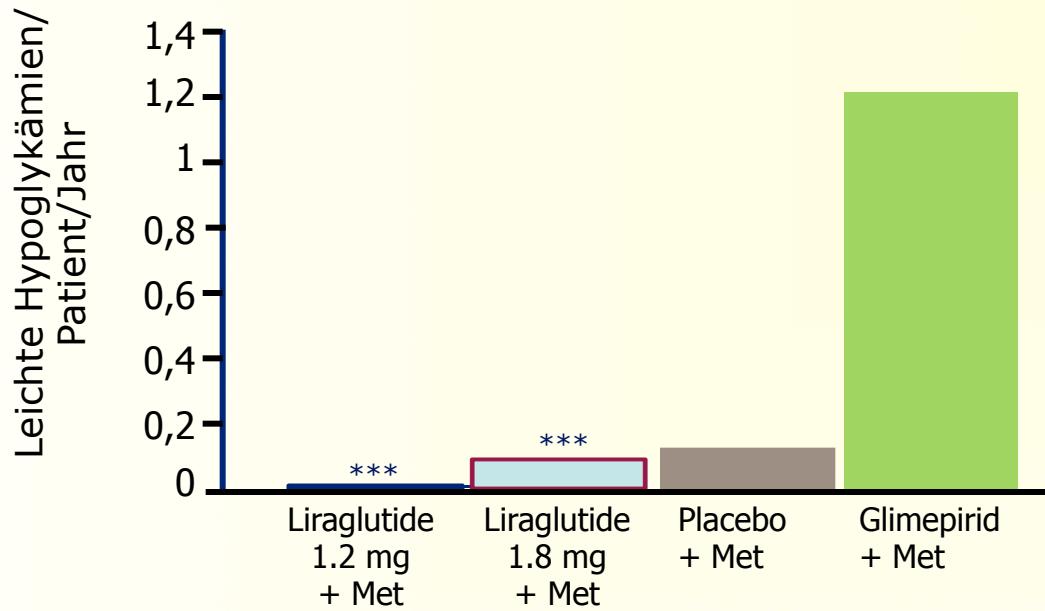
1. Glucovance [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004.
2. UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res* 1996; 28: 419–425.
4. McGavin JK, et al. *Drugs* 2002; 62: 1357–1364.
5. Metaglip [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002

# Nebenwirkungen

## Hypoglykämie-Risiko

Substanz-klasse	Handelsname	Enterale Resorption/ Bioverfüg-barkeit	Neben-wirkungen	Wirk-dauer [h]	aktive Metaboliten	Renale Ausscheidung [%]
Sulfonylharnstoff	Glibenclamid	rasch*/vollständig	Hypoglykämie	15	++	90
	Glimperid			24	+	60
	Gliclazid			6	nein	60-70

## Geringes Hypoglykämierisiko, aufgrund der glukoseabhängigen Wirkung



leichte Hypoglykämien traten selten auf (Placeboniveau)

\*\*\* $p<0.0001$  vs. Glimepirid; LEAD-2

# Brands SUH und Metfin

- Amaryl
- Glutril
- Melix
- Daonil
- Glibenorm
- Diamicron MR
- Glimepirid
- Glimeryl
- Gliclazid
- Metfin
- Metformin
- Glucophage
- Glucovance (mit Daonil)
- Competact (mit Actos)
- Janumet/**Janumet XR**
- Galvumet (mit Galvus)
- Jentadueto (mit Trajenta)
- **Kombiglyze XR** (mit Onglyza)
- Vokanamet (mit Invokana)
- Duglyze (mit Onglyza)
- Vipdomet (mit Vipidia)
- Velmetia (mit Januvia)

# Glitazone

Metformin	95%
Amaryl	78%
Rosiglitazone	91%/58%
Incretine	18%
Insulin	77%/55%
Bolus-Insulin	55%/35%

ACCORD und VADT

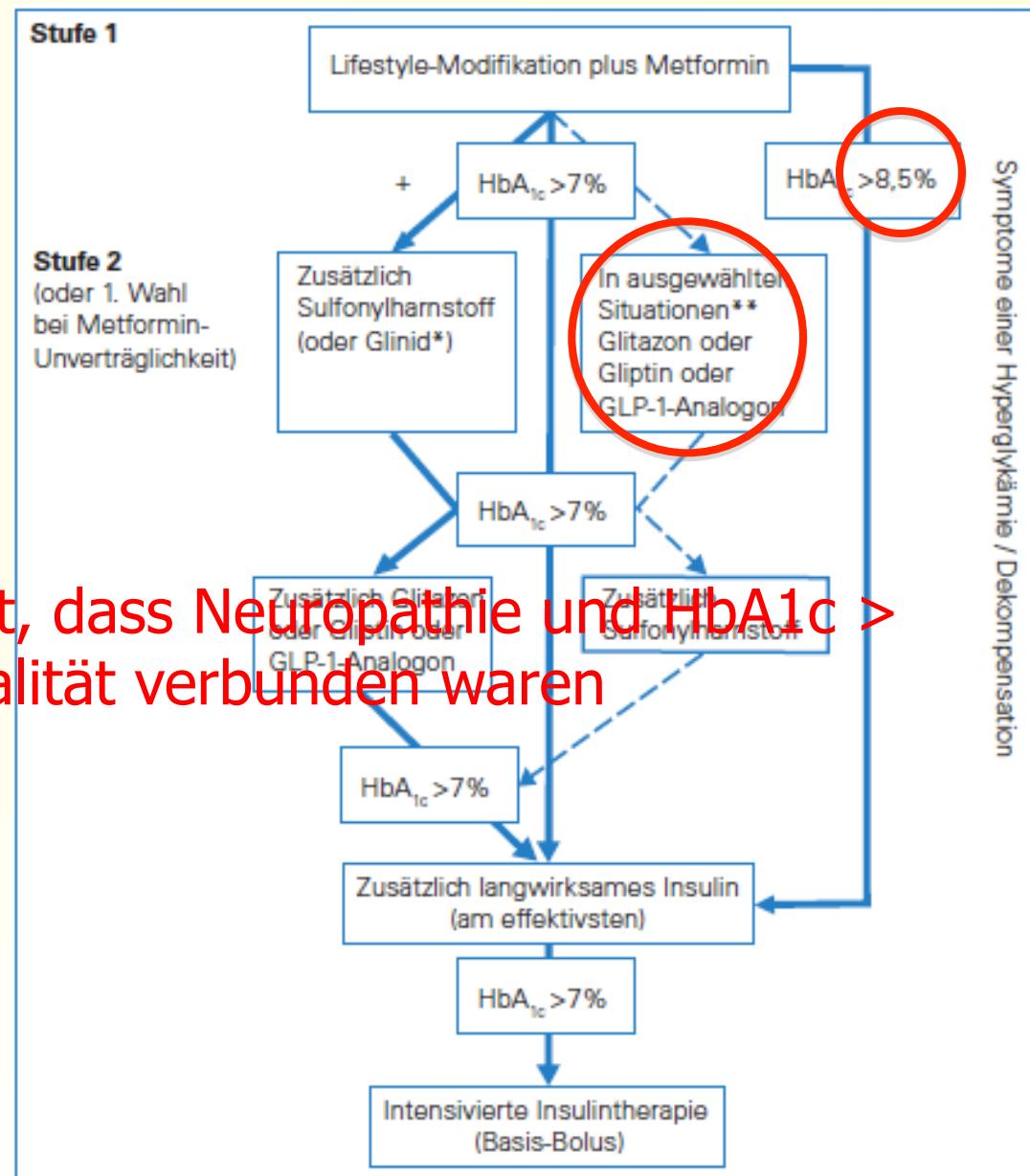
Rosiglitazone	100%
---------------	------

Subgruppenanalyse zeigt, dass Neuropathie und  $\text{HbA1c} > 8.5\%$  mit erhöhter Mortalität verbunden waren

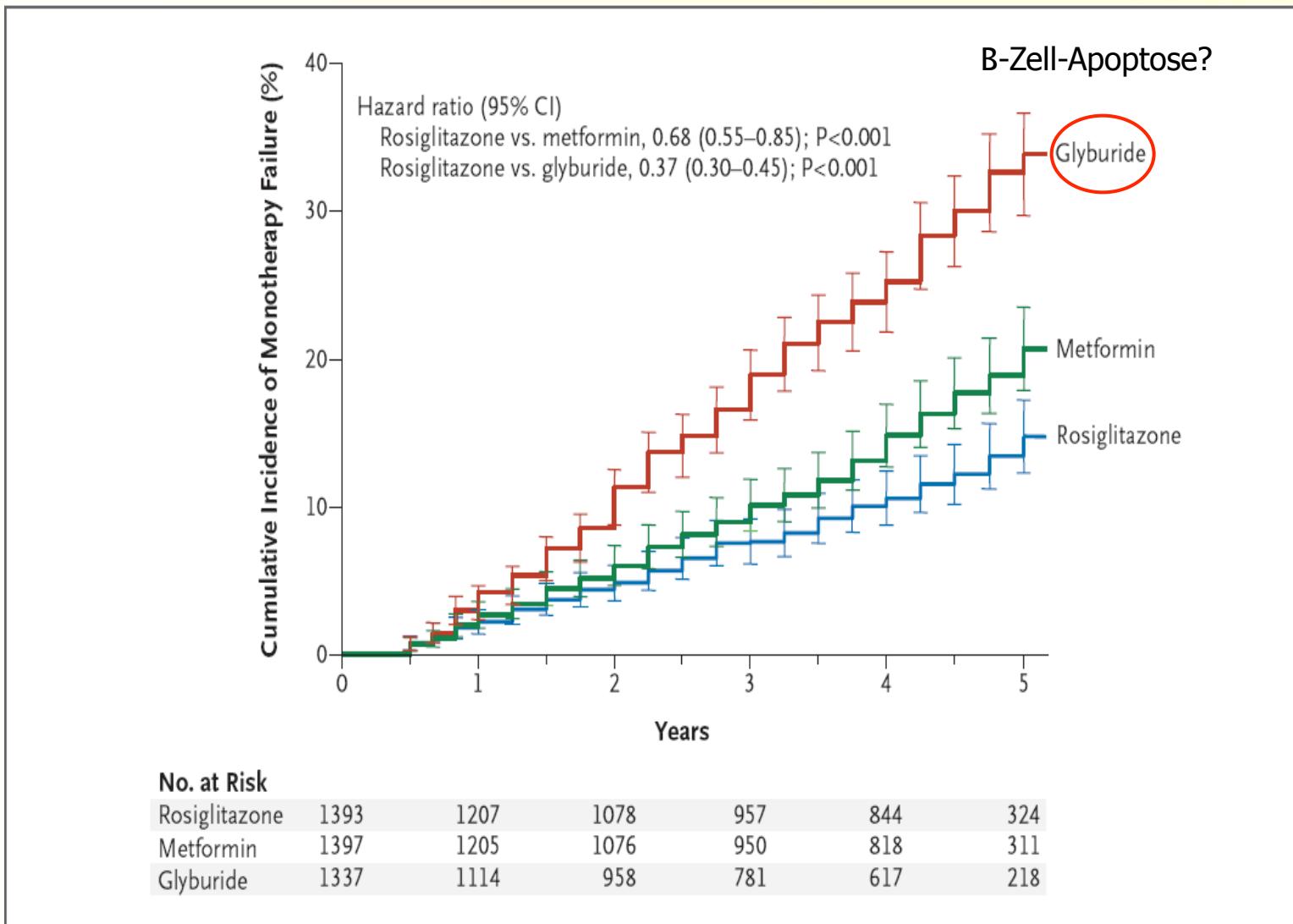
ADVANCE

Metformin	34%
SUH	43%
Glitazone	7%
Incretine	0%
Insulin	60%
Bolus-Insulin	19%

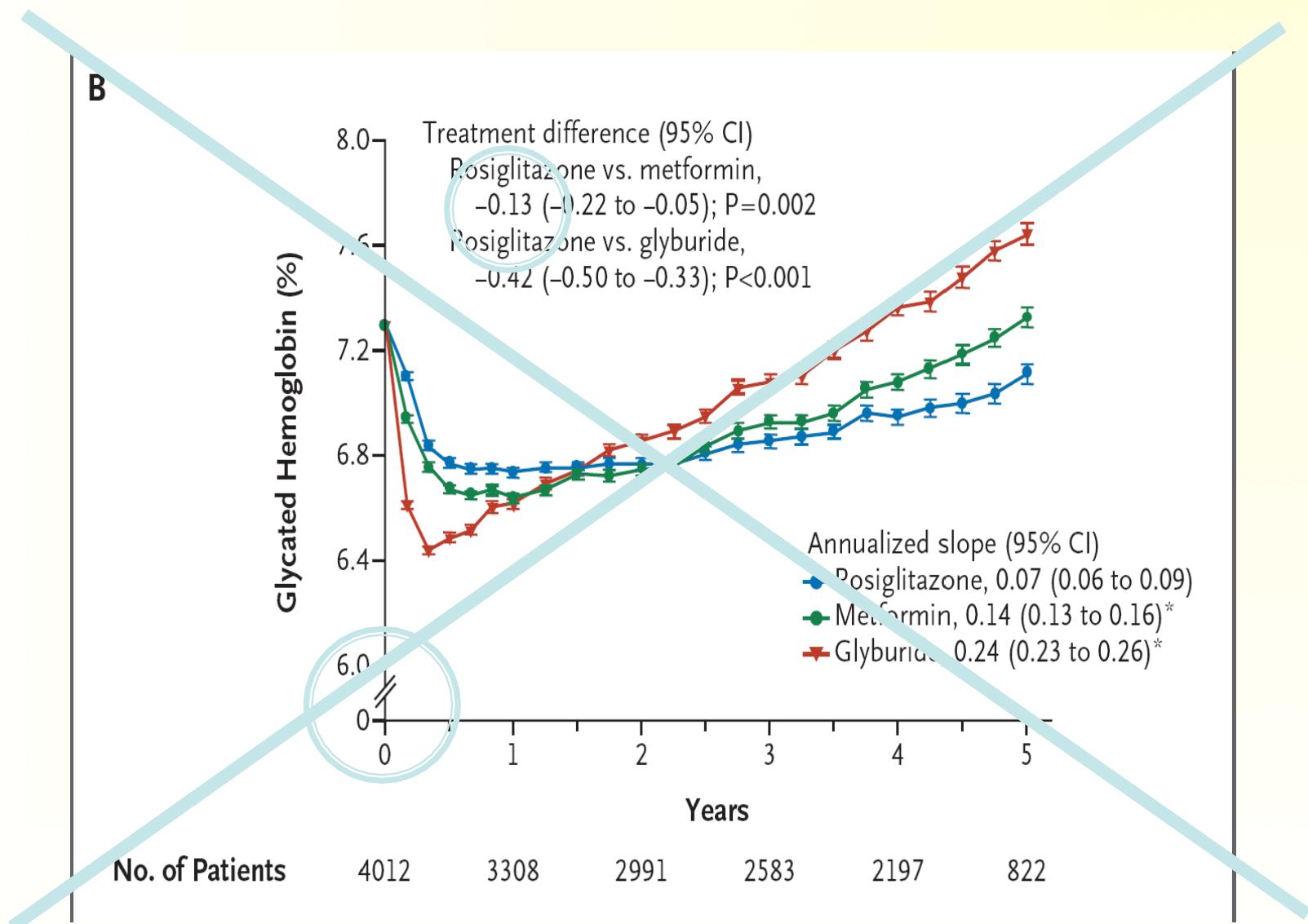
Schweiz Med Forum 2009;9(3):50–55



# Kahn et al, NEJM 2006 (ADOPT)



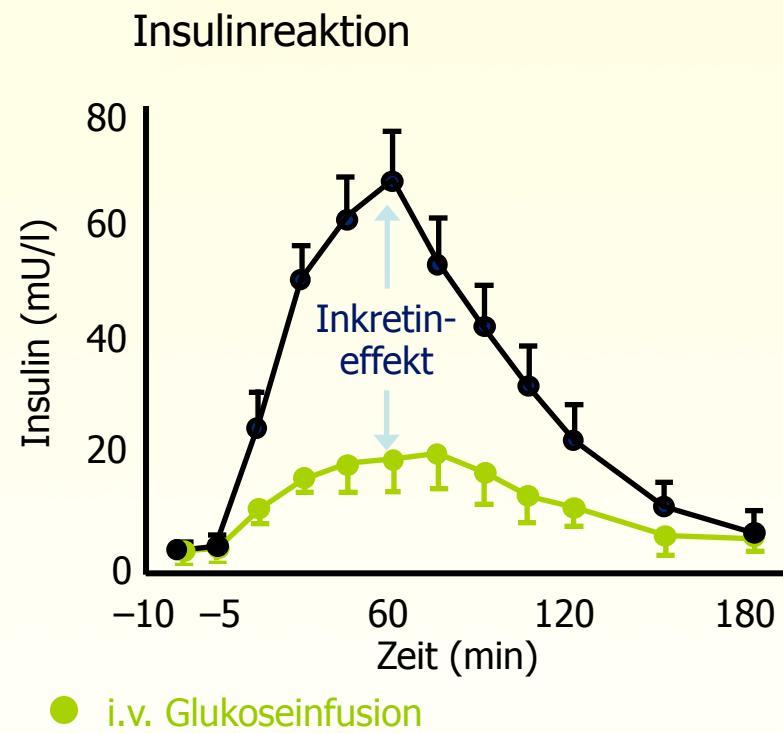
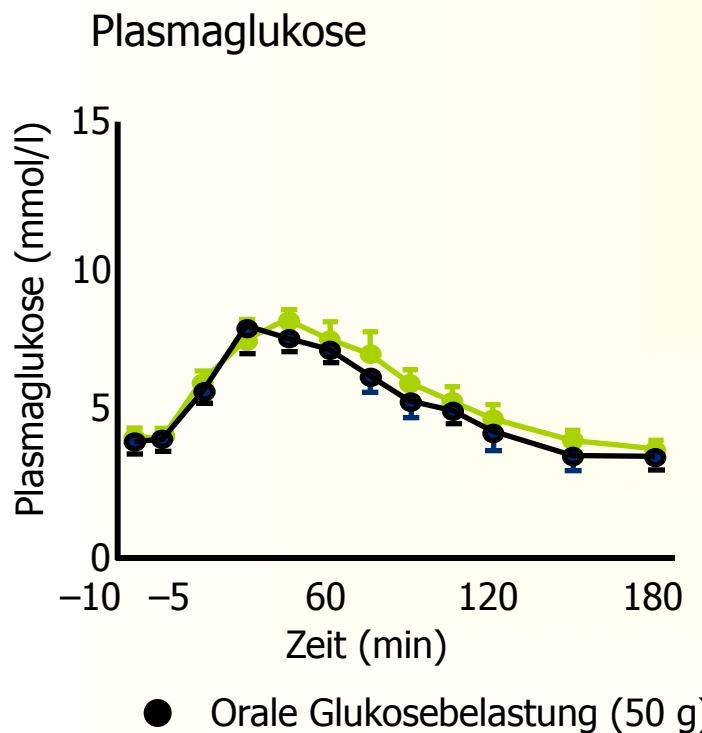
# Kahn et al, NEJM 2006 (ADOPT)





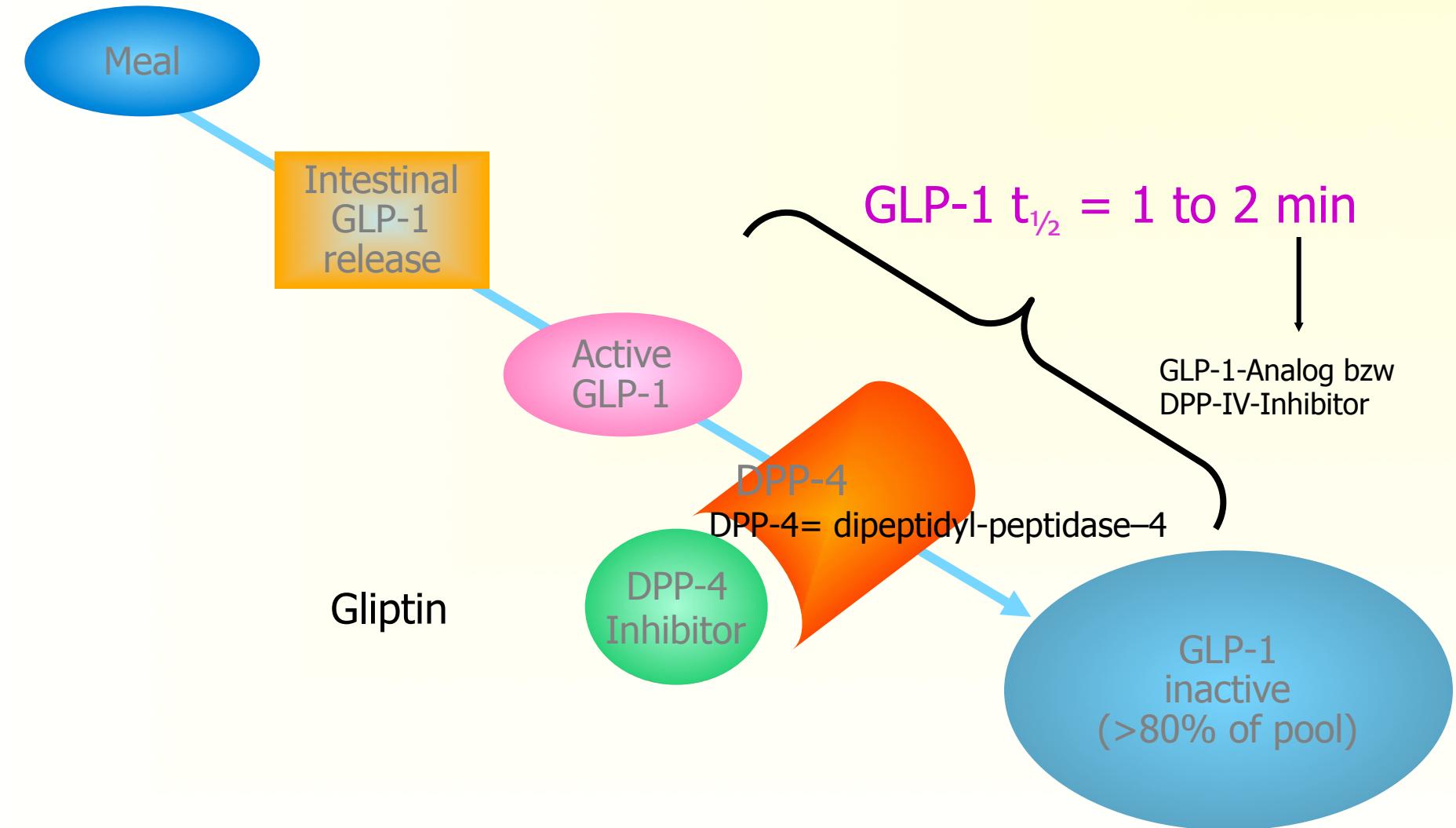
# Die Inkretinhormone spielen eine wichtige Rolle hinsichtlich einer normalen Insulinreaktion

- Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
  - produziert in intestinalen L-Zellen (v.a. Ileum)
  - produziert aus Pro-Glucagon auf Stimulation von Kohlenhydraten
  - Spezifischer Rezeptor



Der Inkretineffekt ist bei Typ 2 Diabetikern eingeschränkt oder verloren

# GLP-1 Sekretion und Inaktivierung



# Wonderdrugs: GLP-1-Analoga, DPP-IV

Dm Typ 2	
Insulinsekretion	gestört
1. Phasensekretion	fehlt
Inkretineffekt	vermindert
Glukagonsekretion	gesteigert
B-Zell-Masse	vermindert
Körpergewicht	erhöht
Magenentleerung	erhöht

GLP- 1-Analoga	
Insulinsekretion	verbessert
1. Phasensekretion	verbessert
Inkretineffekt	erhöht
Glukagonsekretion	vermindert
B-Zell-Masse	erhöht
Körpergewicht	vermindert
Magenentleerung	verlangsamt

# Vergleich der Gliptine

	<b>Januvia</b>	<b>Galvus</b>	<b>Onglyza</b>	<b>Vipidia</b>	<b>Trajenta</b>
Leber	Kein Daten bei schwerer Form	Eher keine Gabe	Keine Kontrolle	Child-Score bis 9: ok	WHS kein Problem
KreaCl > 50 ml/min	100 mg	50-100 mg	2.5-5 mg	25 mg	1x 5 mg/d
KreaCl 30-50 ml/min	50 mg	Keine Gabe	2.5 mg	12.5 mg	
KreaCl < 30 ml/min	25 mg	Keine Gabe	Keine Gabe	6.25 mg	
Kombination mit OAD	Biguanid, Glitazone, SH	Biguanid, Glitazone*, SH*	Biguanid, Glitazone, SH	Biguanid SH SH plus MF: cave	Biguanid, Glitazone, SH
Insulin	Ja, mit Metformin	Ja, mit Metformin	Basisinsulin mit Metformin	Ja mit Metformin	Basisinsulin mit Metformin
* Nur 50 mg /d					

# Vergleich der GLP-1-A

	<b>Byetta®</b>	<b>Victoza®</b>	<b>Bydureon ®</b>	<b>Eperzan ®</b>	<b>Trulicity ®</b>
Leber	Kein Daten	begrenzt		Begrenzt	Keine Dosisanpassung nötig
KreaCl > 50 ml/min	2x10 ug	0.6, 1.2, 1.8 mg	1x Woche 2mg		
KreaCL 30-50 ml/min	Langsam ↑	begrenzt	vorsicht	30-50 mg/W	0.75/1.5 mg/W
KreaCl < 30 ml/min	Keine Gabe	Keine Gabe	Keine Gabe		
Kombination mit OAD	SH*, Biguanid*#, Glitazone#	SH*, Biguanid*#, Glitazone#	SH*, Biguanid*#, Glitazone#	Biguanid, SH, Buguanid/ SH	Biguanid, SH, Glitazone, MF/SH, Glitazone/ MF
Insulin	Basis plus Biguanid	Basis plus Biguanid	nein	Basel mit Shu/oSH	Bolus mit Biguanid

# Gastrointestinale Nebenwirkungen

Trulicity® (Dulaglutide) <sup>1</sup>			Liraglutid <sup>2</sup>	Exenatide BID <sup>3</sup>	Exenatide QW <sup>4</sup>
<b>Sehr häufig (&gt;10%)</b>			<b>Sehr häufig (&gt;10%):</b> •Übelkeit: 20.7% •Diarröh: 12.6% Bei Verabreichung in Kombination mit Metformin	<b>Sehr häufig (&gt;10%)</b> •Übelkeit: 44.3% •Erbrechen: 14.0% •Durchfall: 12.0% •Obstipation: 10.1%	<b>Sehr häufig (&gt;10%):</b> •Übelkeit: 20% •Durchfall: 13% •Erbrechen: 8% •Obstipation: 6%
Dulaglutide	<b>0,75mg</b>	<b>1,5mg</b>			
Übelkeit	12.9%	21.2%			
Durchfall	10.7%	13.7%			
Erbrechen	6.9%	11.5%			
Abdominale Schmerzen	7.4%	10.2%			
<b>Häufig (1-10%):</b> verminderter Appetit, Dyspepsie, Obstipation, Flatulenz, Meteorismus, Gastroösophagealer Reflux, Aufstossen.			<b>Häufig (1-10%):</b> Übelkeit, Diarröh bei Verabreichung mit einem Sulfonylharnstoff, Erbrechen, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation, Gastritis, Blähungen, aufgetriebener Bauch, gastroösophagealer Reflux, Aufstossen	<b>Häufig (1-10%):</b> Dyspepsie (Reizmagen) Bauchschmerzen Gastroösophagaler Reflux Abdomendistension	<b>Häufig (1-10%):</b> Bauchblähung, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Aufstossen, Blähungen, Gastroösophagealer Reflux

1. Fachinformation Trulicity® Dulaglutide (Stand: Oktober 2014); . 2. Fachinformation Victoza ® (Stand: November 2012) ; 3. Fachinformation Byetta® (Stand: Juli 2012); 4.. Fachinformation Bydureon ® (Stand: November2014)

# Einsatz von GLP-1-Analoga & DDP-IV-Inhibitoren

Januvia®, Onglyza®, Galvus®, Trajenta®, Vipidia®

- Monotherapie
- ad on
- Berufsbedingt je nach Ausweiskategorie

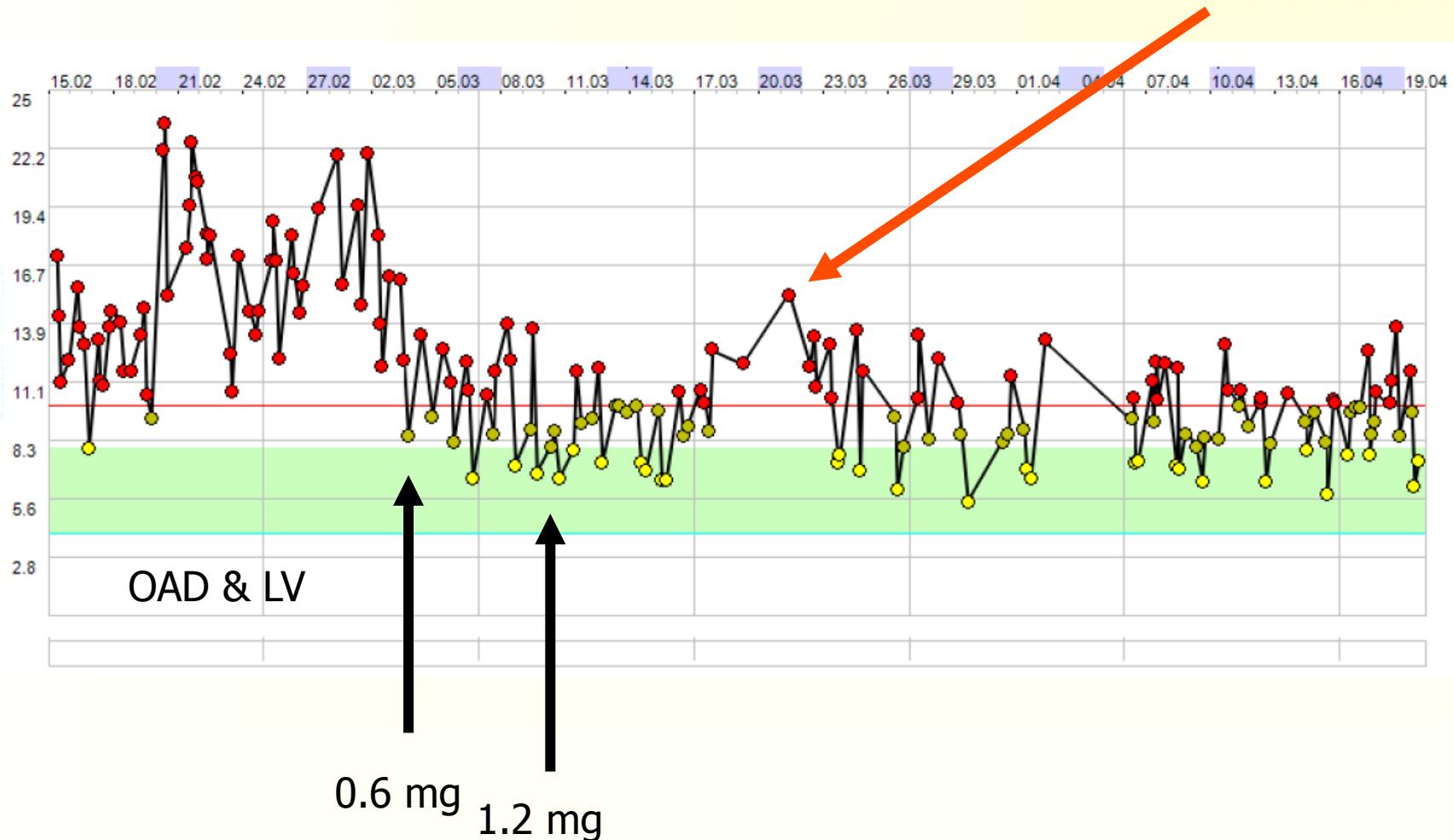
Byetta®, Bydureon®, Trulicity®, Eperzan® oder Victoza®

- Ersatz für Basisinsulin/Gesamttdagesdosis bis ca. 70E bei:
  - Analphabeten, kann Schema nicht umsetzen
  - Steigender Insulinbedarf und konsekutive KG-Zunahme
  - will kein Insulin trotz hohem HbA1c und max. OAD-Tx
  - Berufsbedingt je nach Ausweiskategorie

# Einsatz von GLP-1-Analoga & DDP-IV-Inhibitoren

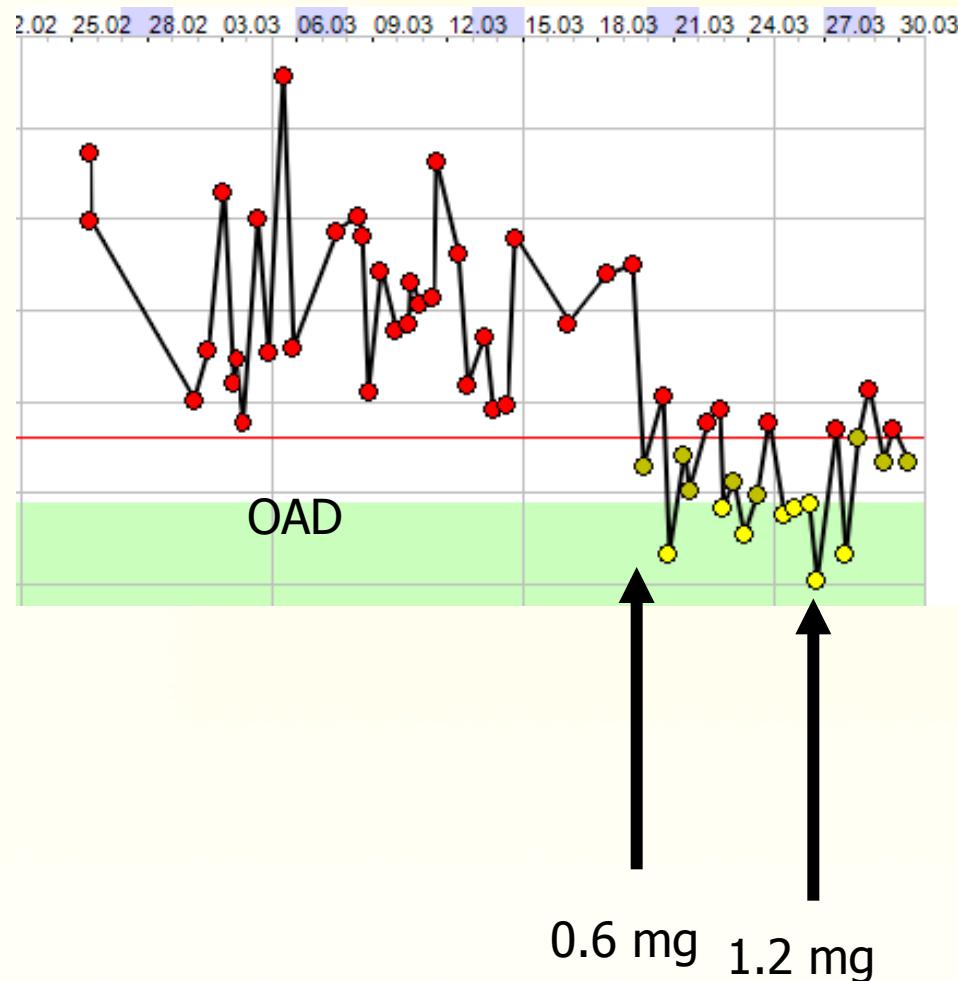
Herr S.C. 1941, ED 2003

Victoza ausgegangen



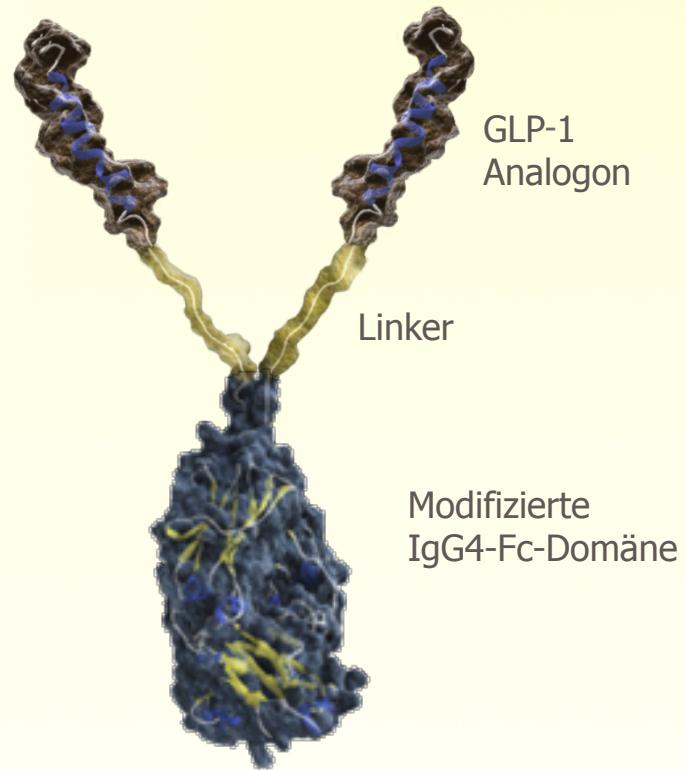
# Einsatz von GLP-1-Analoga & DDP-IV-Inhibitoren

Herr G.M. 1951, ED 2004



# Das Dulaglutide Molekül (Trulicity®)

- Verlängerte Aktivität ermöglicht eine einmal wöchentliche Anwendung<sup>1,2</sup>
  - Alanin in Position 8 wurde entfernt und durch Glycin ersetzt, um dem Abbau durch DPP-4 zu verhindern<sup>3</sup>
  - Zwei GLP-1 Analoga wurden an den Fc-Anteil eines IgG4-Antikörpers angekoppelt. Aufgrund der Molekülgröße ergibt sich eine verlängertes Zeit-Wirk-Profil und eine sehr geringe renale Clearance<sup>4-5</sup>
  - Optimierter Aminosäure-Linker wurde eingefügt, um die Bindung zu verbessern und die Halbwertszeit zu verlängern<sup>1,4</sup>
  - Molekülgröße 59,7 kDa<sup>6</sup>



Fc = kristallisierbares Fragment; IgG4 = Immunglobulin G4.

1. Glaesner W, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2010;26(4):287-296; 2. Barrington P, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(5):434-438; 3. Pobreja K, et al. Br J Pharmacol. 171(5):1114-1128; 4. Umpierrez G, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(5):1114-1128; 5. Madsbad S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(5):394-407; 6. Barrington P, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(5):426-433

# Daten zur Pharmakokinetik von Dulaglutide (I)

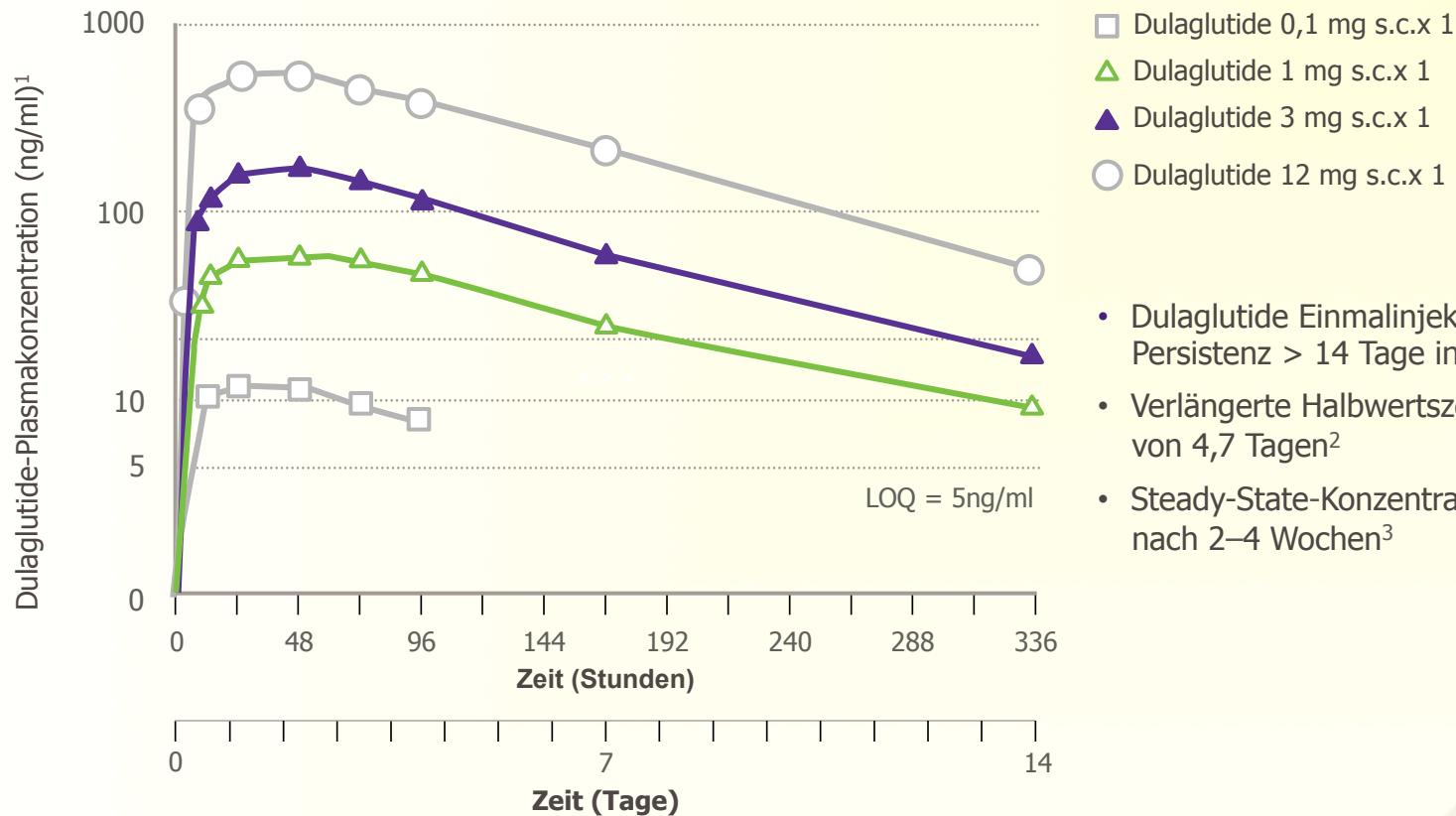


Abbildung modifiziert nach Barrington P, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(5):434-438.  
LOQ = Bestimmungsgrenze („limit of quantification“); s.c. = subkutan („subcutaneous“).

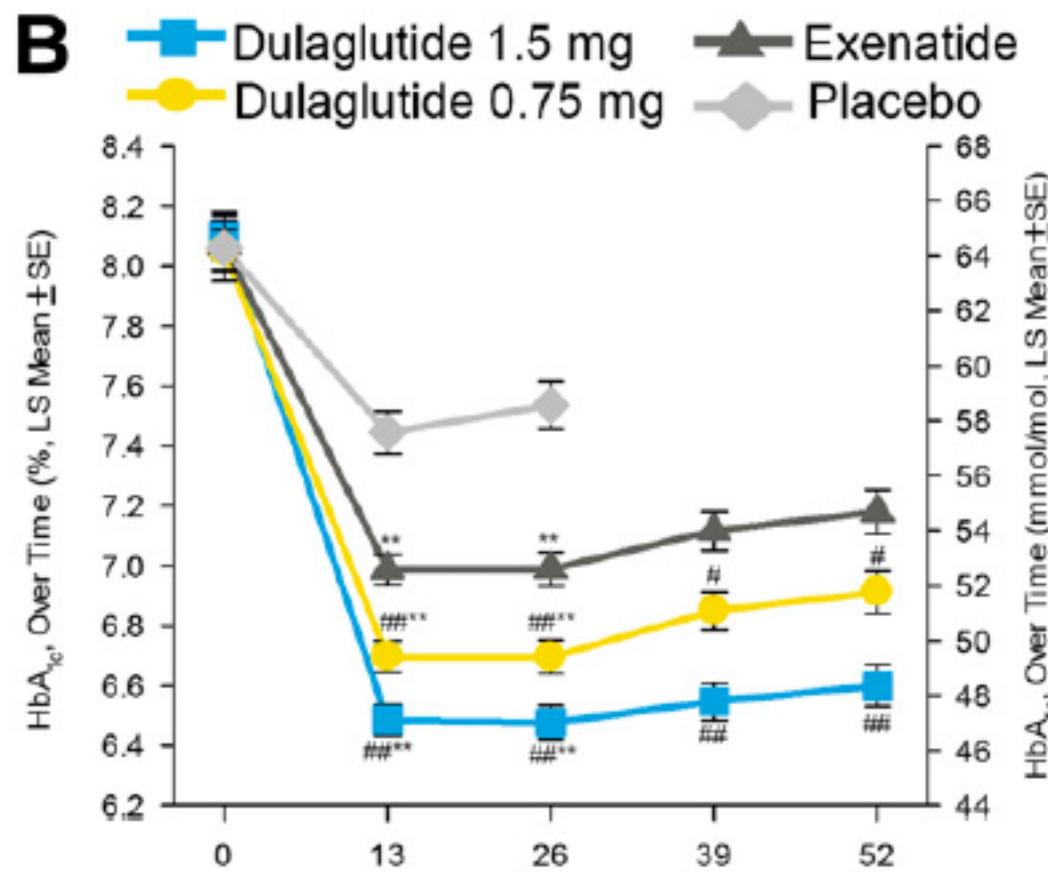
Dulaglutide ist nur in Dosen von 1,5 und 0,75 mg erhältlich.<sup>2</sup>

1. Barrington P, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(5):434-438; 2. Fachinformation Trulicity® Dulaglutide (Stand: Oktober 2014); 3. Barrington P, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(5):426-433



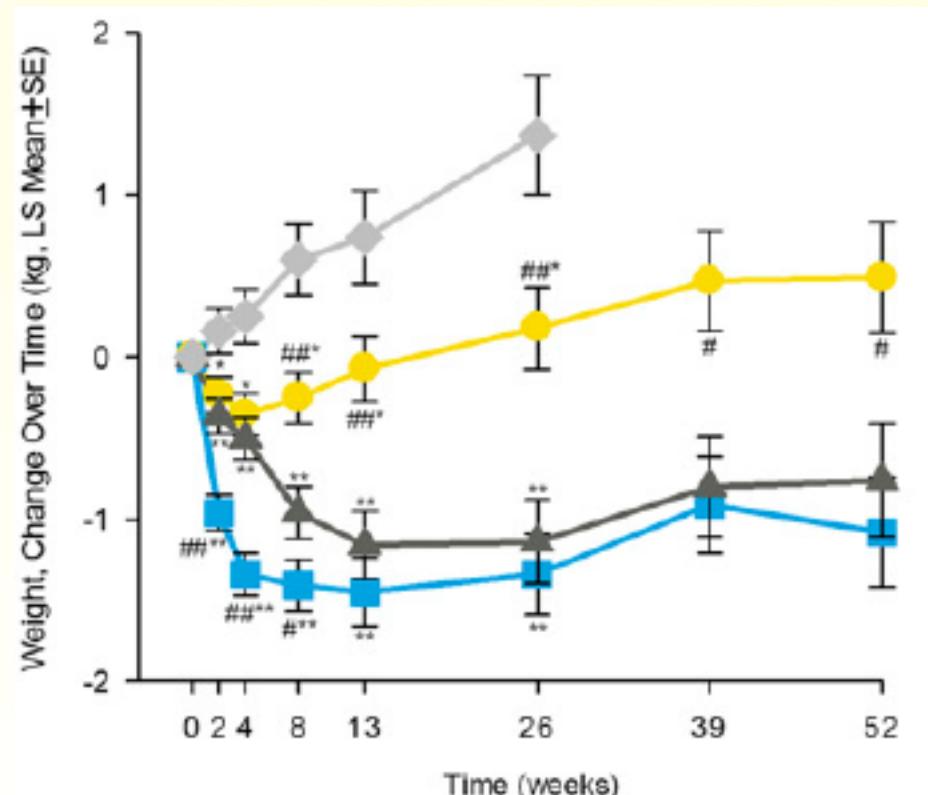
# Dulaglutide Added once weekly Onto Pioglitazone and Metformin Versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1)

➤ Besser BZ-Kontrolle



# Dulaglutide Added once weekly Onto Pioglitazone and Metformin Versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1)

➤ KG mit doppelter Dosis am tiefsten



# Dulaglutide zeigt im Vergleich zu etablierten Antidiabetika eine deutlichere HbA<sub>1c</sub>-Reduktion

Studie	Begleit-therapie	Vergleichs-substanz	HbA1c-Ausgangswert (%)	HbA1c Senkung (%) unter *			Überlegenheit vs Vergleichssubstanz	
				Vergleichssubstanz	Dulaglutide 0,75mg	Dulaglutide 1,5mg	Dulaglutide 0,75mg	Dulaglutide 1,5mg
AWARD-3 <sup>1</sup>	keine	Metformin	7,6	-0,56	<b>-0,71 #</b>	<b>-0,78 #</b>	✓	✓
AWARD-5 <sup>2</sup>	Metformin	Sitagliptin	ca. 8,1	-0,39	<b>-0,87 §</b>	<b>-1,10 §</b>	✓	✓
AWARD-1 <sup>3</sup>	Metformin + Pioglitazon	Exenatide BID	8,1	-0,99	<b>-1,3 §</b>	<b>-1,51 §</b>	✓	✓
AWARD-6 <sup>4</sup>	Metformin	Liraglutid (1,8mg)	8,1	<b>-1,36</b>	-	<b>-1,42</b>	NA	<b>Nicht unterlegen</b>
AWARD-2 <sup>5</sup>	Metformin + Glimepirid	Insulin Glargin	ca. 8,1	-0,63	<b>-0,76 ‡</b>	<b>-1,08 §</b>	<b>Nicht unterlegen</b>	✓
AWARD-4 <sup>6</sup>	Insulin lispro ± Metformin	Insulin Glargin	8,5	-1,41	<b>-1,56 #</b>	<b>-1,64 #</b>	✓	✓

\* Primärer Endpunkt: HbA1c-Senkung vs Ausgangswert nach 26 Wochen (resp. 52 Wochen bei AWARD-2 und AWARD-5)

# p<0,025 überlegenheit vs Vergleichssubstanz; § p<0,001 überlegenheit vs Vergleichssubstanz; ‡ p<0,001 Nichtunterlegenheit vs Insulin glargin  
BID = 2x täglich; NA = not applicable

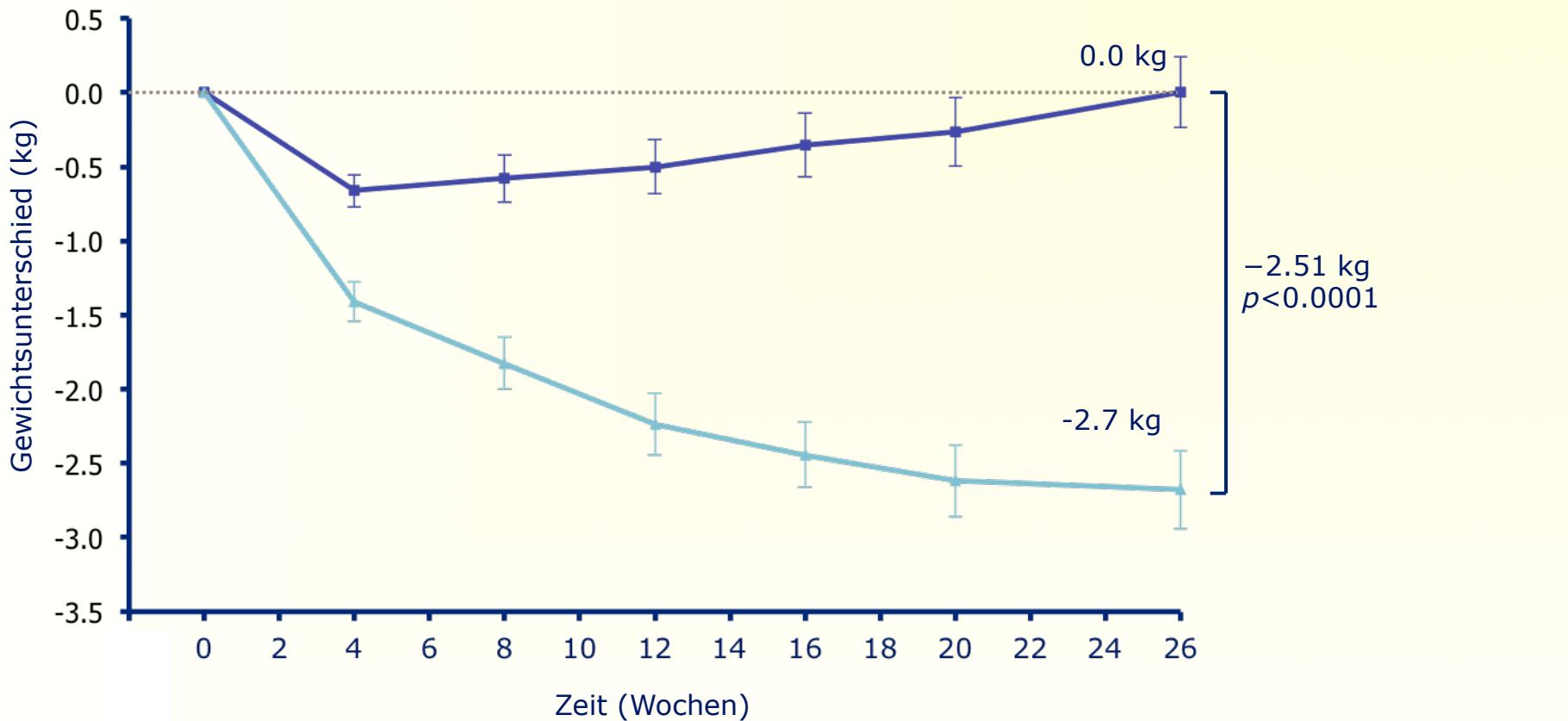
- Albiglutide (Eberzan®) once weekly versus Sitagliptin bei NI
  - Besser BZ-Einstellung bei gleicher Verträglichkeit

# Neue Kombination

# Xultophy ®

## DUAL™ II: Gewichtsveränderung<sup>1</sup>

IDeg (n=199)  
IDeGLira (n=199)

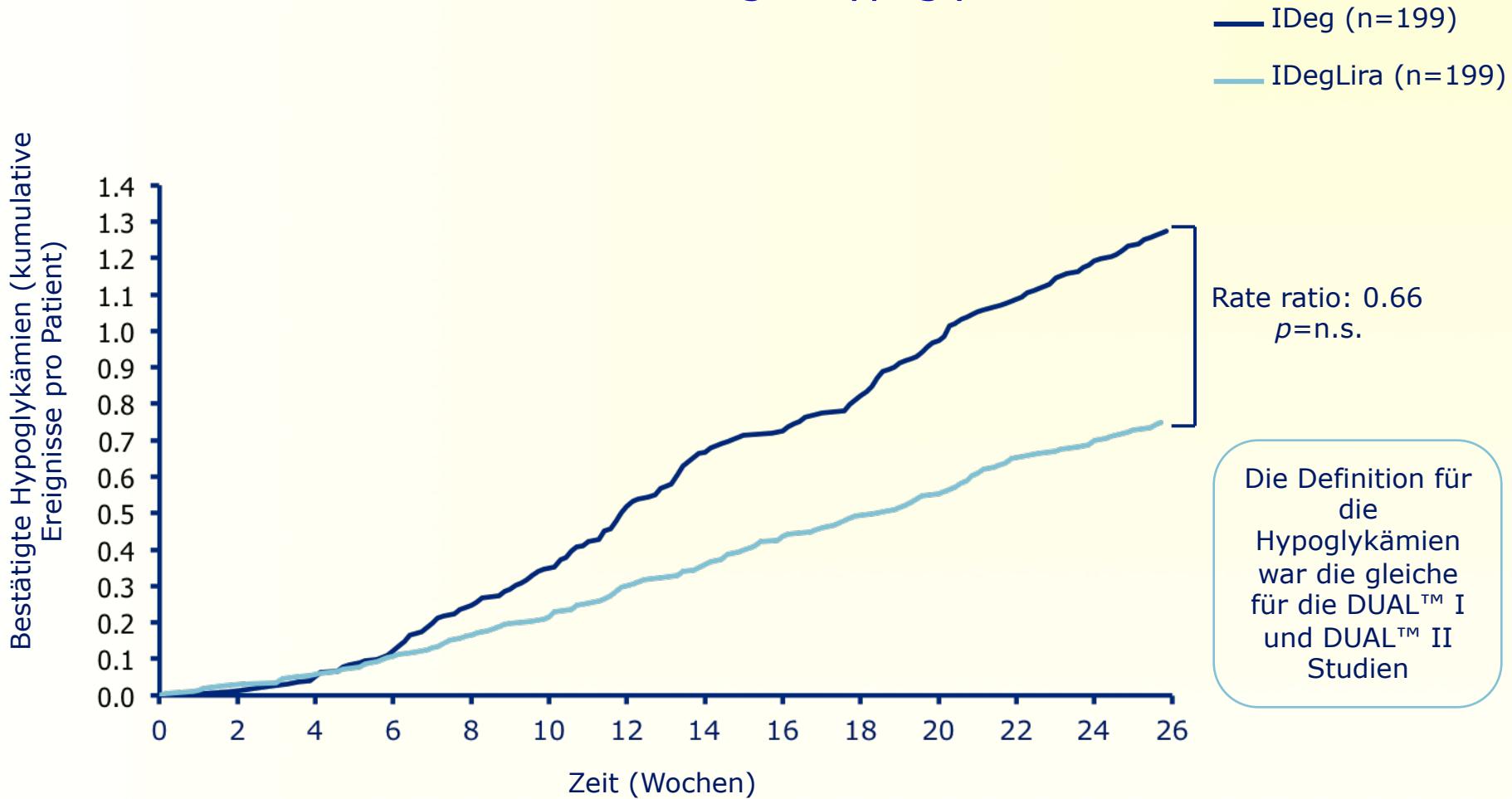


Die maximal erlaubte Dosis von IDeg war 50 Einheiten/Tag

<sup>1</sup> Buse J et al. Contribution of liraglutide in the fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDeGLira). Diabetes Care. 2014; doi:10.2337/dc14-0785/-DC1

# Xultophy ®

## DUAL™ II: Bestätigte Hypoglykämien<sup>1</sup>

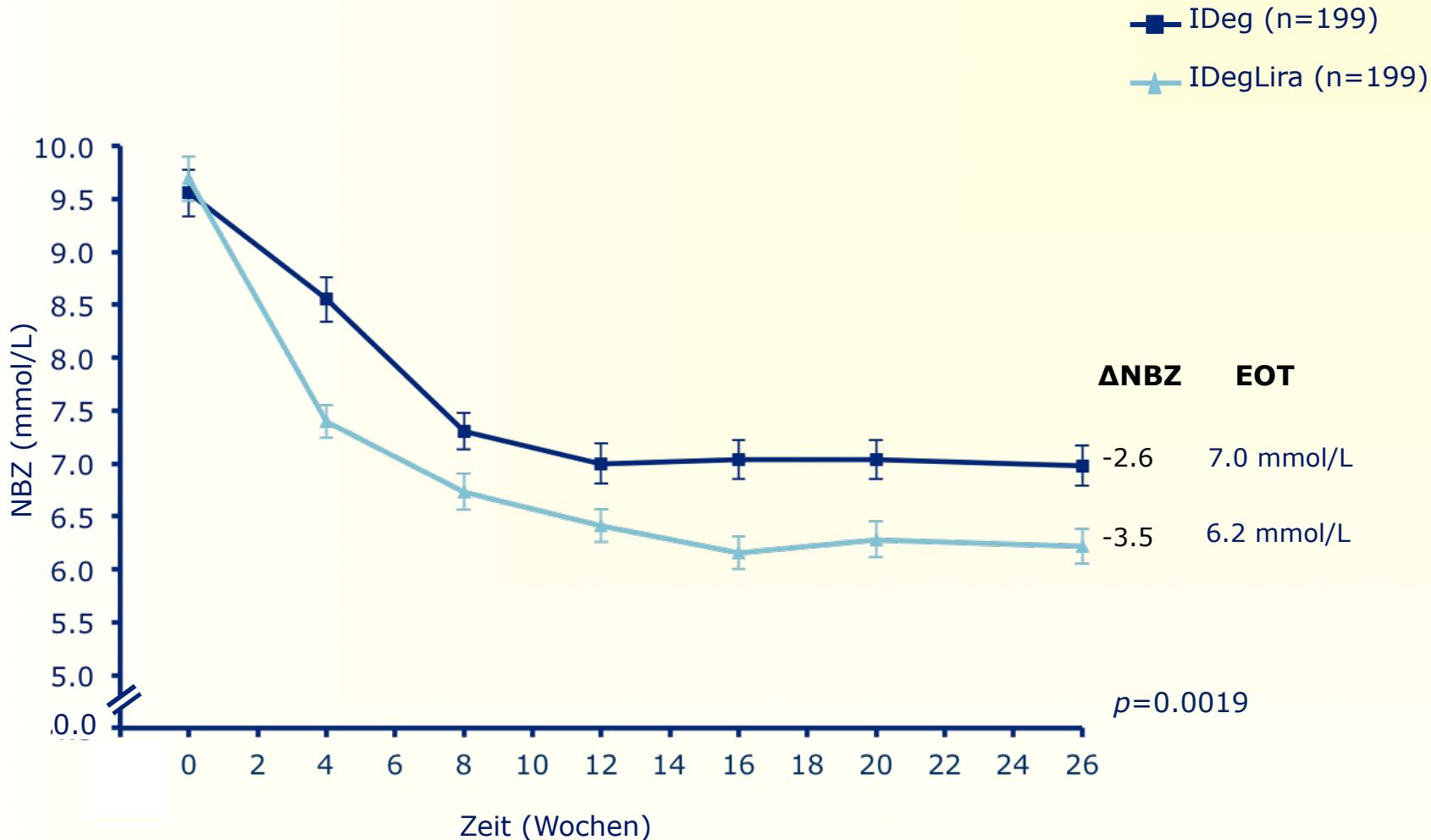


Die Definition für die Hypoglykämien war die gleiche für die DUAL™ I und DUAL™ II Studien

	IDeg	IDegLira
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.0	6.9
HbA <sub>1c</sub> <7.0% (%)	23.1	60.3

# Xultophy ®

## DUAL™ II: Nüchternblutzucker über die Zeit<sup>1</sup>

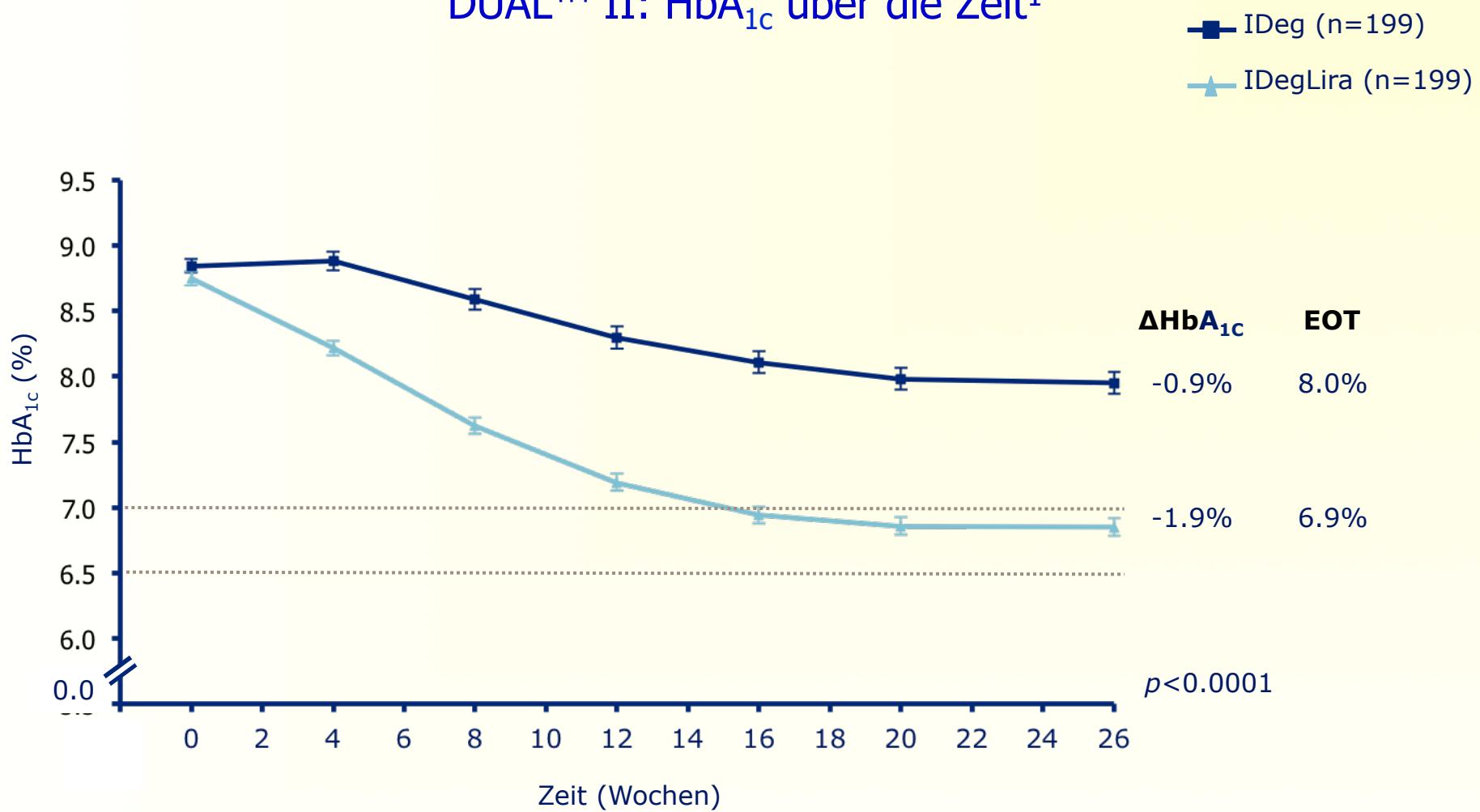


NBZ: Nüchternblutzucker; EOT, end of trial (Ende der Studie); Die maximal erlaubte Dosis von IDeg war 50 Einheiten/Tag

<sup>1</sup> Buse J et al. Contribution of liraglutide in the fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care. 2014; doi:10.2337/dc14-0785/-DC1

# Xultophy ®

## DUAL™ II: HbA<sub>1c</sub> über die Zeit<sup>1</sup>



EOT, end of trial (Ende der Studie); Die maximal erlaubte Dosis von IDeg war 50 Einheiten/Tag

<sup>1</sup> Buse J et al. Contribution of liraglutide in the fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care. 2014; doi:10.2337/dc14-0785/-DC1

# Basisinsulin genügt nicht mehr

- Exenatide vs Bolus: gleich gute BZ-Kontrolle

## Wer ist der Sieger: GLP-1, DPP-IV oder SUH?

- After 6 months of treatment, exenatide or sitagliptin had no significant effect on functional b-cell mass, whereas glimepiride appeared to enhance b- and a-cell secretion.

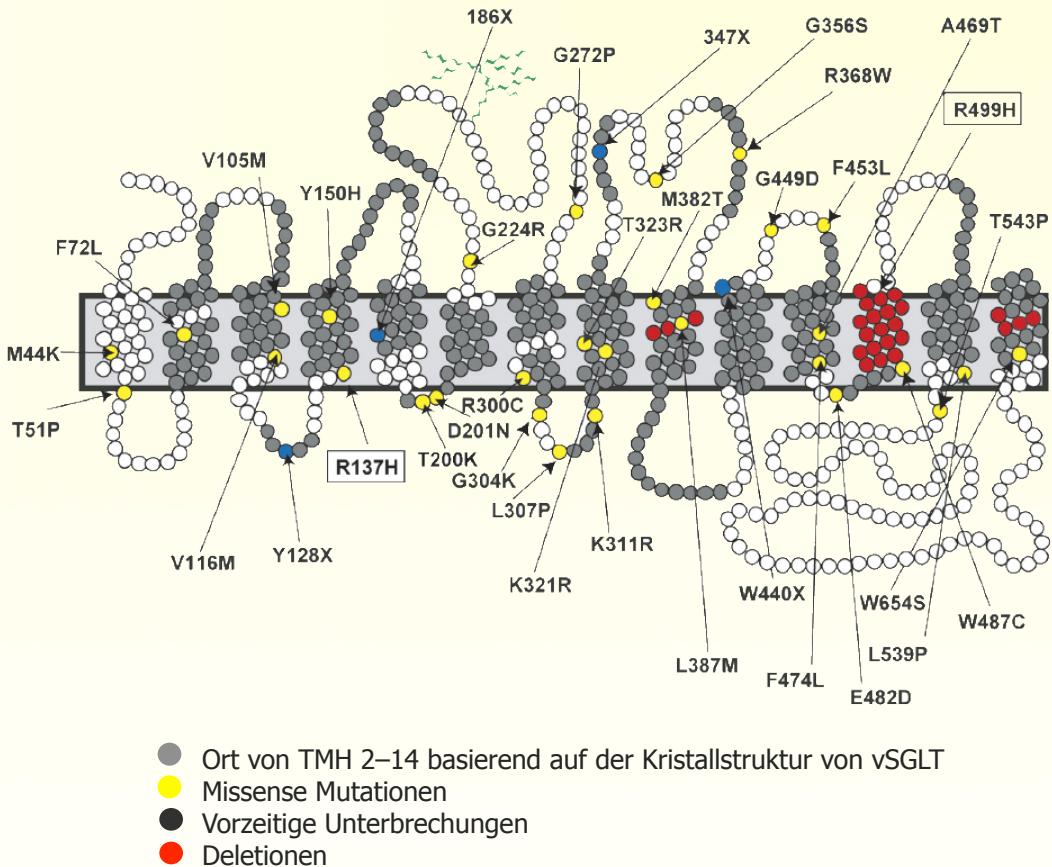
Diabetes Care 2014;37:2451–2458

Diabetes Care 2014;37:2763–2773

# Familiäre renale Glukosurie<sup>1–4</sup>

- Verursacht durch Mutationen des SGLT-2-Gens
- Verminderte renale Glukosereabsorption führt zu Glukoseausscheidung über den Urin
- Ausscheidung von 1–180 g Glukose pro Tag über den Urin
- Normale Plasmaglukosespiegel
- Keine Hinweise auf renale tubuläre Dysfunktion oder Nierenkomplikationen
- Hypoglykämie und Volumenmangel selten - wenn überhaupt - beobachtet

Ort der SGLT-2- Mutationen an einem Sekundärstrukturmodell des Proteins



SGLT (Sodium-GLucose co-Transporter) = natriumabhängiger Glukosetransporter ; TMH= Transmembran-Helix

Referenzen: 1. Santer R et al. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2873–2882. 2. Santer R et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:133–141. 3. Calado J, et al. Kidney Int. 2011;79(Suppl 20):S7–S13. 4. Wright EM et al. Physiol Rev. 2011;91:733–794.

# SGLT-2

- anagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin (am selektivsten), ipragliflozin and tofogliflozin
- Gesättigt bei einer Glc von  $\geq 35$  mM
- Gencode seit 25 Jahren bekannt
- Auch bei Typ 1!

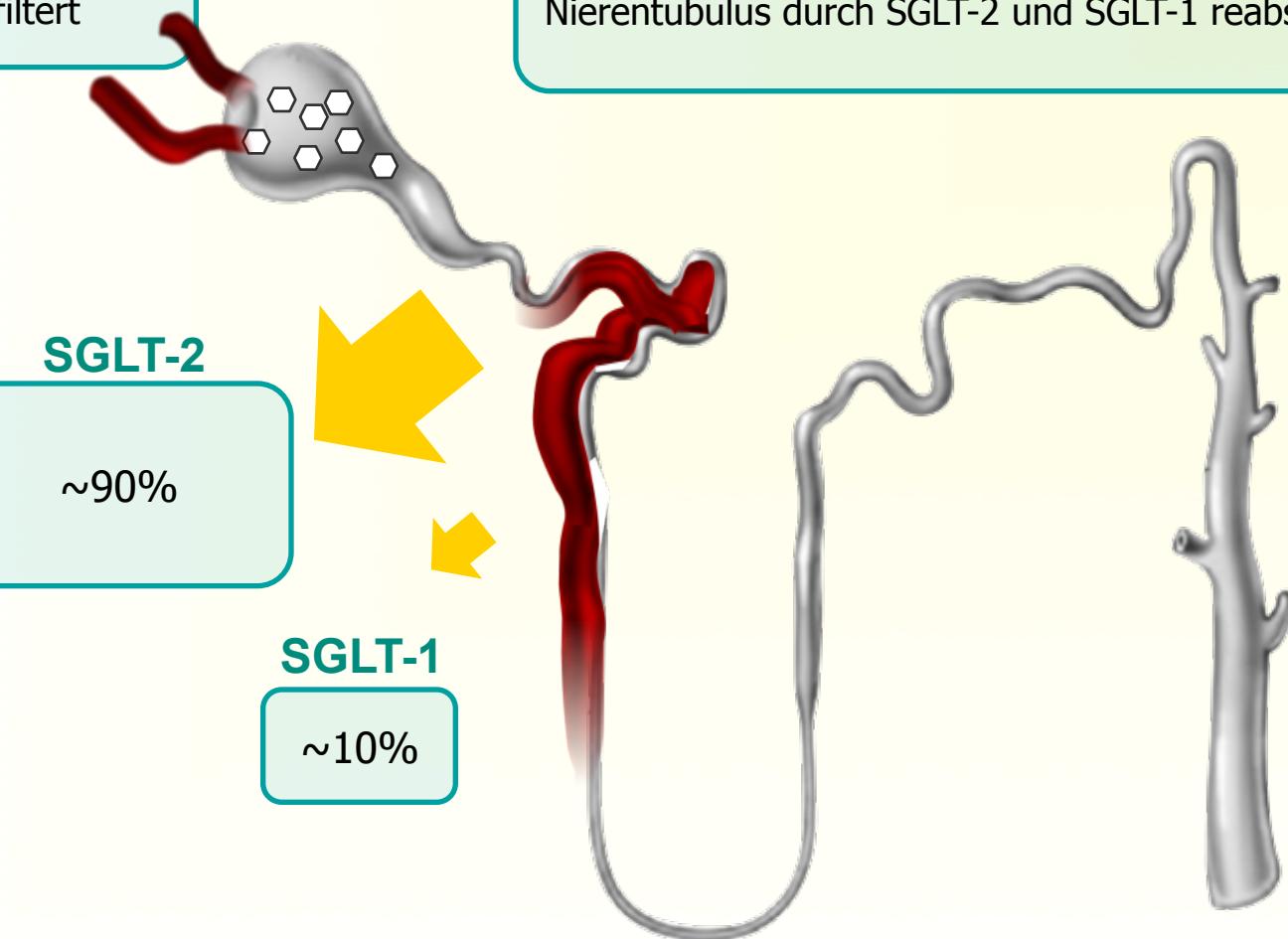
# SGLT-Transporter: der Glucosetransport

- Via Konzentrationsgradient: GLUT Familie
- Via aktivem Transport durch Na-Gradient: SGLT
- SGLT sind im GIT und Nieren
- SGLT-1: Dünndarm für Glc und Galactose, teils Niere
- SGLT-2: fam renale Glucosurie: keine Symptome, keine NI
- SGLT-3 Neuronen, GIT Nerven, Muskel =Sensor?
- SGLT-4: Na-dependent Mannose & Fructose  
Dünndarm und Niere
- SGLT-5: Nierenspez Mannose-Transporter

## Glukoserückresorption bei gesunden Personen

Täglich werden  
>>180 g Glukose  
gefiltert

Nahezu die gesamte filtrierte Glukose wird im proximalen Nierentubulus durch SGLT-2 und SGLT-1 reabsorbiert.<sup>1,2</sup>



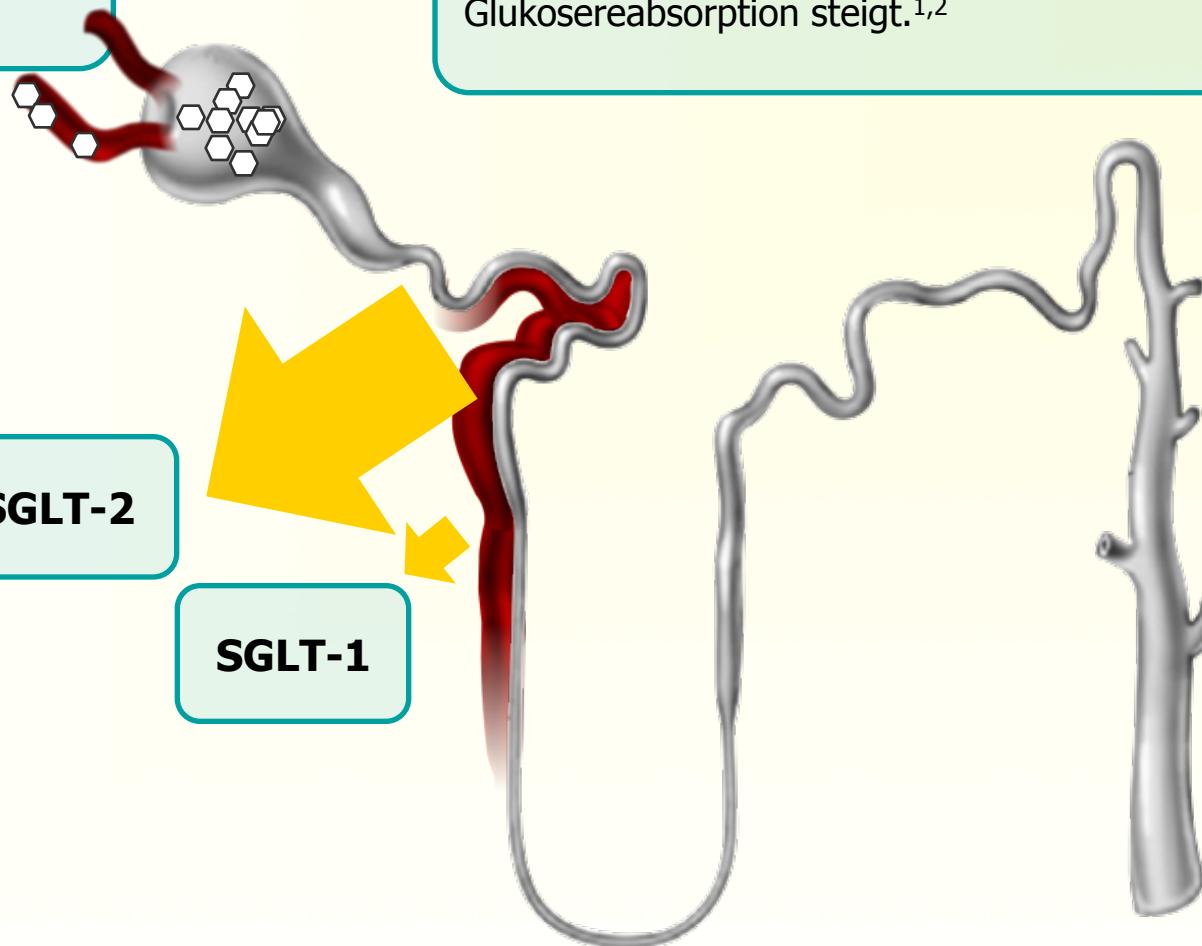
SGLT (Sodium-Glucose co-Transporter) = natriumabhängiger Glukosetransporter

Referenzen: 1. Gerich JE. Diabet Med. 2010;27:136–142. 2. Bakris GL et al. Kidney Int. 2009;75:1272–1277.

# Glukoserückresorption bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetes-Patienten

Täglich werden  
>>180 g Glukose  
gefiltert

Beim Typ-2-Diabetes wird SGLT-2 hochreguliert und die Glukosereabsorption steigt.<sup>1,2</sup>



**SGLT-2**

**SGLT-1**

Übersteigen der Nierenschwelle führt zu Ausscheidung von Glukose über den Urin

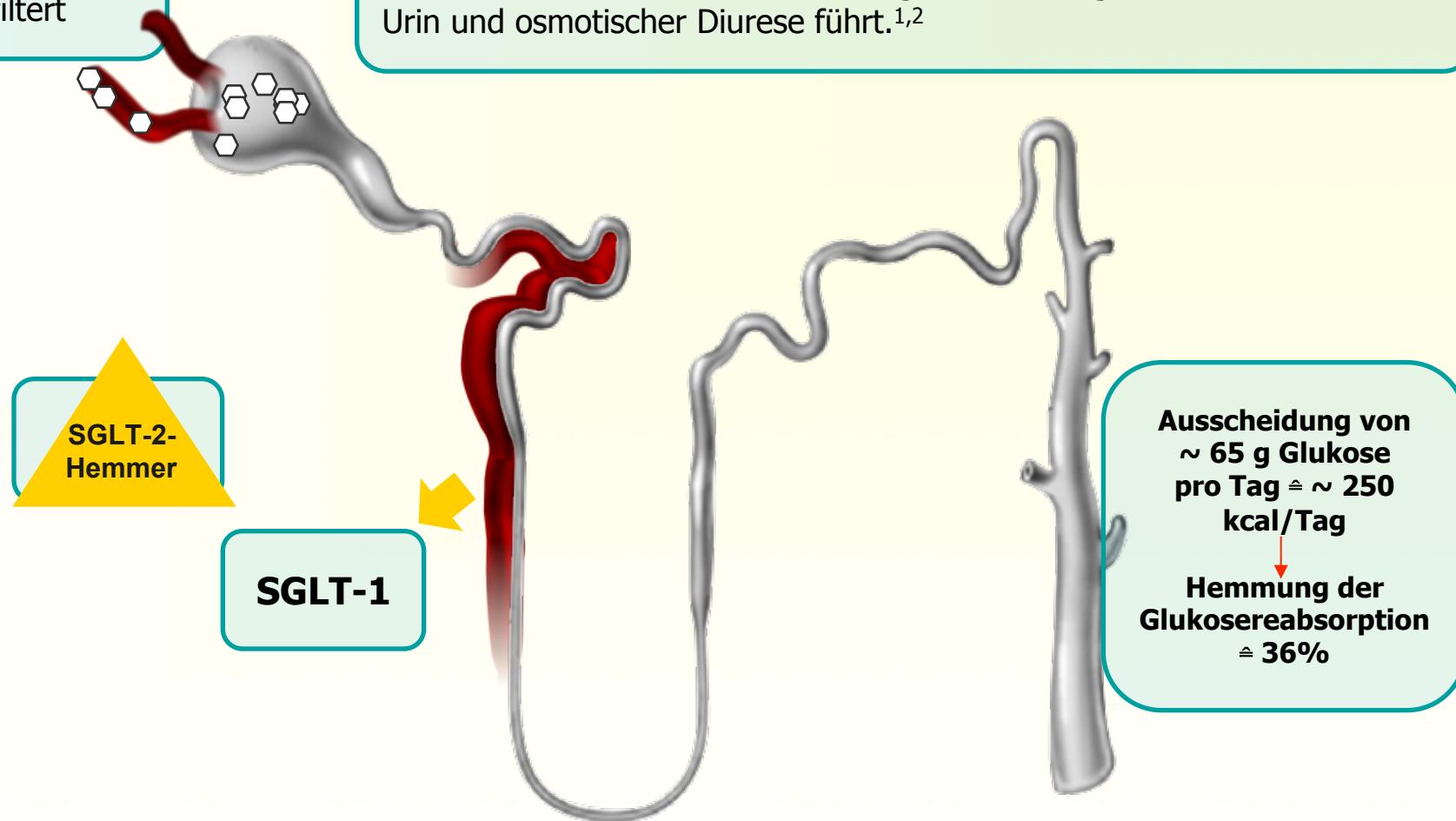
SGLT (Sodium-Glucose co-Transporter) = natriumabhängiger Glukosetransporter

Referenzen: 1. Gerich JE. Diabet Med. 2010;27:136–142. 2. Rahmoune H et al. Diabetes 2005;54:3427–34.

## Glukoserückresorption unter SGLT-2-Hemmung

Täglich werden  
>>180 g Glukose  
gefiltert

SGLT-2-Hemmer reduzieren die Glukosereabsorption im proximalen Nierentubulus, was zur Ausscheidung überschüssiger Glukose über den Urin und osmotischer Diurese führt.<sup>1,2</sup>



SGLT (Sodium-Glucose co-Transporter) = natriumabhängiger Glukosetransporter

Referenzen: 1. Gerich JE. Diabet Med. 2010;27:136–142. 2. Bakris GL et al. Kidney Int. 2009;75:1272–1277.

Ausscheidung von  
~ 65 g Glukose  
pro Tag  $\cong$  ~ 250  
kcal/Tag  
↓  
Hemmung der  
Glukosereabsorption  
 $\cong$  36%

# Brands

## ➤ Invokana

- 100/300 mg/d
- Monotherapie; Metfin, SU (m/o Metfin)
- KreaCl > 60ml/min bis 300mg; 45-60: 100 mg/d
- Nicht bei schwerer Leberinsuffizienz

## ➤ Forxiga

- 5 oder 10 mg
- Monotherapie; Metfin, DPP-IV (mit/ohne Metfin), SH und oder Insulin
- Bis KreaCl 60 ml/min
- Schwere Leberfunktionsstörung nur 5mg/d

## ➤ Jardiance

- 10 mg/d
- Monotherapie; Metfin mit oder ohne SH; Insulin alleine oder mit Metfin u/o SH

Danke