

# Diabetes Typ 2 OAD



# Heutzutage....

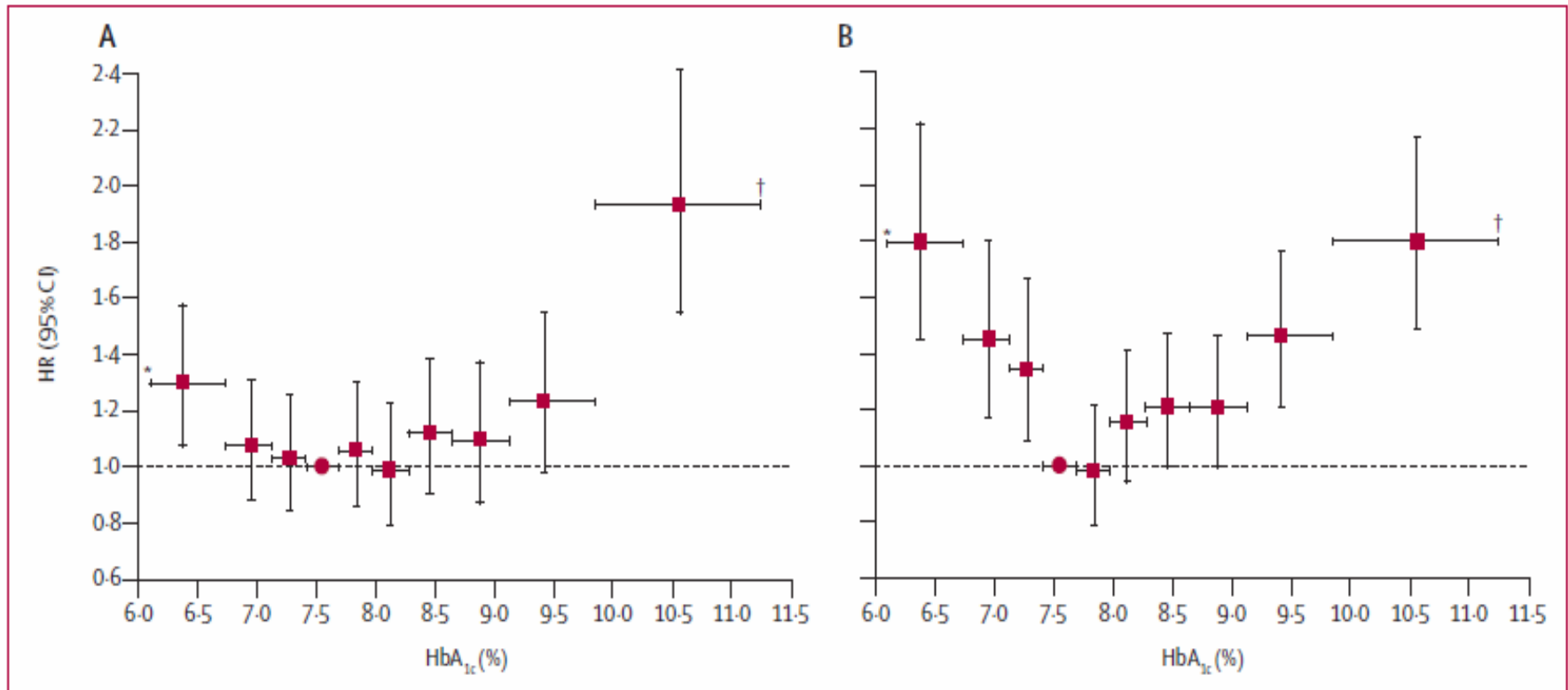
1. Individuelle HbA1c Ziele
2. Individualisierte, patientenzentrierte Therapie je nach Ko-morbiditäten bzw Problemen

# Therapieziele generell



<b>HbA1c</b>	<u>Healthy</u> $\leq 7.0\%$	Healthy $\leq 7.5\%$	Functionally independent 7.0 – 7.5%
		Complex/intermediate $\leq 8.0\%$	Functionally dependent 7.0 – 8.0%
	<u>Frail</u> $\leq 8.5\%$	Very complex/poor health $< 8.5\%$	Frail $\leq 8.5\%$

# Survival as a function of HbA1c



**Figure 1: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by HbA<sub>1c</sub> deciles in people given oral combination and insulin-based therapies**  
Cox proportional hazards models were used, with the HbA<sub>1c</sub> base case scenario. Vertical error bars show 95% CIs, horizontal bars show HbA<sub>1c</sub> range. Red circle=reference decile. \*Truncated at lower quartile. †Truncated at upper quartile. Metformin plus sulphonylureas (A); and insulin-based regimens (B).

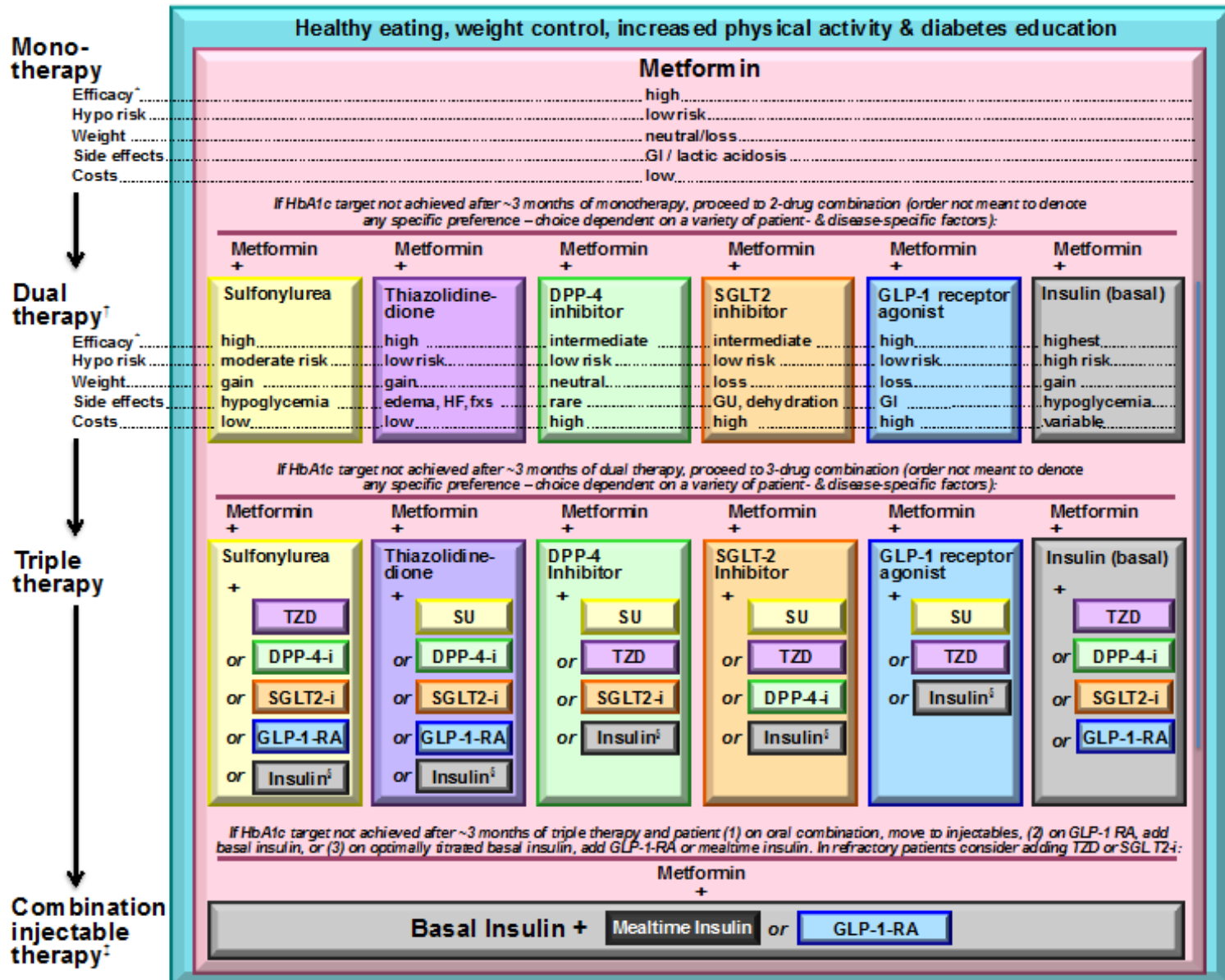
# Was ist das HbA1c?

Table 8—Correlation of A1C with average glucose

A1C (%)	Mean plasma glucose	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

Durchschnittlicher BZ= HbA1c x 2 - 5

# Heutiger Therapiealgorithmus



# Verfügbare Therapien für den DM 2 (inkl. Namen)

1. Metformin (Glucophage, Metfin)
2. Sulfonylharnstoffe (Diamicron, Gliclazid)
3. Glinide (Novonorm)
4. Glitazone (Actos)
5. DPP-4 Antagonisten (Januvia, Galvus, Trajenta, Onglyza, Xelevia, Vipidia)
6. GLP-1 Agonisten (Victoza, Byetta, Bydureon, Trulicity)
7. SGLT-2 Inhibitoren (Jardiance, Forxiga, Invokana)
8. Insulin

# Metformin (Metfin, Glucophage)

- Vorteile

- keine Hypoglykämien
- Gewichtsneutral bis leichte Gewichtsabnahme
- kardioprotektiv (UKPDS)
- langjährige Erfahrung vorhanden
- ? anti-kanzerogen (Darm, Mamma)
- billig

- Nachteile

- Blähungen, Diarrhoe (deshalb langsame Aufdosierung)
- Vitamin B12 Mangel (hemmt dessen Aufnahme)
- Laktatazidose (selten)





# Metformin und Nierenfunktion

- Cochrane Database systemic Review 2010:  
347 Studien und Kohortenuntersuchungen: kein Fall von Laktatazidose bei > 70'000 Metforminjahren  
Cave Dehydratation, Alkoholismus

Table 1—Proposed recommendations for use of metformin based on eGFR

eGFR level (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	Action
≥60	No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually
<60 and ≥45	Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)
<45 and ≥30	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) Do not start new patients on metformin
<30	Stop metformin



Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

# Sulfonylharnstoffe

(empfohlen nur Diamicron = Gliclazid)

- Vorteile

- billig
- langjährige Erfahrung vorhanden
- gute Wirksamkeit
- extended release Präparate vorhanden (Diamicron MR 60)

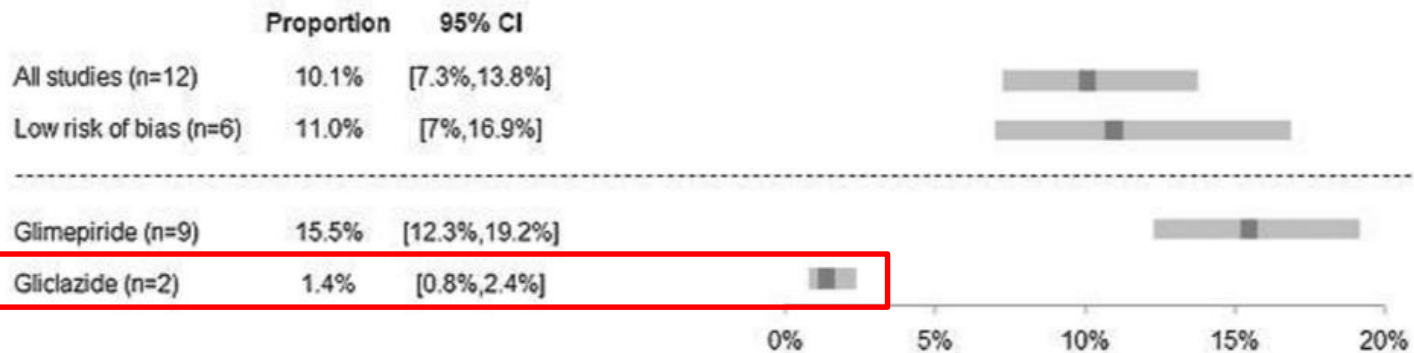
- Nachteile

- Hypoglykämiegefahr
- Gewichtszunahme
- exacerbieren Inselzellfunktion

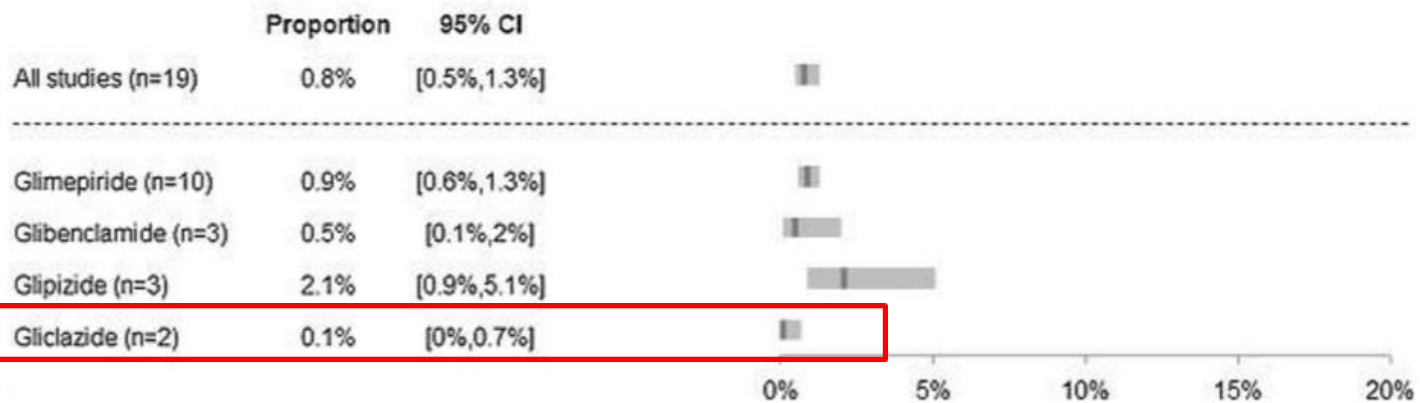


# Sulfonylharnstoffe und Hypoglykämie

## Mild hypoglycaemia $\leq 3.1$ mmol/L



## Severe hypoglycaemia



# Glinide (Novonorm)

- Vorteile

- geeignet bei postprandialen BZ Anstieg (milde Diabetesformen)
- kurze Halbwertszeit (ca. 4 h) und hepatische Inaktivierung, somit günstig bei Niereninsuffizienz

- Nachteile

- mehrmal tägliche Dosierung (zu jeder Mahlzeit)
- Hypoglykämiegefahr
- Gewichtszunahme
- teuer



# Pioglitazon (Actos)

- Vorteile

- keine Hypoglykämien
- senkt Triglyceride, erhöht HDL
- Insulinsensitizer
- langanhaltende Wirkung

- Nachteile

- Gewichtszunahme
- Flüssigkeitsretention (Oedeme und Herzinsuffizienz)
- erhöhtes Frakturrisiko
- Makulaödem
- ? kanzerogen (Prostata und Pankreas, Blasenkarzinome nicht bestätigt), Therapie max. 2 Jahre
- teuer



# DPP-4 Antagonisten

(Januvia, Galvus, Trajenta, Onglyza, Xelevia, Vipidia)

- Vorteile

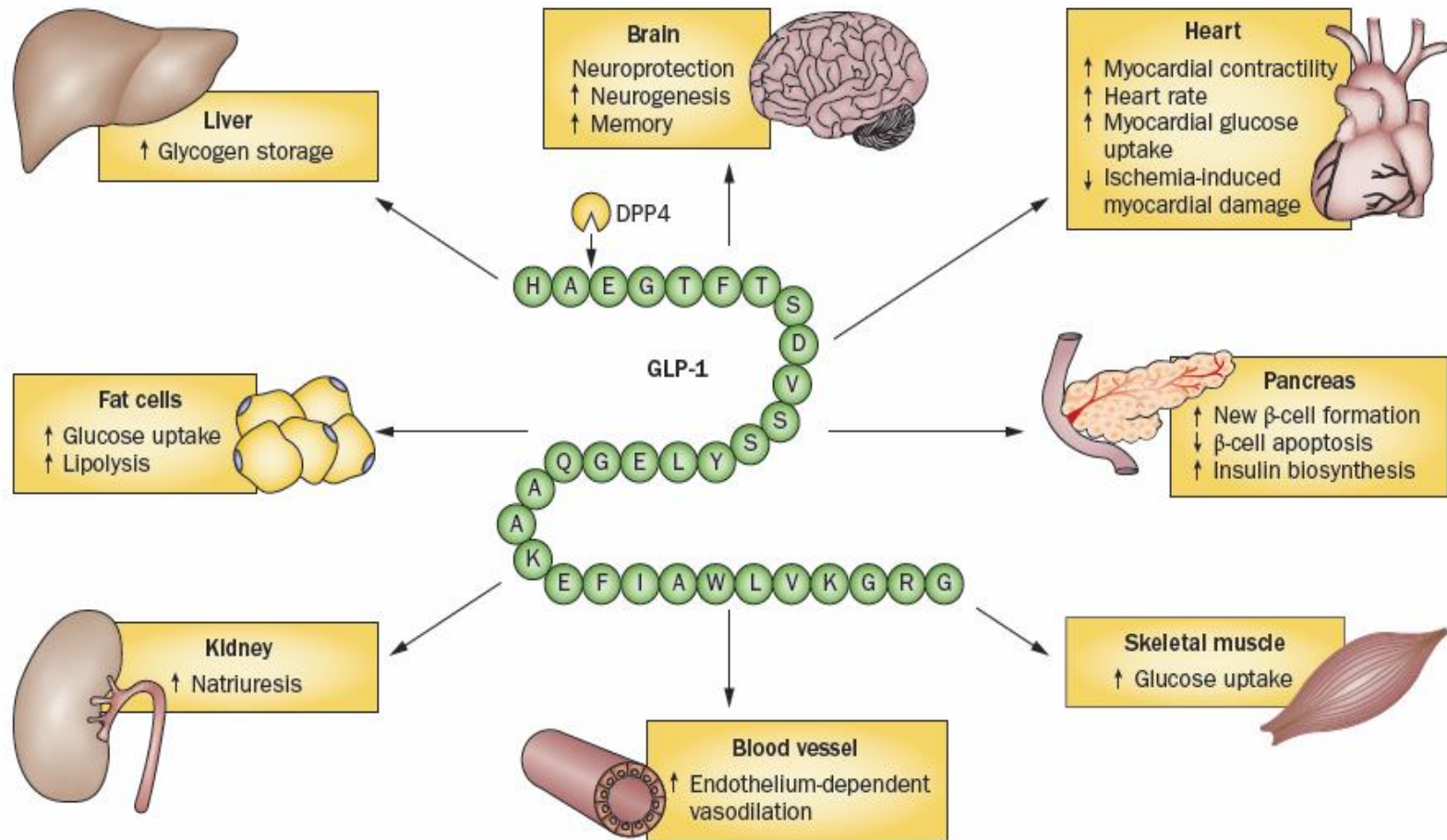
- leichte Appetitabnahme
- Gewichtsneutral bis leicht senkend
- keine Hypoglykämien
- protektiver Effekt auf Betazellen
- Kombination mit Metformin in einer Tablette möglich (Janumet, Galvumet, Velmetia.....)

- Nachteile

- geringere HbA1c Senkung als Metformin oder Sulfonylharnstoffe
- teuer



# Wirkmechanismus der DPP-4 Antagonisten und GLP-1 Agonisten



# GLP-1 Agonisten

(Byetta, Victoza, Trulicity, Bydureon)

- Vorteile
  - Verlangsamung der Magenentleerung
  - Appetithemmung
  - Gewichtsreduktion (meist moderat, gelegentlich signifikant)
  - keine Hypoglykämien
  - protektiver Effekt auf Betazellen
  - LEADER Studie:
    - positiver Einfluss auf Lipide/ kardiovaskuläres System
    - nephroprotektiv





# GLP-1 Agonisten

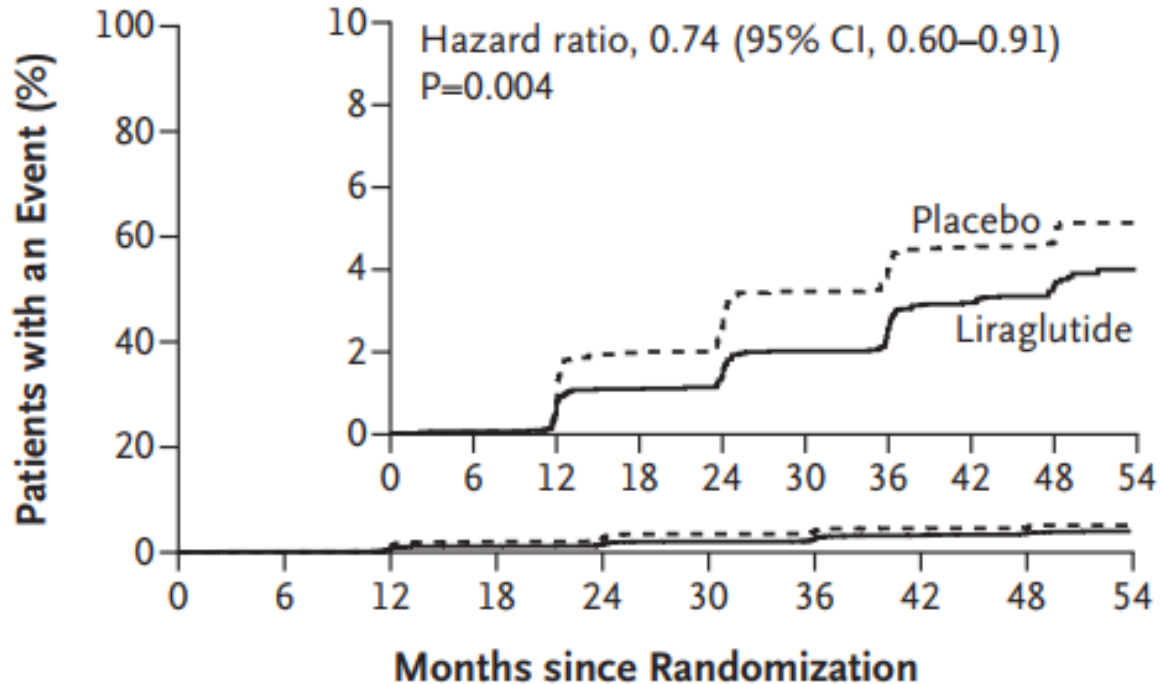
(Byetta, Victoza, Bydureon)

- Nachteile
  - teuer
  - subkutane Gabe
  - Nausea/Erbrechen
  - (Pankreatitis: 1 Fall pro 5'000 Patientenjahren)



# LEADER Studie

## New Onset of Persistent Macroalbuminuria

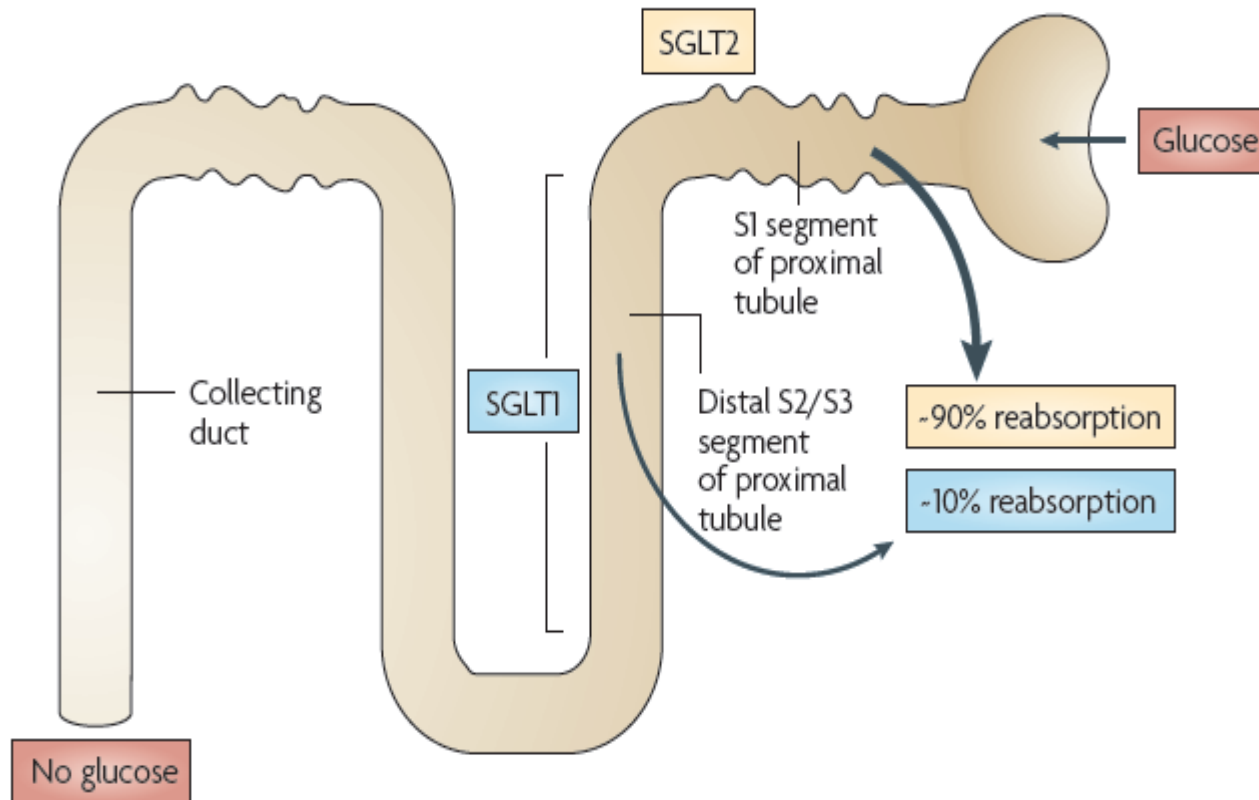


### No. at Risk

Placebo	4672	4646	4551	4455	4359	4252	4162	4073	1642	442
Liraglutide	4668	4638	4570	4508	4437	4353	4268	4182	1662	461

# SGLT-2 Inhibitoren

(sodium glucose linked transporter 2)

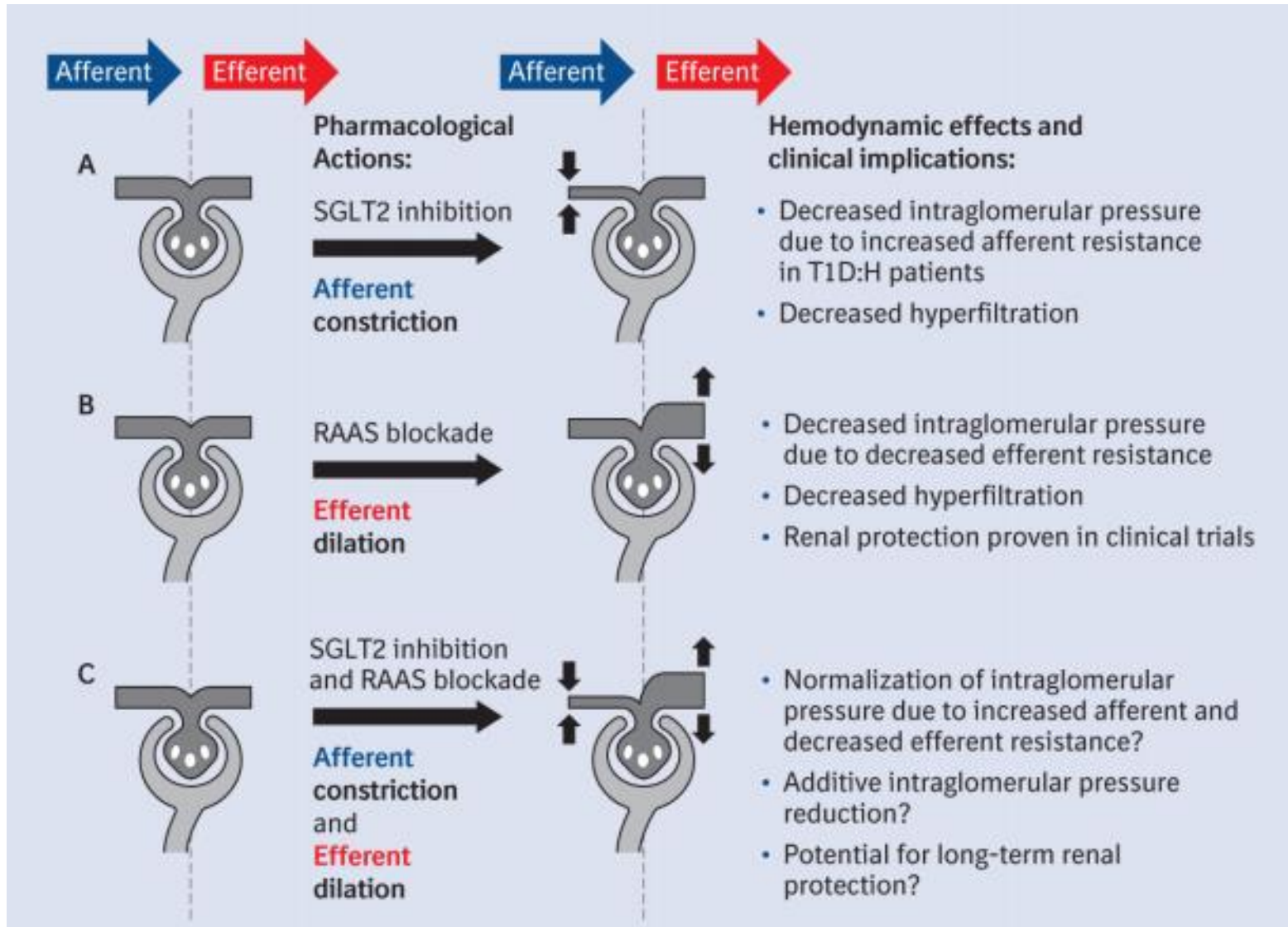


Chao E, Henry R. Nature Reviews 2010;9:551-559.

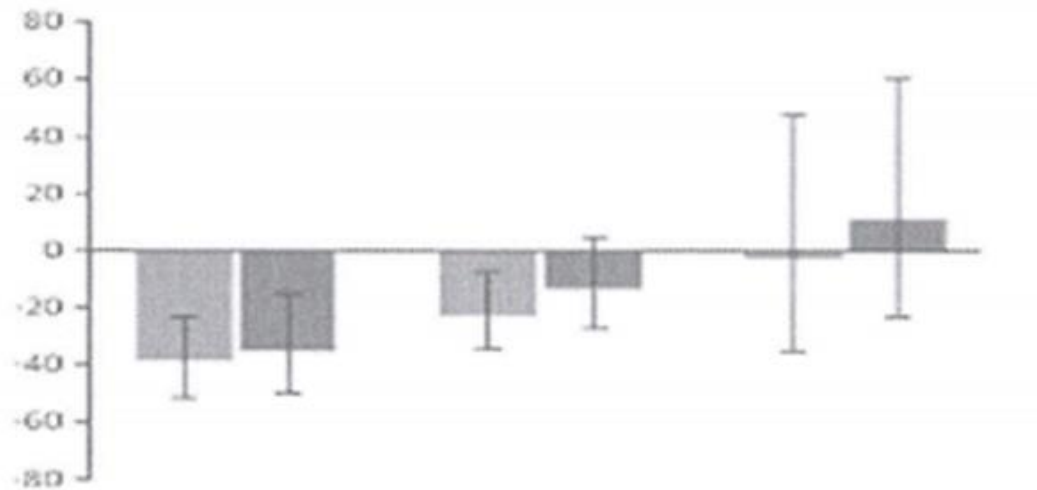
# SGLT-2 Inhibitoren

## (Jardiance, Forxiga, Invokana)

- Vorteile
  - Gewichtsneutral bis leicht senkend
  - keine Hypoglykämien
  - Blutdrucksenkend
  - EMPA-REG/CANVAS Studien:
    - positiver Effekt auf kardiovaskuläres System
    - nephroprotektion
- Nachteile
  - vermehrte HWI und Pilzinfekte
  - Dehydratation und Orthostaserisiko
  - Risiko einer Ketoazidose (FDA Warnung 05/15)
  - ungeeignet bei GFR < 45-60 ml/min, Alter > 85 J



# CV Tod und HI Hospitalisationen



**EMPA-REG**  
SGLT-2 (empagliflozin)

**LEADER**  
GLP-1 (liraglutide)

**SUSTAIN-6**  
GLP-1 (semaglutide)

Hellgrau= CV Tod

Dunkelgrau= Hospitalisation bei HI

# Welches OAD?

	Metformin	Sulfonylharnstoffe	(Glinide)	(Pioglitazon)	DPP-4	GLP-1	SGLT-2	Insulin
Koronare Herzkrankheit	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	Cave Herzinsuff.	neutral	✓	✓	✓
Niereninsuffizienz	Cave Kontraindikationen	Cave Hypoglyk.	✓	Cave Oedeme	✓	keine Daten	Cave Kontraindikation	✓
Leberinsuffizienz	Cave schwere Leberinsuff.	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	ev. bei Steatose	bei milder Leberinsuff.	Keine Daten	Keine Daten	✓
Berufliche Fahrer	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	✓	✓	✓	✓	Instruktion Fahrregeln
Vermeidung v. Hypoglykämien	✓	nein	nein	✓	✓	✓	✓	vorsichtige Dosierung
Gewichtsreduktion	neutral	nein	nein	nein	✓	✓	✓	nein
Nephroprotektion	nein	nein	nein	nein	nein	✓	✓	nein

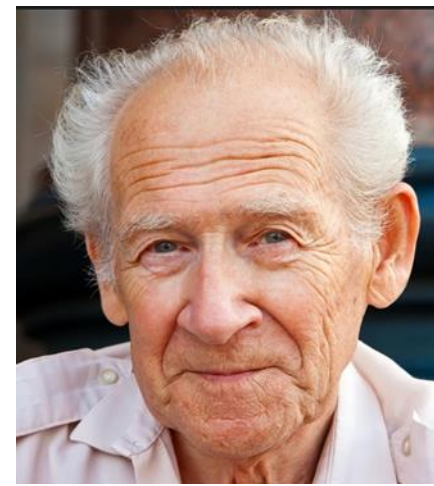
✓ = besonders geeignet

Farbig hinterlegt: gleicher Wirkmechanismus, Kombination nicht sinnvoll

# Beispiele



# Herr Müller, 76 jährig



1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2003)
2. Coxarthrose bds
3. St.n. zweimaligen F... en vor vielen Jahren
4. Atheroskler... uen
5. PA...

**Individuelles HbA1c Ziel?**

**HbA1c 9.9%**

Glucophage 1000 mg 1-0-1, Amaryl 2 mg 1-0-0

BMI 25 kg/m<sup>2</sup>, Gewicht 80 kg

GFR 35 ml/min

# Herr Müller, 76 jährig

1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2003)
2. Coxarthrose bds
- 3. St.n. zweimaligen Epilepsieanfällen vor vielen Jahren**
- 4. Atherosklerose der Carotiden**
- 5. PAVK Grad II**

HbA1c 9.9%

Glucophage 1000 mg 1-0-1, Amaryl 2 mg 1-0-0

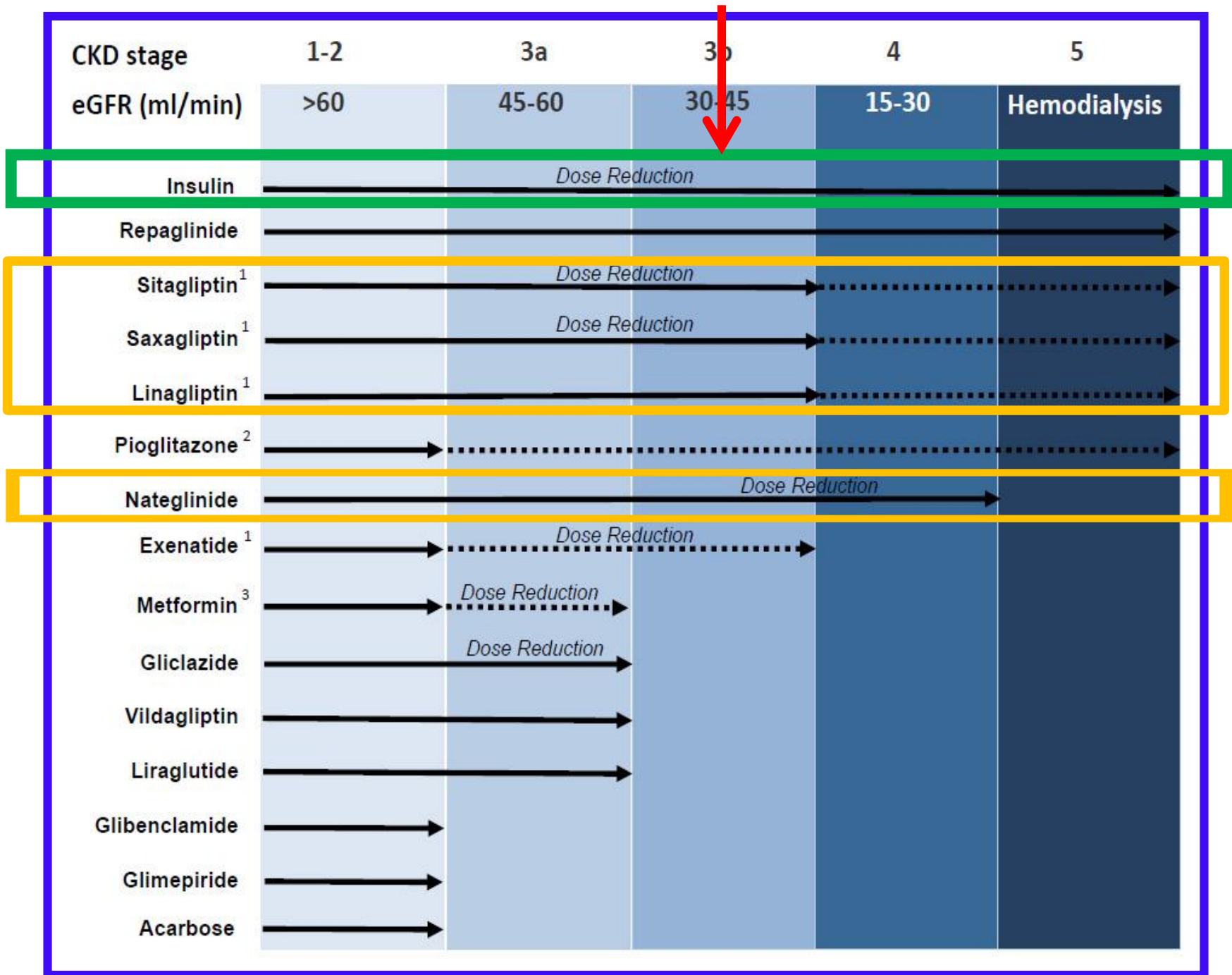
BMI 25 kg/m<sup>2</sup>, Gewicht 80 kg

**GFR 35 ml/min**

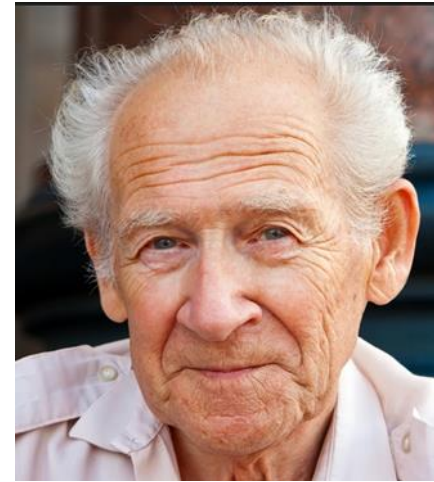
# Therapieentscheid aufgrund...

- **Vermeidung Hypo** (Verkehr, **KHK**, Demenz)
- Vermeidung Gewichtszunahme
- Komplexe vs einfache - Orale vs subkutane Therapie
- **Niereninsuffizienz**
- Herzinsuffizienz, Hepatopathie
- Komorbiditäten: Osteoporose, Pankreatitis, rez. HWI, Colitis, Makulaödem, etc
- Komedikation: Steroide, Immunsuppression
- Kosten, Erfahrung, Evidenz

	Metformin	Sulfonylharnstoffe	(Glinide)	(Pioglitazon)	DPP-4	GLP-1	SGLT-2	Insulin
Koronare Herzkrankheit	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	Cave Herzinsuff.	neutral	✓	✓	✓
Niereninsuffizienz	Cave Kontraindikationen	Cave Hypoglyk.	✓	Cave Oedeme	✓	keine Daten	Cave Kontraindikation	✓
Leberinsuffizienz	Cave schwere Leberinsuff.	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	ev. bei Steatose	bei milder Leberinsuff.	Keine Daten	Keine Daten	✓
Berufliche Fahrer	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	✓	✓	✓	✓	Instruktion Fahrregeln
Vermeidung v. Hypoglykämien	✓	nein	nein	✓	✓	✓	✓	vorsichtige Dosierung
Gewichtsreduktion	neutral	nein	nein	nein	✓	✓	✓	nein
Nephroprotektion	nein	nein	nein	nein	nein	✓	✓	nein



# Herr Müller, 76 jährig



1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2003)
  2. Coxarthrose bds
  3. St.n. zweimaligen Epilepsieanfällen vor vielen Jahren
  4. Atherosklerose der Carotiden
  5. PAVK Grad II
- ? bisher Glucophage und Amaryl

Glucophage ↓ 500 mg 1-0-1, Amaryl stopp  
DPP-4 Hemmer plus Basisinsulin  
Mischinsulin

# Herr Koch, 70 jährig

1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2015)
2. Koronare Herzkrankheit mit St<sup>r</sup> 1 Woche

**Individuelles HbA1c Ziel?**

**HbA1c 8.5%**

BMI 31 kg/m<sup>2</sup>, Gewicht 96 kg

GFR 50 ml/min



# Herr Koch, 70 jährig

1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2015)
2. **Koronare Herzkrankheit mit St. n. Infarkt vor 1 Woche**

HbA1c 8.5%

**BMI 31 kg/m<sup>2</sup>**, Gewicht 96 kg

GFR 50 ml/min



# Therapieentscheid aufgrund...

- **Vermeidung Hypo** (Verkehr, **KHK**, Demenz)
- **Vermeidung Gewichtszunahme**
- Komplexe vs einfache - Orale vs subkutane Therapie
- Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz, Hepatopathie
- Komorbiditäten: Osteoporose, Pankreatitis, rez. HWI, Colitis, Makulaödem, etc
- Komedikation: Steroide, Immunsuppression
- Kosten, Erfahrung, Evidenz

	Metformin	Sulfonylharnstoffe	(Glinide)	(Pioglitazon)	DPP-4	GLP-1	SGLT-2	Insulin
Koronare Herzkrankheit	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	Cave Herzinsuff.	neutral	✓	✓	✓
Niereninsuffizienz	Cave Kontraindikationen	Cave Hypoglyk.	✓	Cave Oedeme	✓	keine Daten	Cave Kontraindikation	✓
Leberinsuffizienz	Cave schwere Leberinsuff.	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	ev. bei Steatose	bei milder Leberinsuff.	Keine Daten	Keine Daten	✓
Berufliche Fahrer	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	✓	✓	✓	✓	Instruktion Fahrregeln
Vermeidung v. Hypoglykämien	✓	nein	nein	✓	✓	✓	✓	vorsichtige Dosierung
Gewichtsreduktion	neutral	nein	nein	nein	✓	✓	✓	nein
Nephroprotektion	nein	nein	nein	nein	nein	✓	✓	nein

# Herr Koch, 70 jährig



1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2015)
2. Koronare Herzkrankheit mit St. n. Infarkt vor 1 Woche

? bisher keine Therapie

Metformin 1000 mg 1-0-1 plus SGLT-2  
oder plus GLP-1 (zB. Victoza)  
oder plus Basisinsulin  
oder Xultophy

# Herr Suter, 46 jährig



1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2003)
2. Lastwagenfahrer (Kategorie C)

**HbA1c**

**Individuelles HbA1c Ziel?**

Gewicht 99 kg, BMI 33 kg/m<sup>2</sup>

Galvus 50 mg 1-0-0, Metfin 500 mg 1-0-0

# Therapieentscheid aufgrund...

- **Vermeidung Hypo (Verkehr, KHK, Demenz)**
- **Vermeidung Gewichtszunahme**
- Komplexe vs einfache - orale vs subkutane Therapie
- Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz, Hepatopathie
- Komorbiditäten: Osteoporose, Pankreatitis, rez. HWI, Colitis, Makulaödem, etc
- Komedikation: Steroide, Immunsuppression
- Kosten, Erfahrung, Evidenz

	Metformin	Sulfonylharnstoffe	(Glinide)	(Pioglitazon)	DPP-4	GLP-1	SGLT-2	Insulin
Koronare Herzkrankheit	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	Cave Herzinsuff.	neutral	✓	✓	✓
Niereninsuffizienz	Cave Kontraindikationen	Cave Hypoglyk.	✓	Cave Oedeme	✓	keine Daten	Cave Kontraindikation	✓
Leberinsuffizienz	Cave schwere Leberinsuff.	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	ev. bei Steatose	bei milder Leberinsuff	Keine Daten	Keine Daten	✓
Berufliche Fahrer	✓	Cave Hypoglyk.	Cave Hypoglyk.	✓	✓	✓	✓	Instruktion Fahrregeln
Vermeidung v. Hypoglykämien	✓	nein	nein	✓	✓	✓	✓	vorsichtige Dosierung
Gewichtsreduktion	neutral	nein	nein	nein	✓	✓	✓	nein
Nephroprotektion	nein	nein	nein	nein	nein	✓	✓	nein

Tabelle 3: Hypoglykämierisiko und Massnahmen bei Lenkern der 1. und 2. medizinischen Gruppe

Kein Risiko	Keine Behandlung mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Blutzuckermessungen vor oder während der Fahrt notwendig</li> </ul>
Tiefes Risiko	Behandlung mit analogem Basalinsulin allein 1x täglich oder Behandlung mit Gliclazid oder Gliniden (keine Kombination dieser Therapien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Fahreignung für Führerausweiskategorien D und D1</li> <li>Regelmässige Blutzuckermessungen 3-4x täglich</li> <li>Keine Blutzuckermessungen vor jeder Fahrt nötig</li> <li>Hypoglykämie-Prophylaxe (Kohlenhydrate) und Blutzuckermessgerät im Fahrzeug mitführen</li> <li>Beurteilung durch Facharzt/Fachärztin Endokrinologie/Diabetologie (oder einen anderen Facharzt/Fachärztin mit Dignität Diabetologie) und verkehrsmedizinische Begutachtung</li> </ul>
Erhöhtes Risiko	Behandlung mit Insulin (kein analoges Basalinsulin allein, oder analoges Basalinsulin 1x täglich in Kombination mit anderen hypoglykämischen Substanzen) und/oder Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (ausser Gliclazid).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Fahreignung für Führerausweiskategorien D und D1</li> <li>Beurteilung durch Facharzt/Fachärztin Endokrinologie/Diabetologie (oder einen anderen Facharzt/Fachärztin mit Dignität Diabetologie) und verkehrsmedizinische Begutachtung</li> <li>Wartezeit i.d.R. von 3 Monaten</li> <li>Messen des Blutzuckerspiegels 6-8x täglich oder Anwendung einer kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGMS)</li> <li>Messen des Blutzuckerspiegels vor der Fahrt und während längerer Fahrten</li> <li>Kein Fahren, falls Blutzuckerspiegel unter 5 mmol/l</li> <li>Hypoglykämie-Prophylaxe (Kohlenhydrate) und Blutzuckermessgerät im Fahrzeug mitführen</li> </ul>
Hohes Risiko	Behandlung mit anderem Insulin als analoges Basalinsulin oder Kombination von analogem Basalinsulin 1x täglich mit anderen hypoglykämischen Substanzen und/oder Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ausser Gliclazid <u>und</u> erschwerende Begleitumstände: Vorkommen einer schweren Hypoglykämie Grad II oder III in den letzten 2 Jahren und/oder eine fehlende Hypoglykämiewahrnehmung (Clarke Score 4 oder mehr Punkte).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Fahreignung für Führerausweiskategorien D und D1</li> <li>Engmaschige Betreuung und spezielle Beurteilung durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Endokrinologie/Diabetologie (oder einen anderen Facharzt/Fachärztin mit Dignität Diabetologie) sowie verkehrsmedizinische Begutachtung</li> <li>Wartezeit von mindestens 3 Monaten ohne Vorkommen von (weiteren) schweren Hypoglykämien</li> <li>Anwendung einer kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGMS) und/oder 6-8 Messungen täglich</li> </ul>

1. und 2. med. Gruppe = D, D1, C, C1,  
= Bewilligung zum berufsmässigen  
Personentransport

D, D1



C, C1



<http://sgedssed.ch>  
24.11.2015

# Herr Suter, 46 jährig

1. Diabetes mellitus Typ 2 (ED 2003)

2. Lastwagenfahrer

HbA1c 8.6%

Gewicht 99 kg, BMI 33 kg/m<sup>2</sup>

? bisher Galvus und Metformin 500 mg/d



Metformin ausdosieren (2x1000 mg/d)  
plus SGLT-2 Inhibitor  
oder GLP-1 Agonist/Xultophy  
oder Basisinsulin



