Fix und einfach

Zielwerte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes erreichen

1x täglich 1 Injektion s.c.

Dr. Jörg Lüdemann
Internist / Angiologe / Diabetologe / Ernährungsmediziner
diabetes-falkensee.de
Diabetes- und Fußbehandlungszentrum DDG
Zentrum für Klinische Studien

Interessenskonflikte

	Beratertätigkeit	Klinische Studien	Fortbildungs-unterstützung	Vorträge
Astra Zeneca	X	X	X	X
Abbott	X		X	
Berlin-Chemie				X
Boehringer Ingelh.	X	X		X
Lilly Deutschland	X	X	X	X
Medtronik			X	
MSD			X	X
NovoNordisk	X	X	X	X
Pfizer		X		
Roche	X		X	
Sanofi	X			X

SADE.DIA.19.11.2868

Dieser Vortrag wurde von Sanofi unterstützt.

Fix und einfach
Zielwerte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes erreichen

- Warum den BZ senken
- Auf welche Zielwerte den BZ senken
- Was kommt nach Basalinsulin
- Was spricht für eine Fixkombination GLP1-RA + Insulin Glargin
- Zusammenfassung und Interpretation

SADE.DIA.19.11.2868

Fix und einfach
Zielwerte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes erreichen

- Warum den BZ senken
- Auf welche Zielwerte den BZ senken
- Was kommt nach Basalinsulin
- Was spricht für eine Fixkombination GLP1-RA + Insulin Glargin
- Zusammenfassung und Interpretation

SADE.DIA.19.11.2868

Ted-Frage 1
Warum den Blutzucker senken ?

Eine normnahe Blutzuckerkontrolle

A reduziert nur mikrovaskuläre Erkrankungen

B reduziert nur makrovaskuläre Erkrankungen

C führt zu Gewichtszunahme

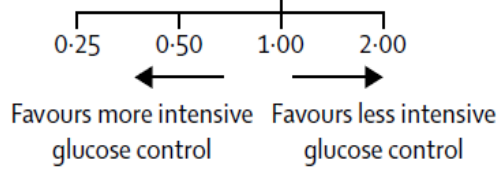
D reduziert Folgeerkrankungen und die Mortalität

E sollte vermieden werden wegen Hypoglykämien

SADE.DIA.19.11.2868

BZ-Senkung, Benefit für Augen + Nieren, nicht für Nerven

	More intensive glucose control	Less intensive glucose control	Hazard ratio (95% CI)
Primary kidney outcome			
ACCORD[9]	383/21 641 (1·8%)	484/21 554 (2·2%)	0·79 (0·69–0·90)
ADVANCE[10]	233/25 728 (0·9%)	301/25 675 (1·2%)	0·77 (0·65–0·91)
UKPDS[8]	127/10 852 (1·2%)	54/4515 (1·2%)	0·98 (0·71–1·35)
VADT[11]	18/3818 (0·5%)	26/3878 (0·7%)	0·70 (0·39–1·28)
Overall	**761/62 039 (1·2%)**	**865/55 622 (1·6%)**	**0·80 (0·72–0·88)**
I^2=0·0%; p=0·58			
Primary eye outcome			
ACCORD[9]	131/6135 (2·1%)	167/6104 (2·7%)	0·79 (0·64–0·98)
ADVANCE[10]	35/2992 (1·2%)	49/2901 (1·7%)	0·83 (0·56–1·22)
UKPDS[8]	200/5300 (3·8%)	88/2251 (3·9%)	0·95 (0·74–1·23)
VADT[11]	62/450 (13·8%)	63/453 (13·9%)	0·94 (0·66–1·34)
Overall	**428/14 877 (2·9%)**	**367/11 709 (3·1%)**	**0·87 (0·76–1·00)**
I^2=0·0%; p=0·69			
Primary nerve outcome			
ACCORD	2055/14 979 (13·7%)	2210/14 923 (14·8%)	0·92 (0·87–0·98)
ADVANCE	1373/23 752 (5·8%)	1299/23 876 (5·4%)	1·07 (0·99–1·15)
UKPDS	453/12 247 (3·7%)	208/5087 (4·1%)	0·93 (0·78–1·10)
Overall	**3881/50 978 (7·6%)**	**3717/43 887 (8·5%)**	**0·98 (0·87–1·09)**
I^2=78·1%; p=0·011			



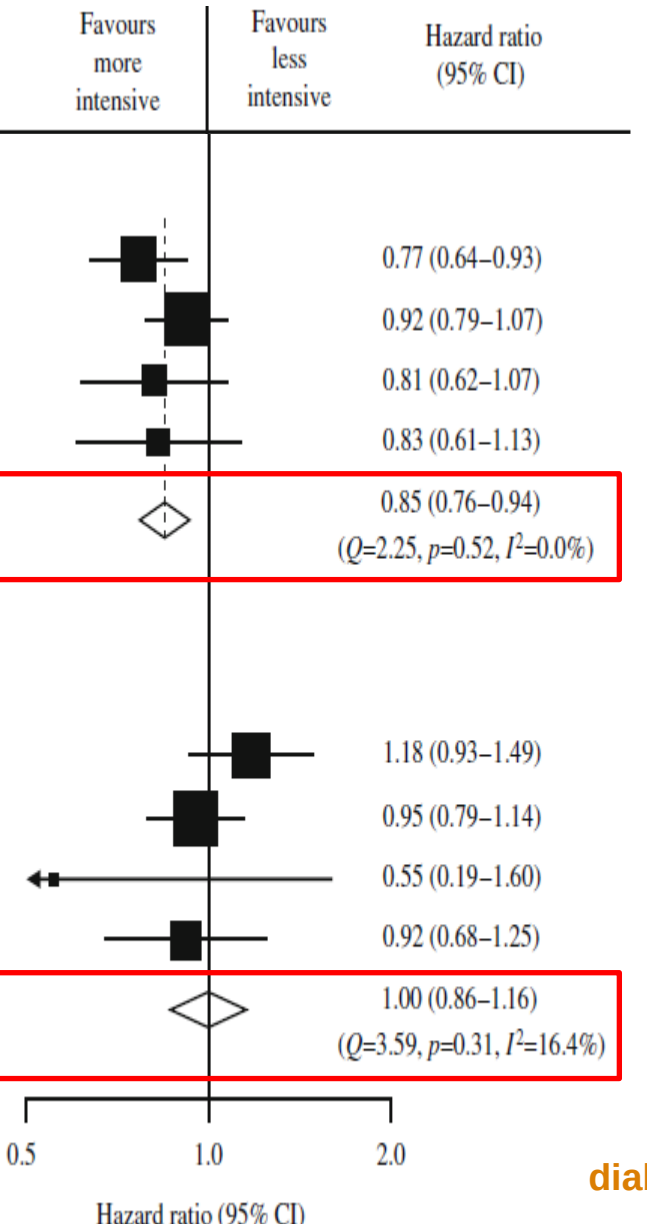
SADE.DIA.19.11.2868

Zoungas, Lancet Diabetes + Endocrinology 2017

diabetes-falkensee.de

BZ-Senkung: cv-Benefit

Trials	(annual event rate, %) More intensive	Less intensive	ΔHbA_{1c} (%)	Hazard ratio (95% CI)
Myocardial infarction				
ACCORD	198 (1.18)	245 (1.51)	−1.01	0.77 (0.64–0.93)
ADVANCE	310 (1.18)	337 (1.28)	−0.72	0.92 (0.79–1.07)
UKPDS	150 (1.20)	76 (1.40)	−0.66	0.81 (0.62–1.07)
VADT	72 (1.65)	87 (1.99)	−1.16	0.83 (0.61–1.13)
Overall	730	745	−0.88	0.85 (0.76–0.94) (Q=2.25, p=0.52, I^2=0.0%)
Hospitalised/fatal heart failure				
ACCORD	152 (0.90)	124 (0.75)	−1.01	1.18 (0.93–1.49)
ADVANCE	220 (0.83)	231 (0.88)	−0.72	0.95 (0.79–1.14)
UKPDS	8 (0.06)	6 (0.11)	−0.66	0.55 (0.19–1.60)
VADT	79 (1.80)	85 (1.94)	−1.16	0.92 (0.68–1.25)
Overall	459	446	−0.88	1.00 (0.86–1.16) (Q=3.59, p=0.31, I^2=16.4%)



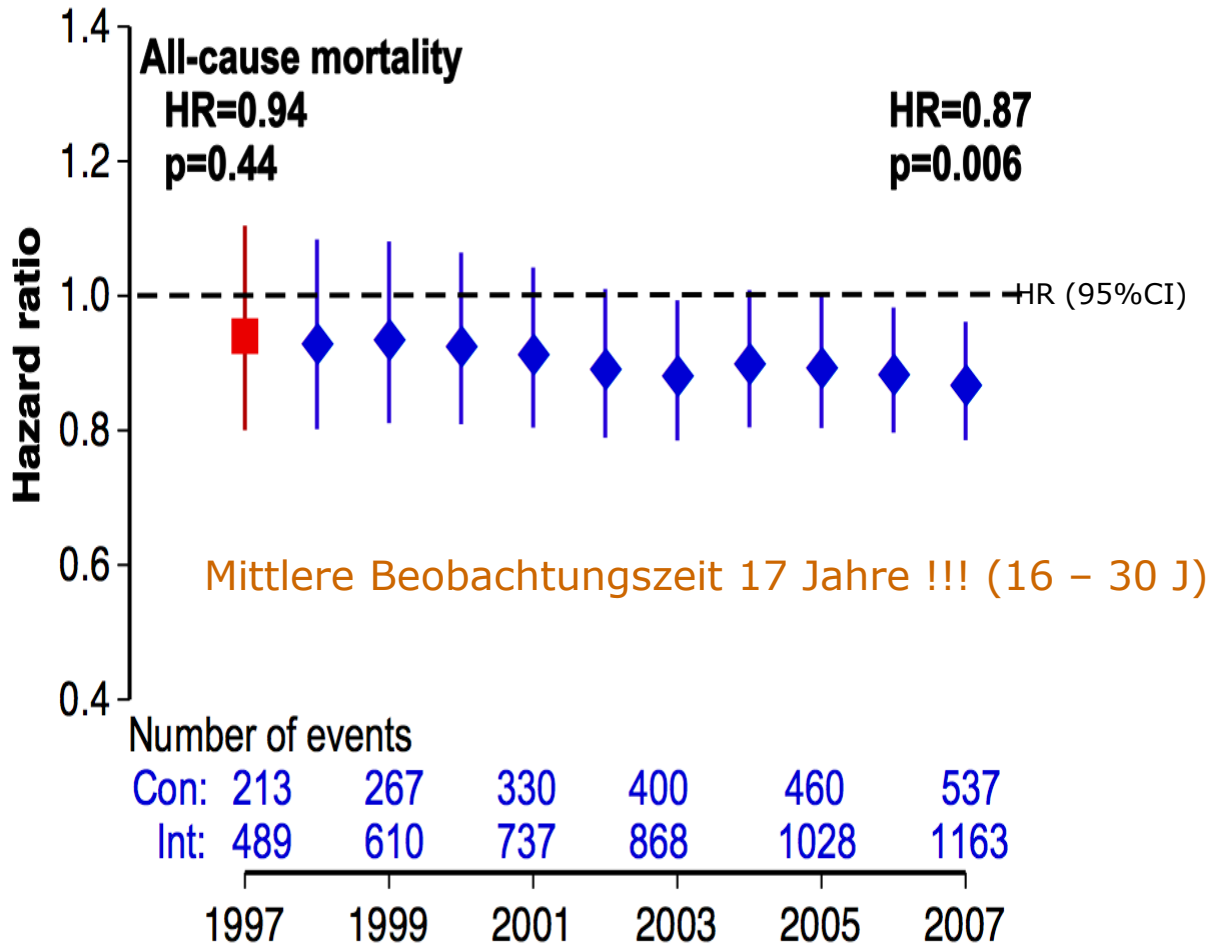
SADE.DIA.19.11.2868

Turnbull FW et al., Diabetologia 2009

diabetes-falkensee.de

UKPDS: Mortalität unter SU/Insulin

Intensive (SU/Ins) *vs.* Konventionelle Therapie

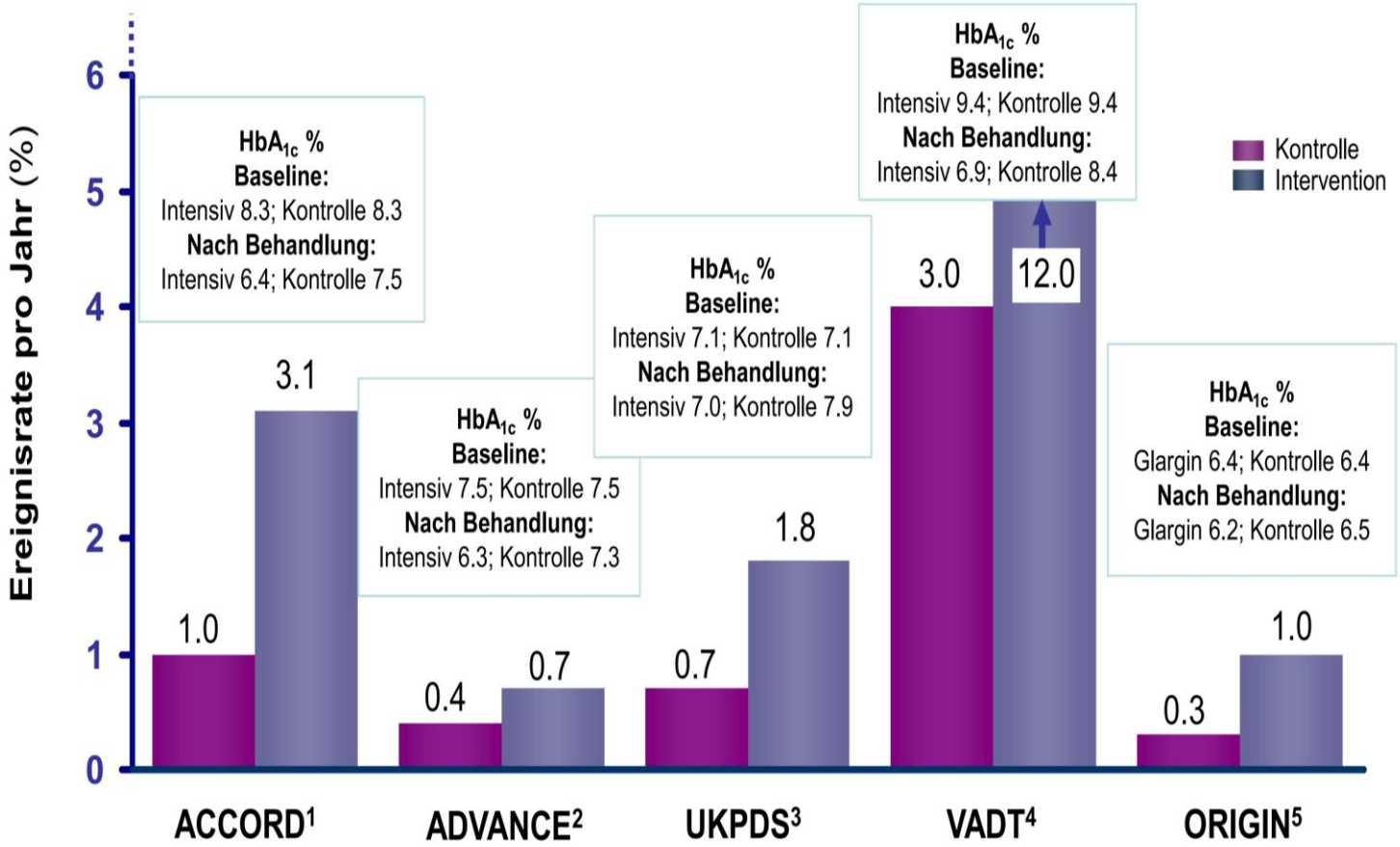


Mittlere Beobachtungszeit 17 Jahre !!! (16 – 30 J)

SADE.DIA.19.11.2868

UKPDS Study Group, NEJM, 2008; 359

Schwere Hypoglykämien ohne Einfluß auf die Mortalität



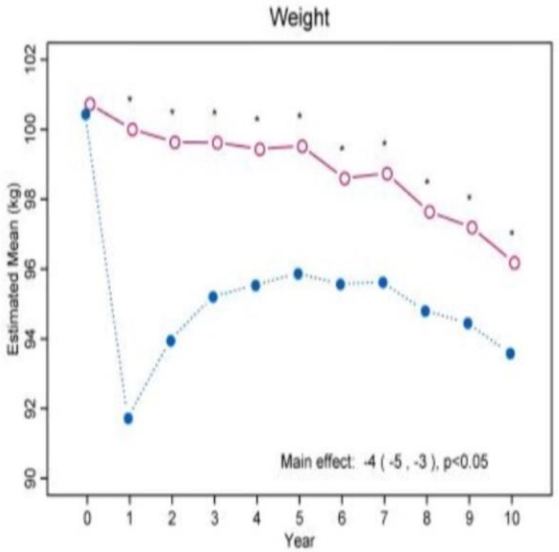
	ACCORD[1]	ADVANCE[2]	UKPDS[3]	VADT[4]	ORIGIN[5]
Absolute Risiko-Differenz (%)	2.1	0.3	1.1	9.0	0.7

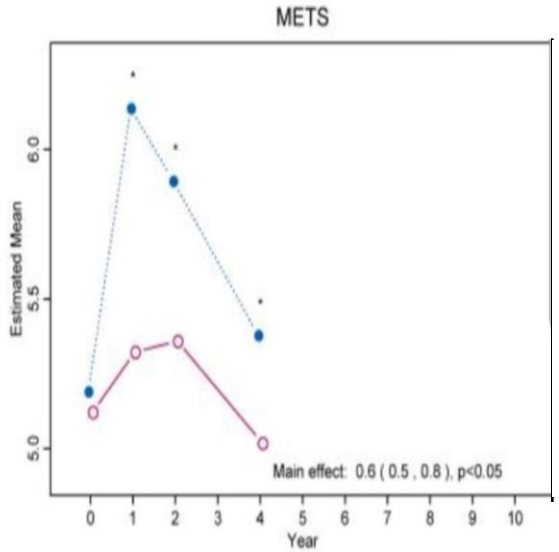
* Definition schwere Hypoglykämie: 1. Fremdhilfe erforderlich und rasche Erholung nach Glukose bzw. Glukagon oder BZ-Wert <50 mg/dl (<2,8 mmol/l); 2. + 4. Fremdhilfe erforderlich und (wenn erfasst) BZ-Wert <50 mg/dl (<2,8 mmol/l); 3. Fremdhilfe erforderlich (keine Angabe von BZ-Grenzwerten); 5. Fremdhilfe erforderlich und rasche Erholung nach Glukose bzw. Glukagon oder BZ-Wert <36 mg/dl (<2,0 mmol/l).

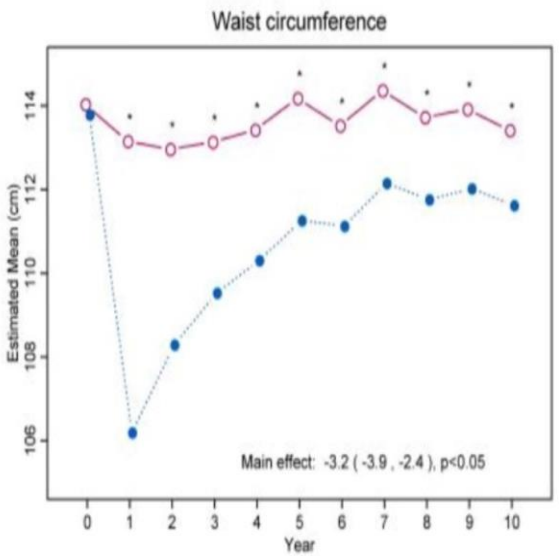
1. The ACCORD, NEJM 2008. 2. The ADVANCE, NEJM 2008; 3. **UKPDS, Lancet** 1998 4. Duckworth W et al. NEJM 2009
5. The ORIGIN, NEJM 2012

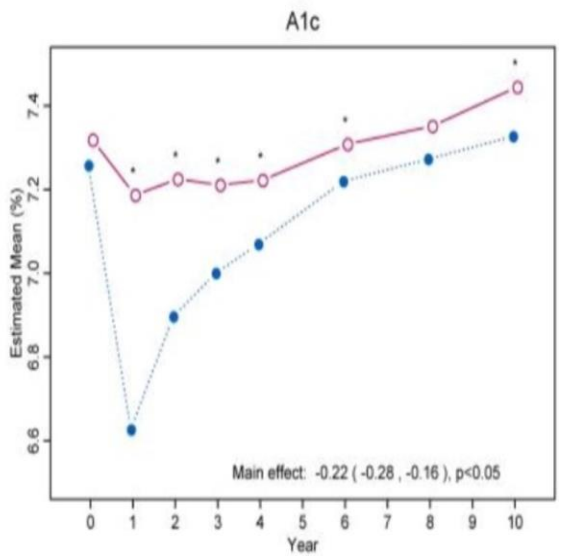
SADE.DIA.19.11.2868

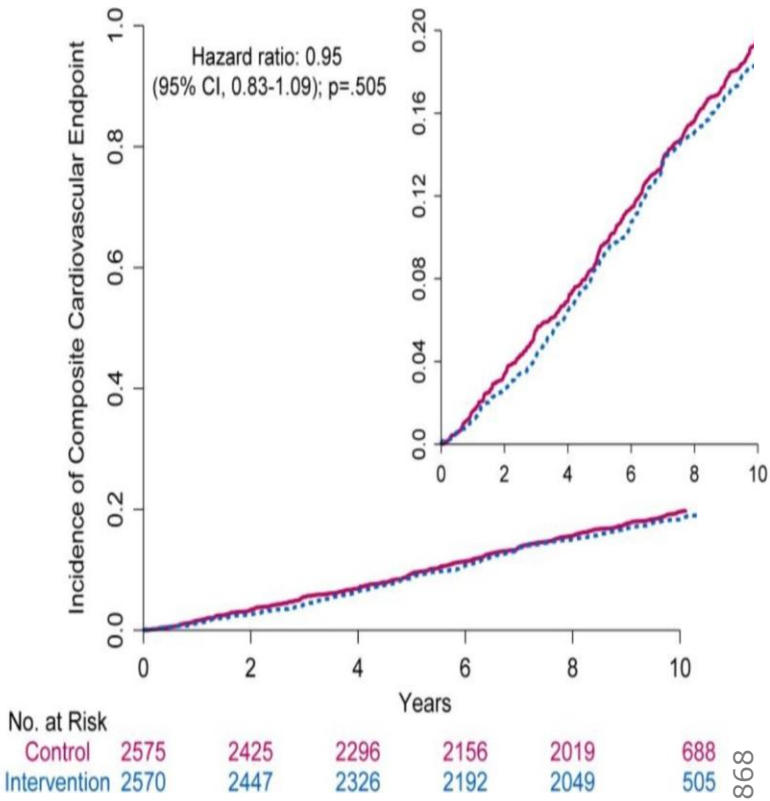
Look Ahead – Lebensstiländerung ohne Effekt ?











SADE.DIA.19.11.2868

Look Ahead Research Group – NEJM 2013

Look Ahead – CV-Benefit nur bei Gewichtsreduktion und Fitness

	Weight-change categories (percentage weight loss in first year; n=4834)					Fitness-change categories (change in metabolic equivalents in first year; n=4406)				
	Gain or stable (<2% loss)	Small loss (≥2–<5%)	Medium loss (≥5–<10%)	Large loss (≥10%)	p value	Loss or stable (<0·5 loss)	Small gain (≥0·5–<1·0)	Medium gain (≥1·0–<2·0)	Large gain (≥2·0)	p value
Primary outcome										
Events per person-years	289/17 075	141/7870	154/8570	128/8942	..	347/19 997	95/6091	102/7183	72/5312	..
Crude rate per 100 person-years	1·69	1·79	1·80	1·43	..	1·74	1·56	1·42	1·36	..
Unadjusted hazard ratio (95% CI)	1·00	1·07 (0·88–1·31)	1·07 (0·88–1·31)	0·83 (0·67–1·02)	0·21	1·00	0·88 (0·70–1·10)	0·80 (0·64–1·00)	0·76 (0·59–0·98), p=0·032*	0·009
Adjusted hazard ratio† (95% CI)	1·00	1·08 (0·88–1·33)	1·16 (0·95–1·42)	0·79 (0·64–0·98), p=0·034*	0·17	1·00	0·87 (0·68–1·10)	0·83 (0·66–1·05)	0·78 (0·60–1·03), p=0·079*	0·03

SADE.DIA.19.11.2868

Look Ahead Research Group, Lancet d + d 2016

diabetes-falkensee.de

ORIGINAL RESEARCH

American Heart Association | American Stroke Association

Cruciferous and Allium Vegetable Intakes are Inversely Associated With 15-Year Atherosclerotic Vascular Disease Deaths in Older Adult Women

Lauren C. Blekkenhorst, BHSc; Catherine P. Bondonno, PhD; Joshua R. Lewis, PhD; Amanda Devine, PhD; Kun Zhu, PhD; Wai H. Lim, MD, PhD; Richard J. Woodman, PhD; Lawrence J. Beilin, MD; Richard L. Prince, MD; Jonathan M. Hodgson, PhD

Background—Higher vegetable intake is consistently associated with lower atherosclerotic vascular disease (ASVD) events. However, the components responsible and mechanisms involved are uncertain. Nonnutritive phytochemicals may be involved. The objective of this study was to investigate the associations of total vegetable intake and types of vegetables grouped according to phytochemical constituents with ASVD mortality.

Conclusions—Consistent with current evidence, higher cruciferous and allium vegetable intakes were associated with a lower risk of ASVD mortality. In addition, cruciferous and allium vegetables are recognized to be a good source of several nonnutritive phytochemicals such as organosulfur compounds.

SADE.DIA.19.11.2868

Blekkenhorst LC et al. J Am Heart Assoc 2017

ORIGINAL ARTICLE

A Low-Fat Vegan Diet Improves Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in a Randomized Clinical Trial in Individuals With Type 2 Diabetes

CONCLUSIONS — Both a low-fat vegan diet and a diet based on ADA guidelines improved glycemic and lipid control in type 2 diabetic patients. These improvements were greater with a low-fat vegan diet.

SADE.DIA.19.11.28681

Banard ND et al. Diabetes Care 2006

Fix und einfach
Zielwerte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes erreichen

- Warum den BZ senken
- Auf welche Zielwerte den BZ senken
- Was kommt nach Basalinsulin
- Was spricht für eine Fixkombination GLP1-RA + Insulin Glargin
- Zusammenfassung und Interpretation

SADE.DIA.19.11.2868

Ted-Frage 2
Auf welche Zielwerte den BZ senken ?

Die optimale 1. Phase der Insulinproduktion findet sich bei einem BZ von

A 4,0 mmol/l / 80 mg/dl

B 4,5 mmol/l / 85 mg/dl

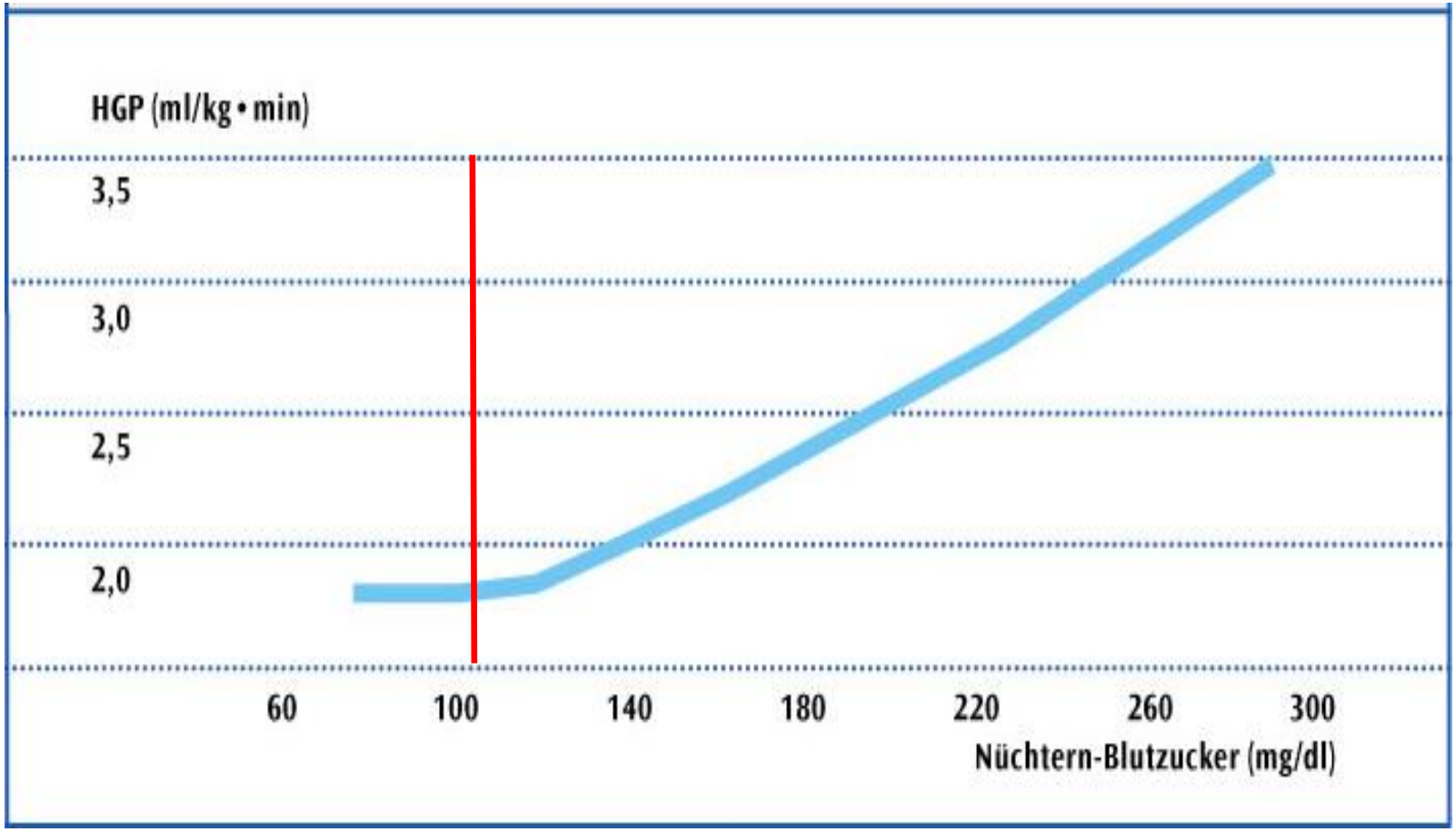
C 5,0 mmol/l / 90 mg/dl

D 5,5 mmol/l / 100 mg/dl

E 6,0 mmol/l / 120 mg/dl

SADE.DIA.19.11.2868

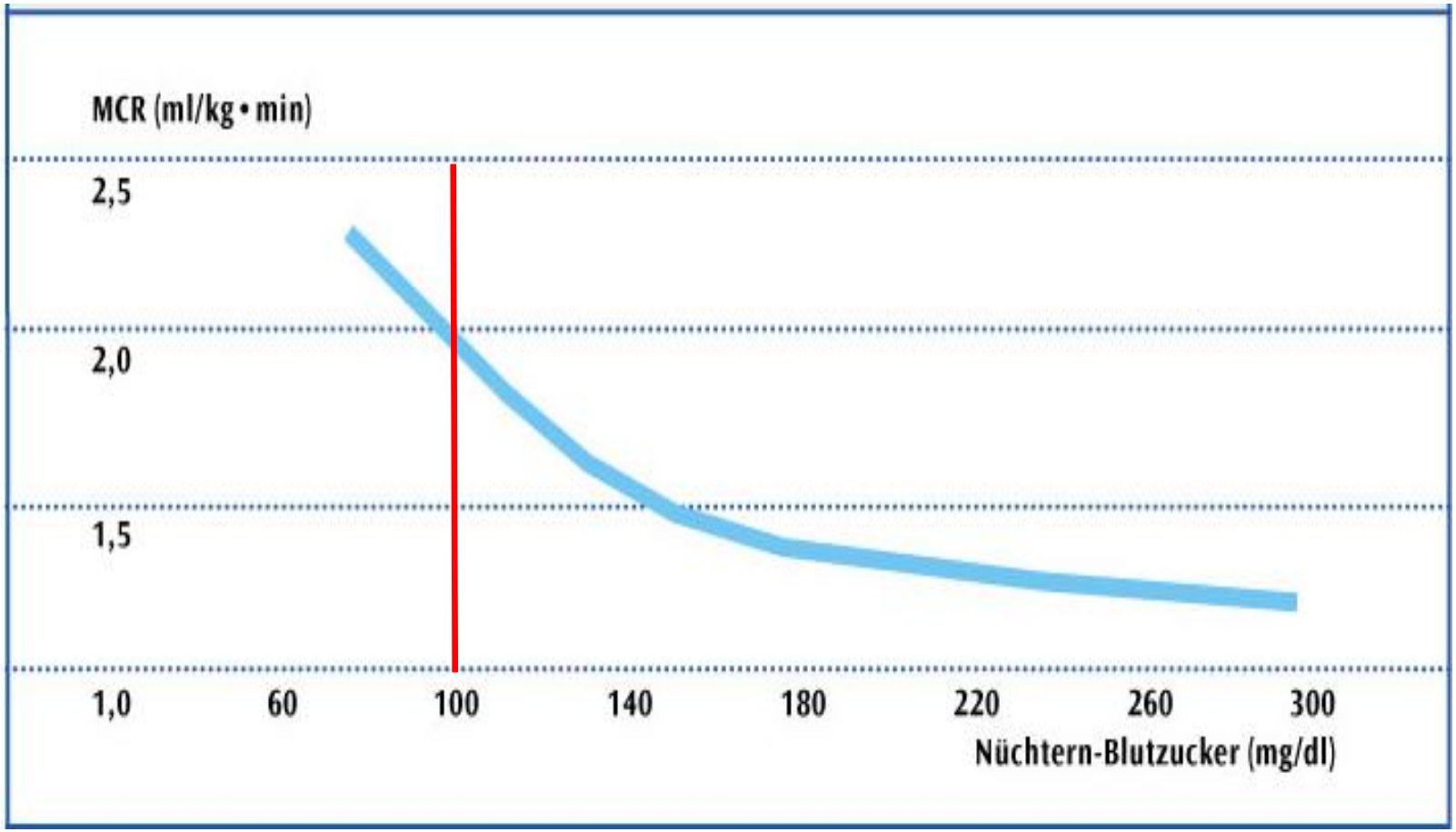
Die hepatische Glukoseproduktion steigt mit dem NBZ



SADE.DIA.19.11.2868

Mod. Nach De Fronzo. Metabolism. 1989. 38,4: 387-95

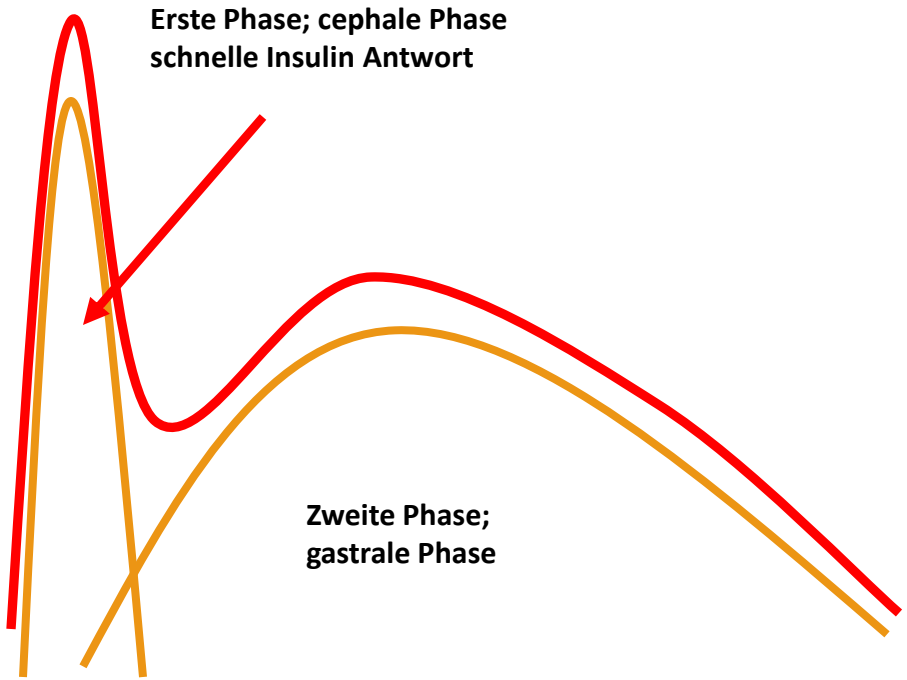
Die muskuläre Glukoseaufnahme sinkt mit dem NBZ



SADE.DIA.19.11.2868

Mod. Nach De Fronzo. Metabolism. 1989. 38,4: 387-95

Biphasische Insulinsekretion beim Gesunden

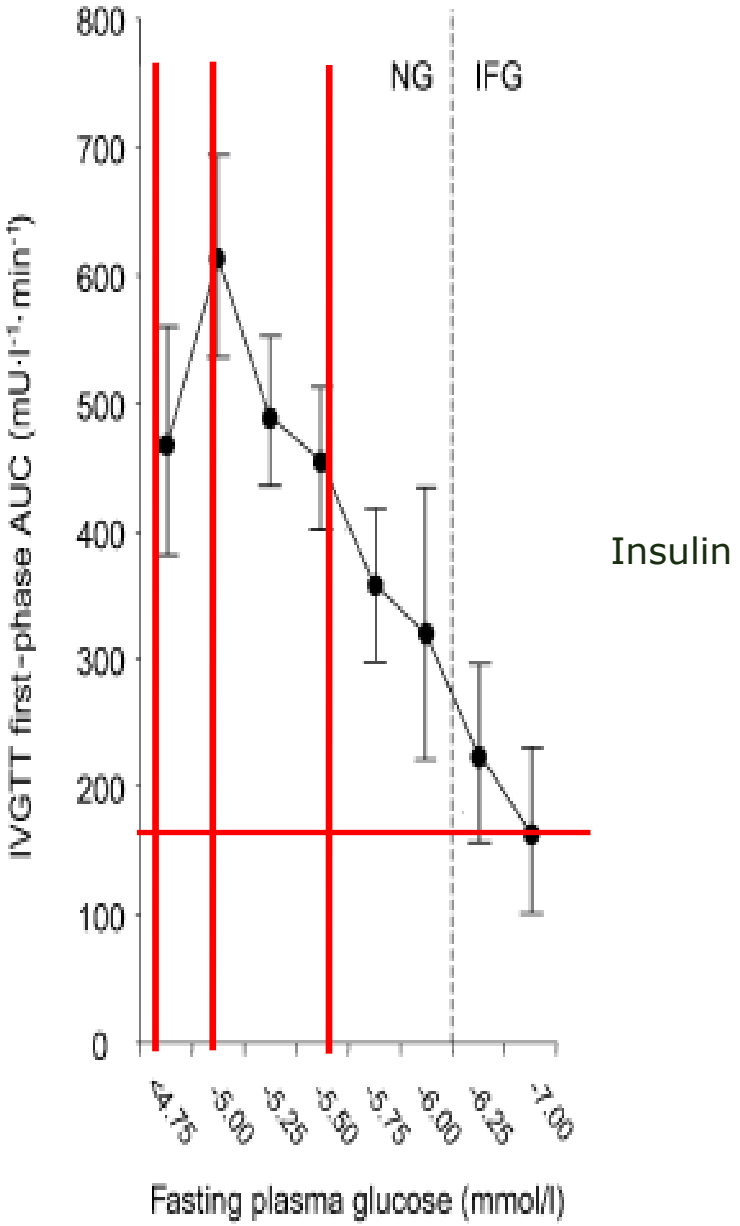


Die Insulinsekretion ist biphasisch
1.Phase: Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion
2. Phase: Glukoseutilisation in die Muskulatur + Hemmung der Lipolyse

SADE.DIA.19.11.2868

J.Wörle: Beitrag der hepatischen und renalen Glukoseproduktion zur Nüchternhyperglykämie; Prien 2001_09

1. Phase der Insulinsekretion je nach BZ beim T2D

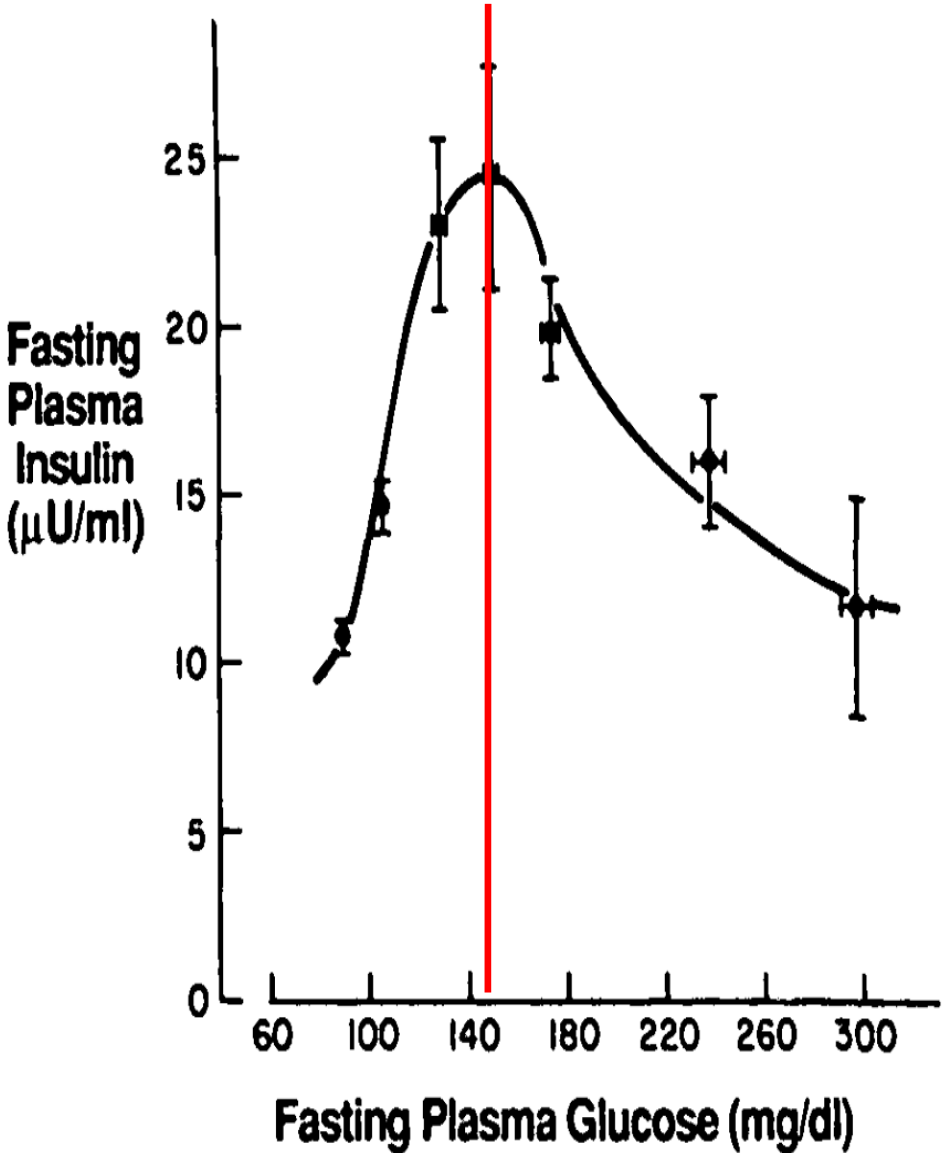


Godsland I.F., Diabetologia, 2004

SADE.DIA.19.11.2868

diabetes-falkensee.de

2. Phase der Insulinantwort je nach BZ beim T2D



SADE.DIA.19.11.2868

DeFronzo, Bonnadonna, Ferrannini, Diabetes Care (1992) 15: 317 - 368

Fix und einfach
Zielwerte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes erreichen

- Warum den BZ senken
- Auf welche Zielwerte den BZ senken
- Was kommt nach Basalinsulin
- Was spricht für eine Fixkombination GLP1-RA + Insulin Glargin
- Zusammenfassung und Interpretation

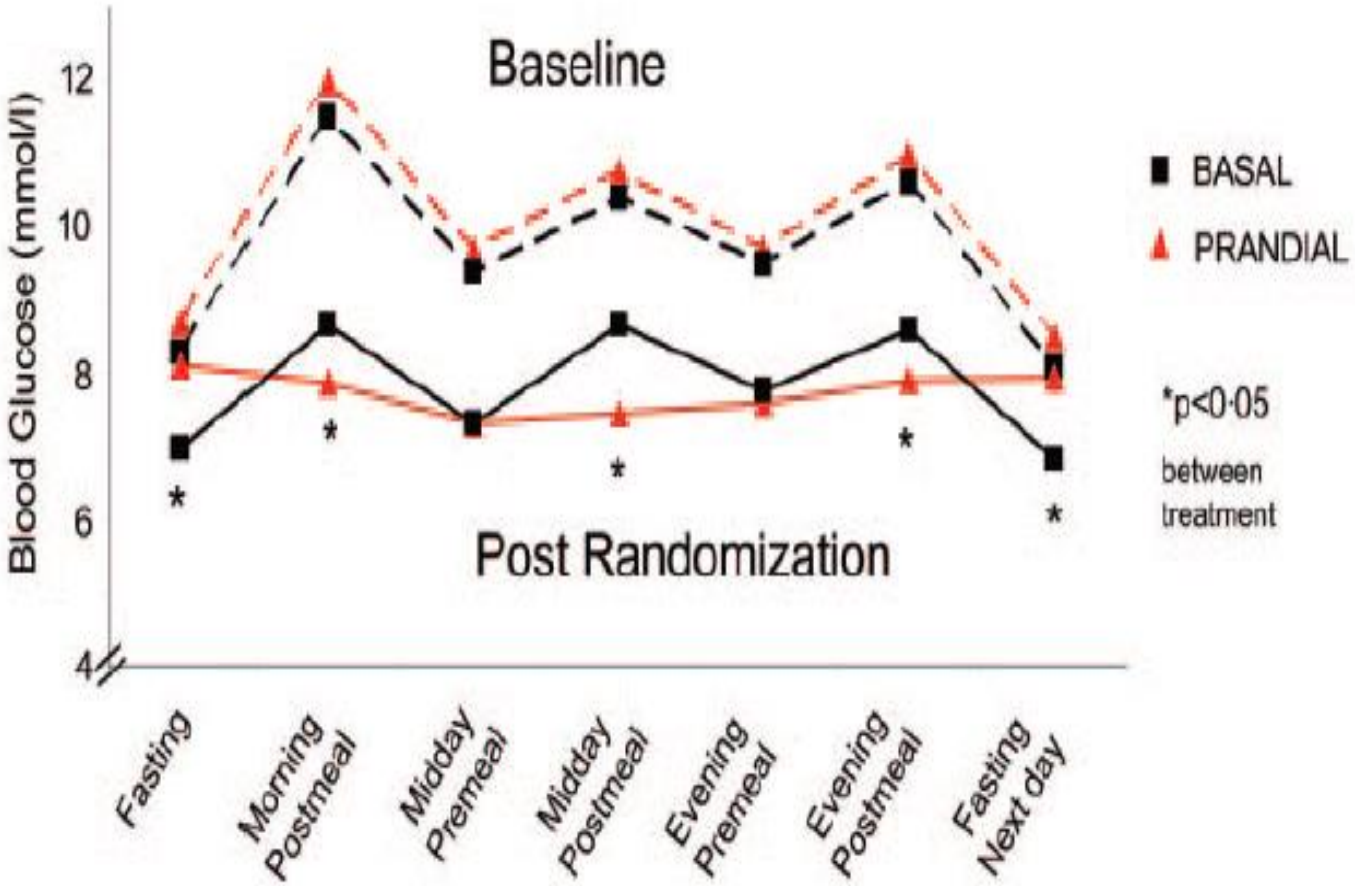
SADE.DIA.19.11.2868

Was kommt nach Basalinsulin

- Prandialinsulin
- DPP4-Hemmer
- Sulfonylharnstoff
- SGLT2-Hemmer
- GLP-1 Rezeptoragonist

SADE.DIA.19.11.2868

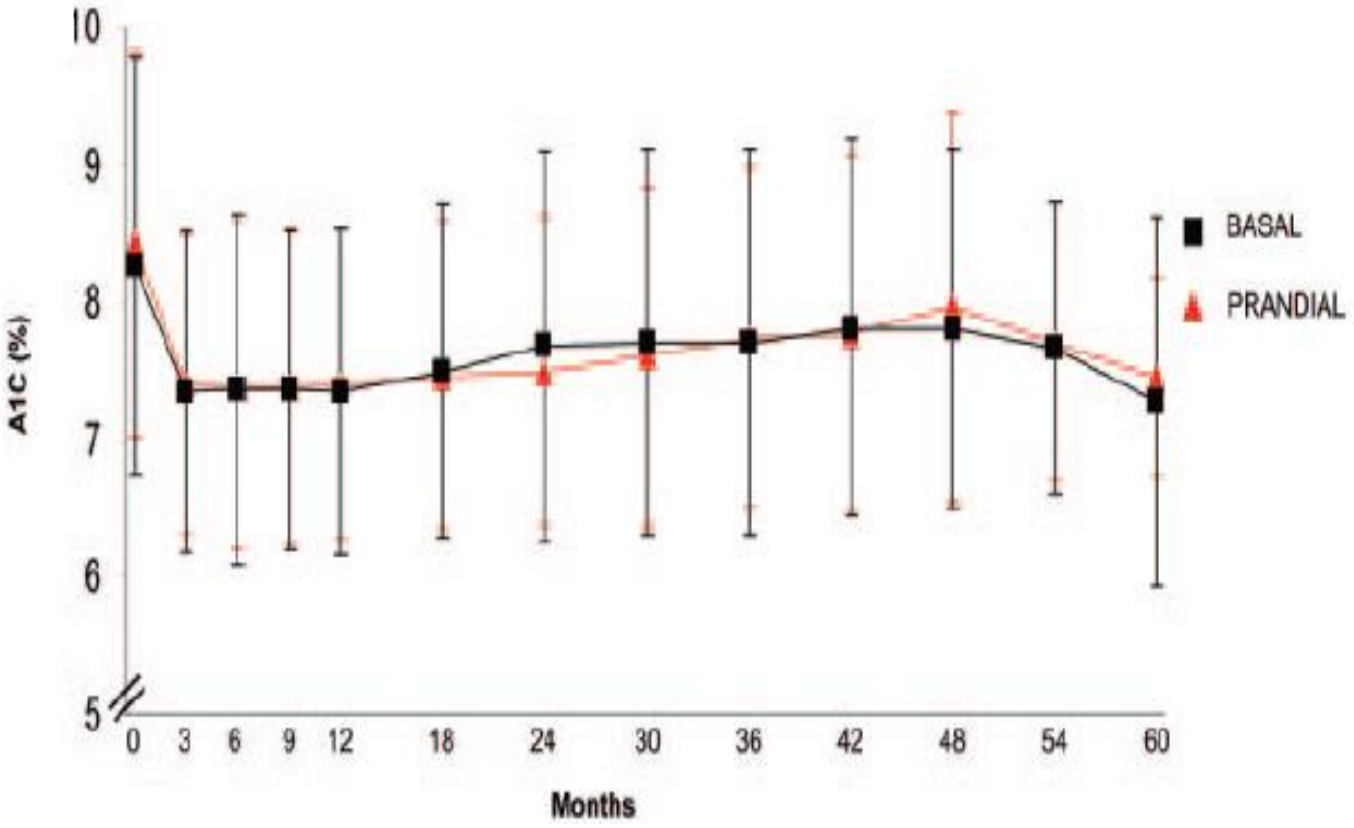
HEART2D: Prandial- oder Basalinsulin nach Infarkt ?
Lispro vs. NPH-Insulin



SADE.DIA.19.11.2868

Raz I et al. Diabetes care 03-2009

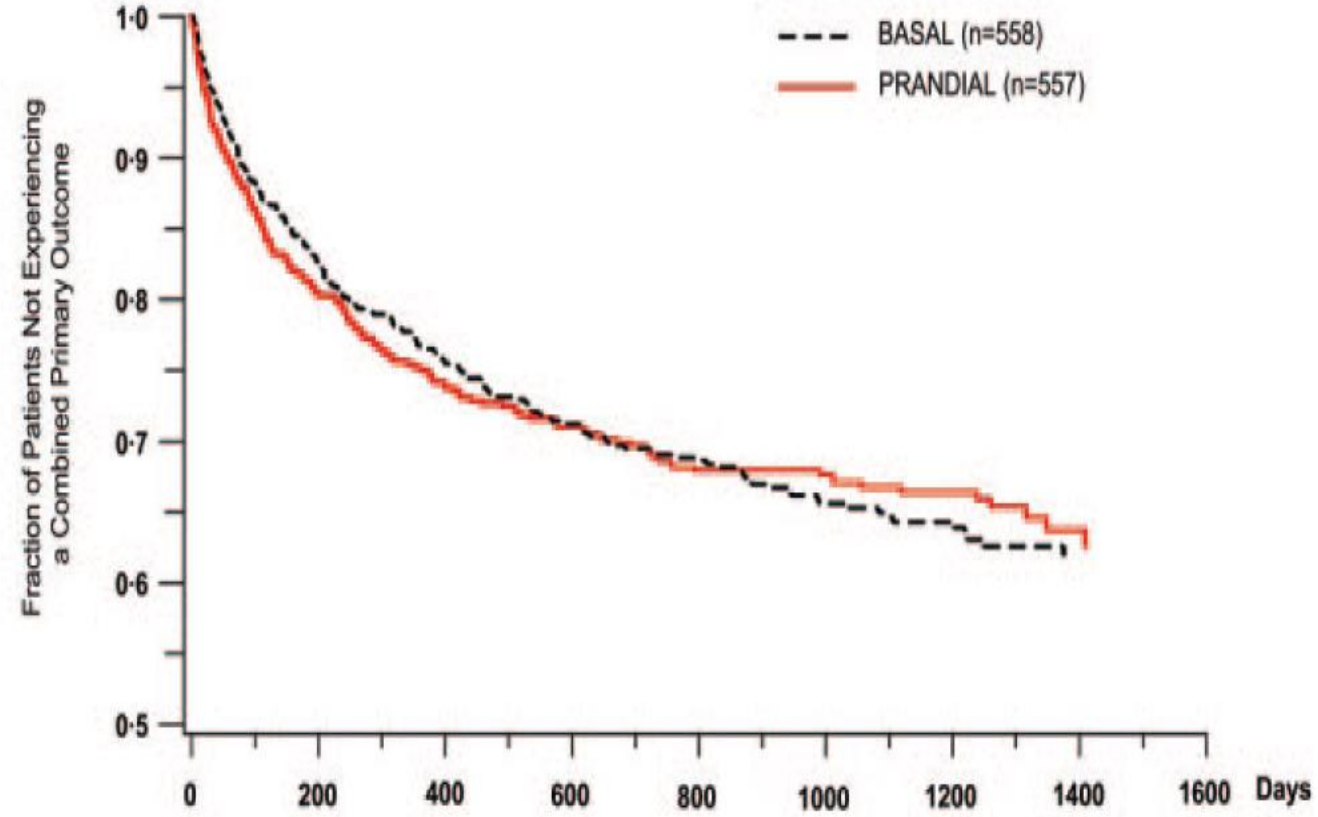
HEART2D: Prandial- oder Basalinsulin nach Infarkt ?
Kein Unterschied im HbA1c



SADE.DIA.19.11.2868

Raz I et al. Diabetes care 03-2009

HEART2D: Prandial- oder Basalinsulin nach Infarkt: kein Unterschied in der Mortalität

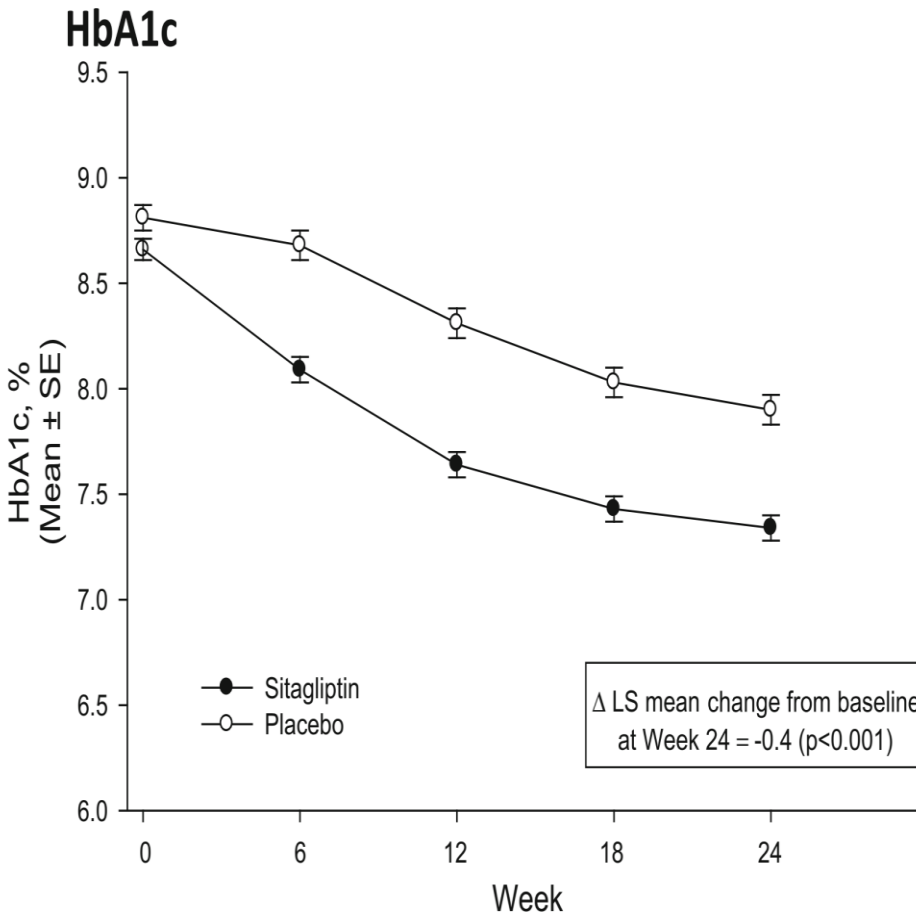


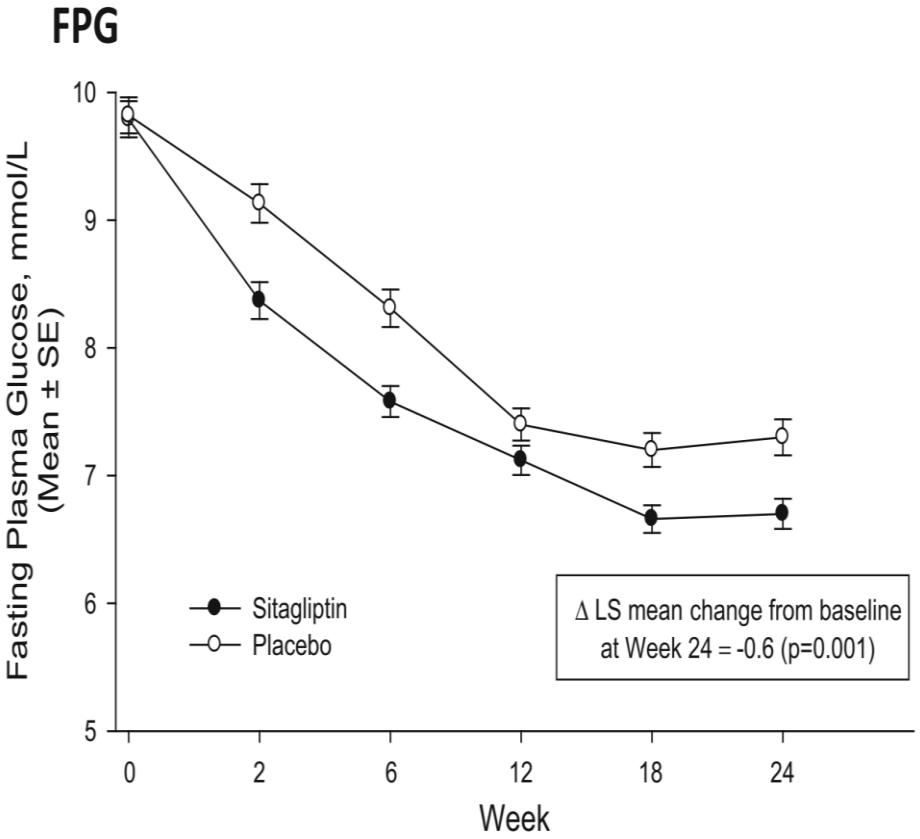
PRANDIAL	n=557	n=453	n=420	n=407	n=393	n=392	n=388	n=384
BASAL	n=558	n=464	n=430	n=410	n=399	n=386	n=382	n=377

SADE.DIA.19.11.2868

Raz I et al. Diabetes care 03-2009

Effekt von Sitagliptin zusätzlich zu Basalinsulin

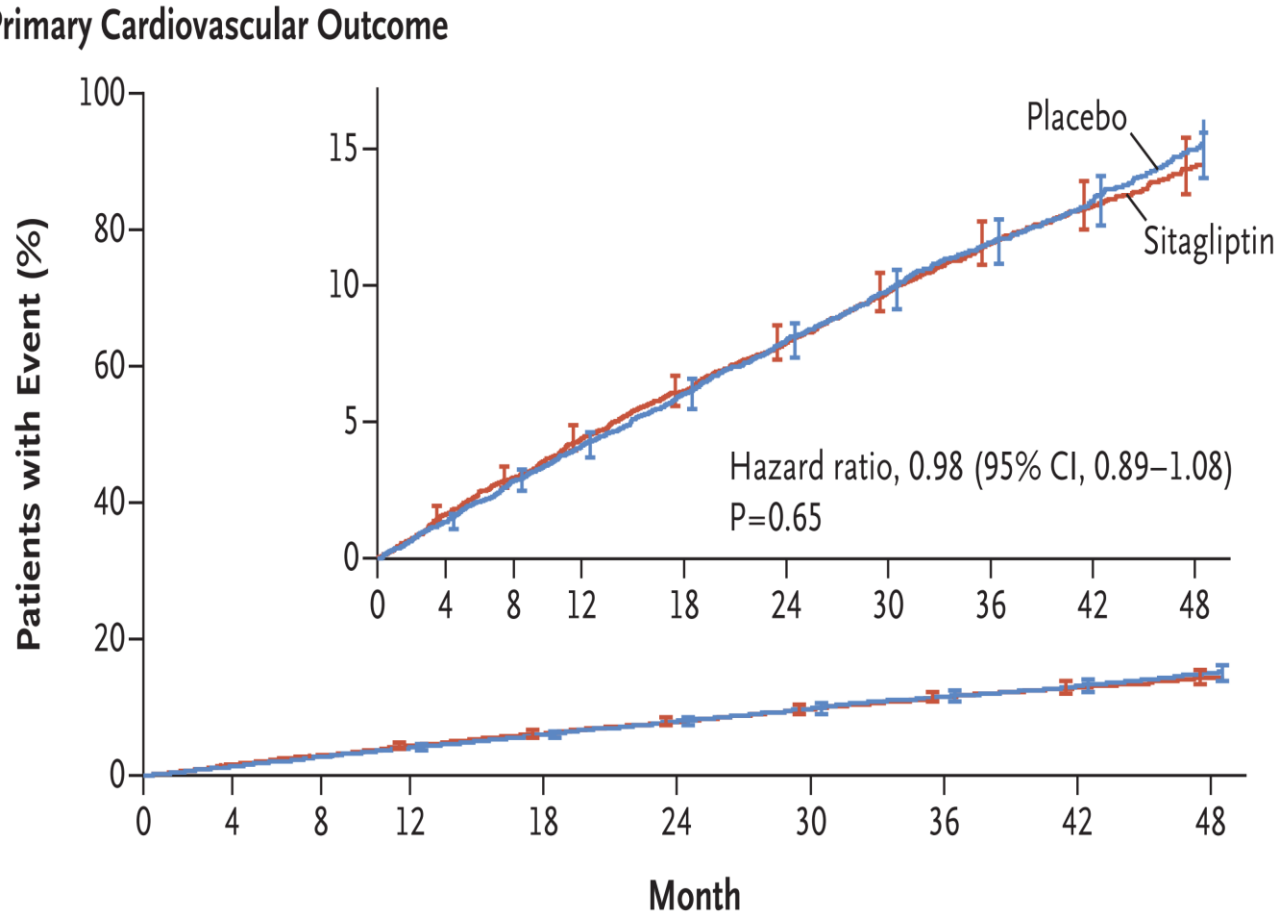




SADE.DIA.19.11.2868

Vilsboell T et al. Diab Ther 2015

TECOS - Sitagliptin ohne kardiovaskulären Nutzen



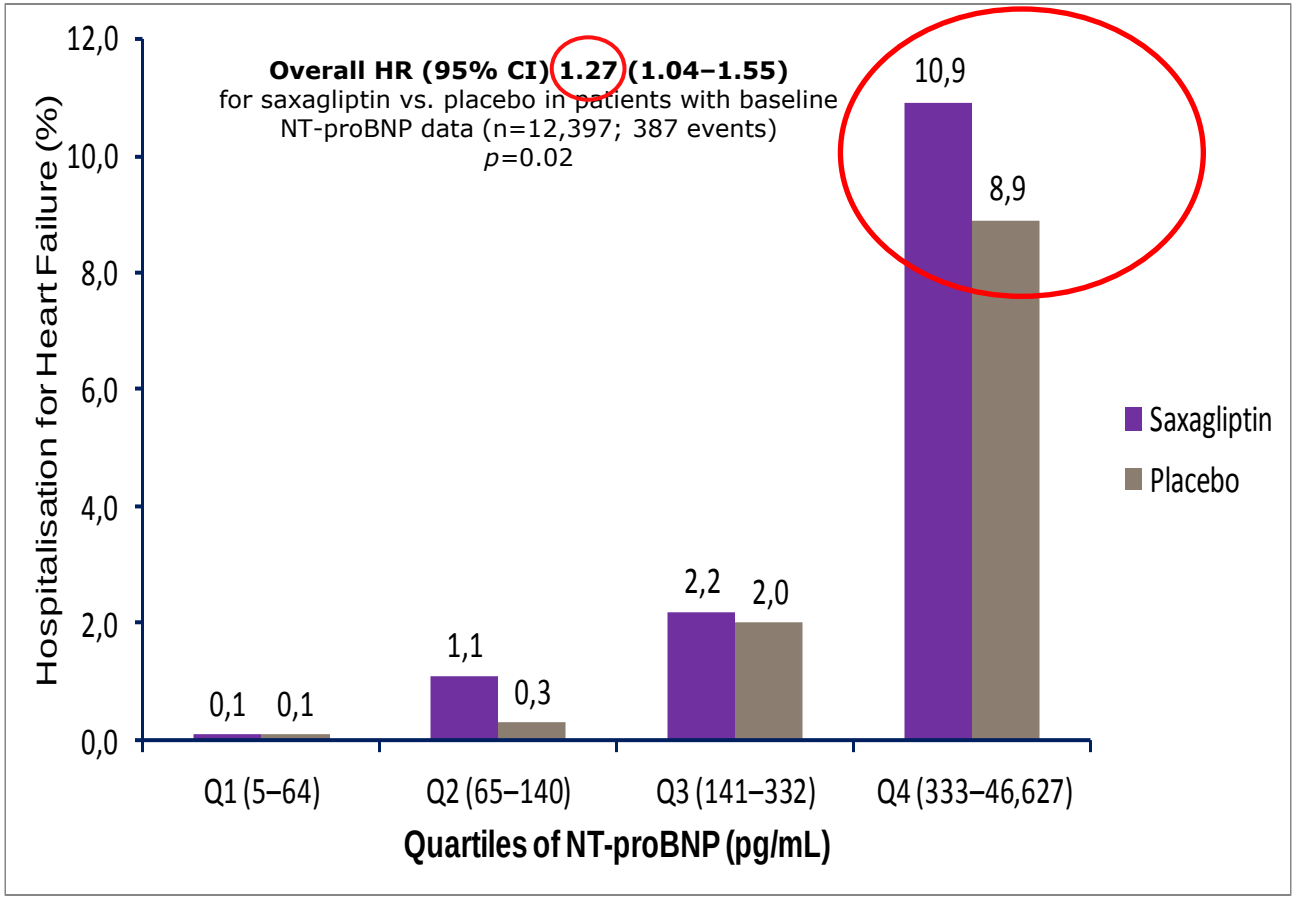
No. at Risk

Sitagliptin	7332	7131	6937	6777	6579	6386	4525	3346	2058	1248
Placebo	7339	7146	6902	6751	6512	6292	4411	3272	2034	1234

SADE.DIA.19.11.2868

Green JB et al, NEJM 2015

Hospitalisation durch Herzinsuffizienz unter DPP-4-H je nach Baseline NT-pro BNP



HR, hazard ratio; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic protein.

Bhatt DL. European Society of Cardiology Congress 2013. Abst 708

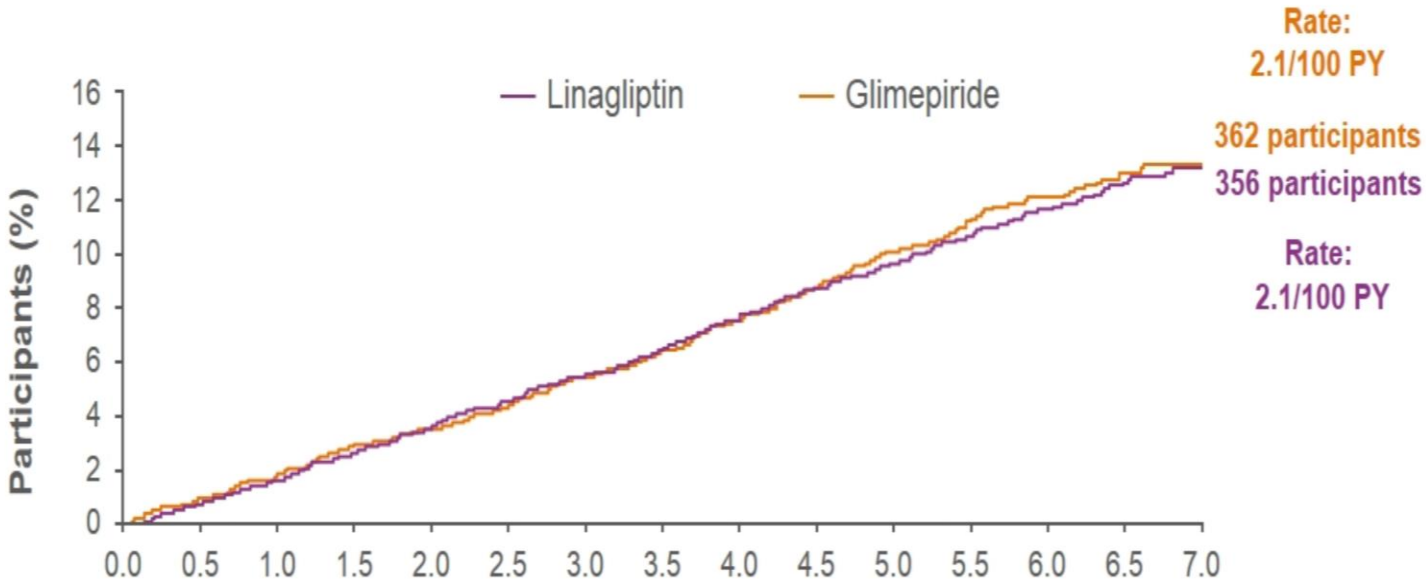
p=0.024

SADE.DIA.19.11.2868

Scirica MB et al., NEJM. 2013, ESC 09/13, EASD 09/13

CAROLINA – Glimepirid ist kardiovaskulär sicher

Time to first occurrence of 3P-MACE
(CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke)



No. of participants															
Linagliptin (n)	3023	2957	2901	2846	2803	2762	2725	2679	2627	2582	2534	2451	1830	1040	213
Glimepiride (n)	3010	2940	2890	2833	2797	2757	2710	2662	2618	2569	2509	2414	1865	1020	207

Treated set; Kaplan-Meier estimate; hazard ratio and 95% CI derived from Cox regression with factor treatment; 1-sided *p* value for non-inferiority and 2-sided *p*-value for superiority. 3P-MACE, 3-point major adverse CV events; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; PY, patient-years

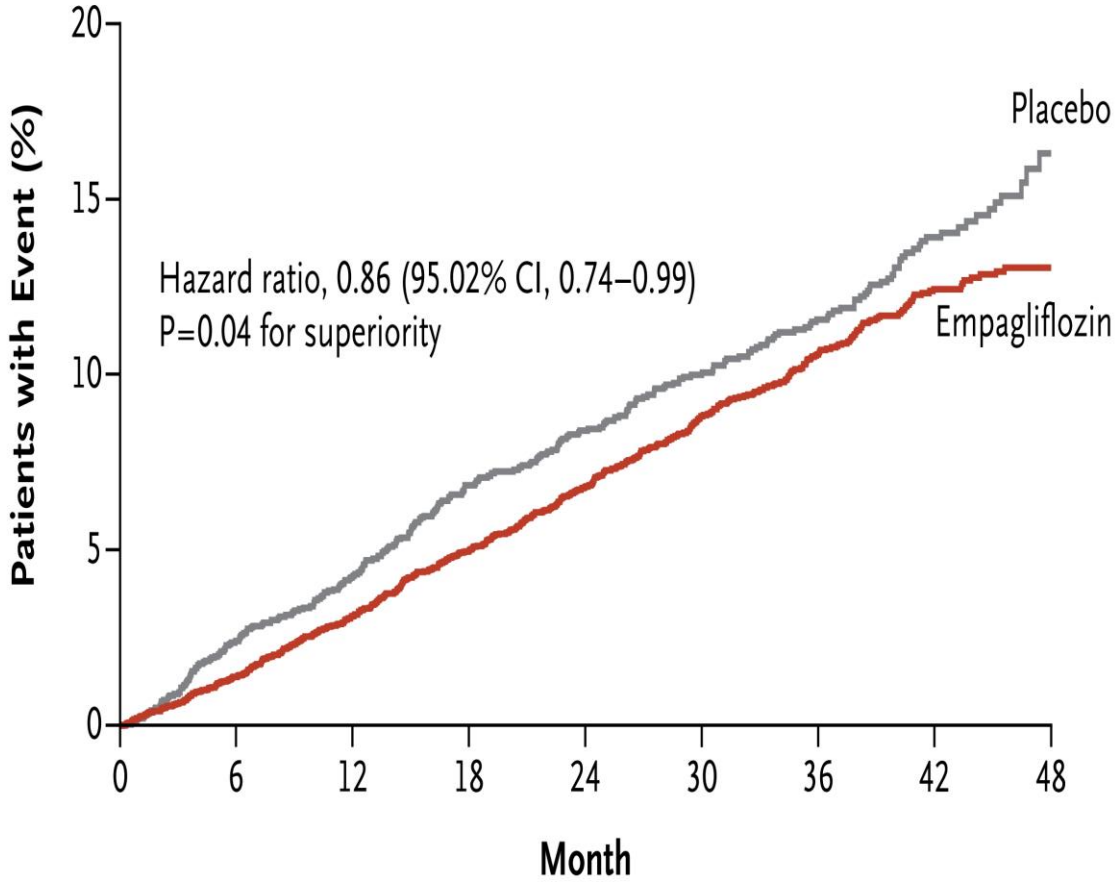
CAROLINA

SADE.DIA.19.11.2868

Marx N. EASD 2019

Kardiovaskulärer Nutzen für SGLT2-Hemmer

EMPA-REG OUTCOME®



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Zinman B et al, NEJM 2015

SADE.DIA.19.11.2868

Nephroprotektion durch SGLT2i

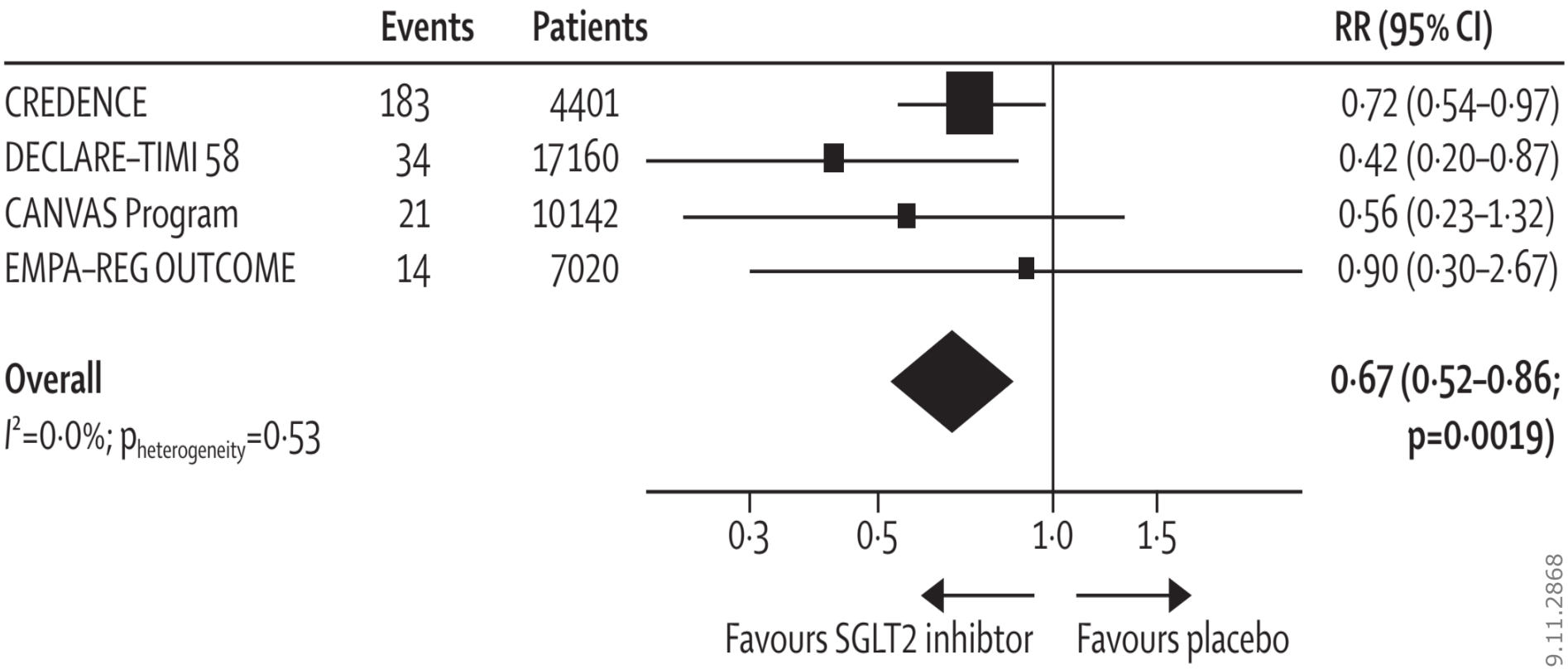


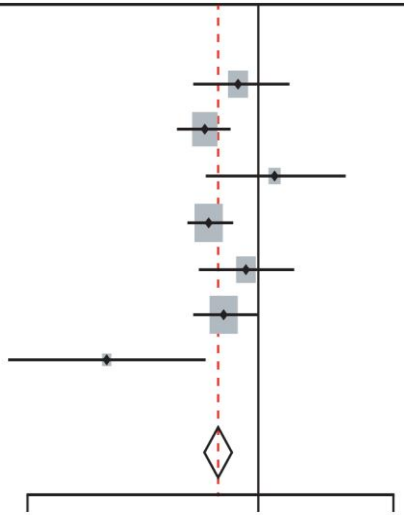
Figure 1: **Effect of SGLT2 inhibitors on dialysis, transplantation, or death due to kidney disease**
Weights were from random-effects meta-analysis. Data from DECLARE-TIMI 58 have not been previously reported. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2. RR=relative risk.

SADE.DIA.19.11.2868

Neuen BL et al, Lancet d + e 2019

GLP-1 und kardiovaskulärer Benefit

	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
All-cause mortality					
ELIXA	211/3034 (7%)	223/3034 (7%)	0·94 (0·78–1·13)		0·50
LEADER	381/4668 (8%)	447/4672 (10%)	0·85 (0·74–0·97)		0·02
SUSTAIN-6	62/1648 (4%)	60/1649 (4%)	1·05 (0·74–1·50)		0·79
EXSCEL	507/7356 (7%)	584/7396 (8%)	0·86 (0·77–0·97)		0·016*
Harmony Outcomes	196/4731 (4%)	295/4732 (4%)	0·95 (0·79–1·16)		0·64
REWIND	536/4949 (11%)	592/4952 (12%)	0·90 (0·80–1·01)		0·067
PIONEER 6	23/1591 (1%)	45/1592 (3%)	0·51 (0·31–0·84)		0·008
Overall (I^2=16·5%, p=0·304)	**1916/27 977 (7%)**	**2246/28 027 (8%)**	**0·88 (0·83–0·95)**	**108 (77 to 260)**	**0·001**



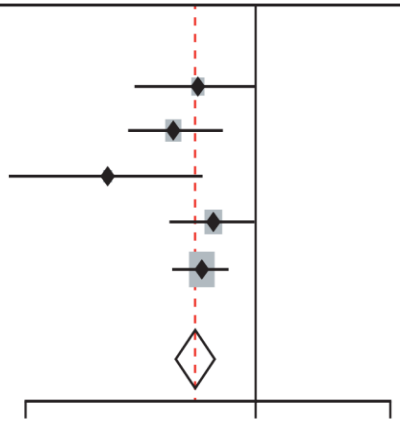
SADE.DIA.19.11.2868

Kristensen S L et al., Lancet d + e 07-19

diabetes-falkensee.de

GLP-1 und Nephroprotektion / Makroalbuminurie

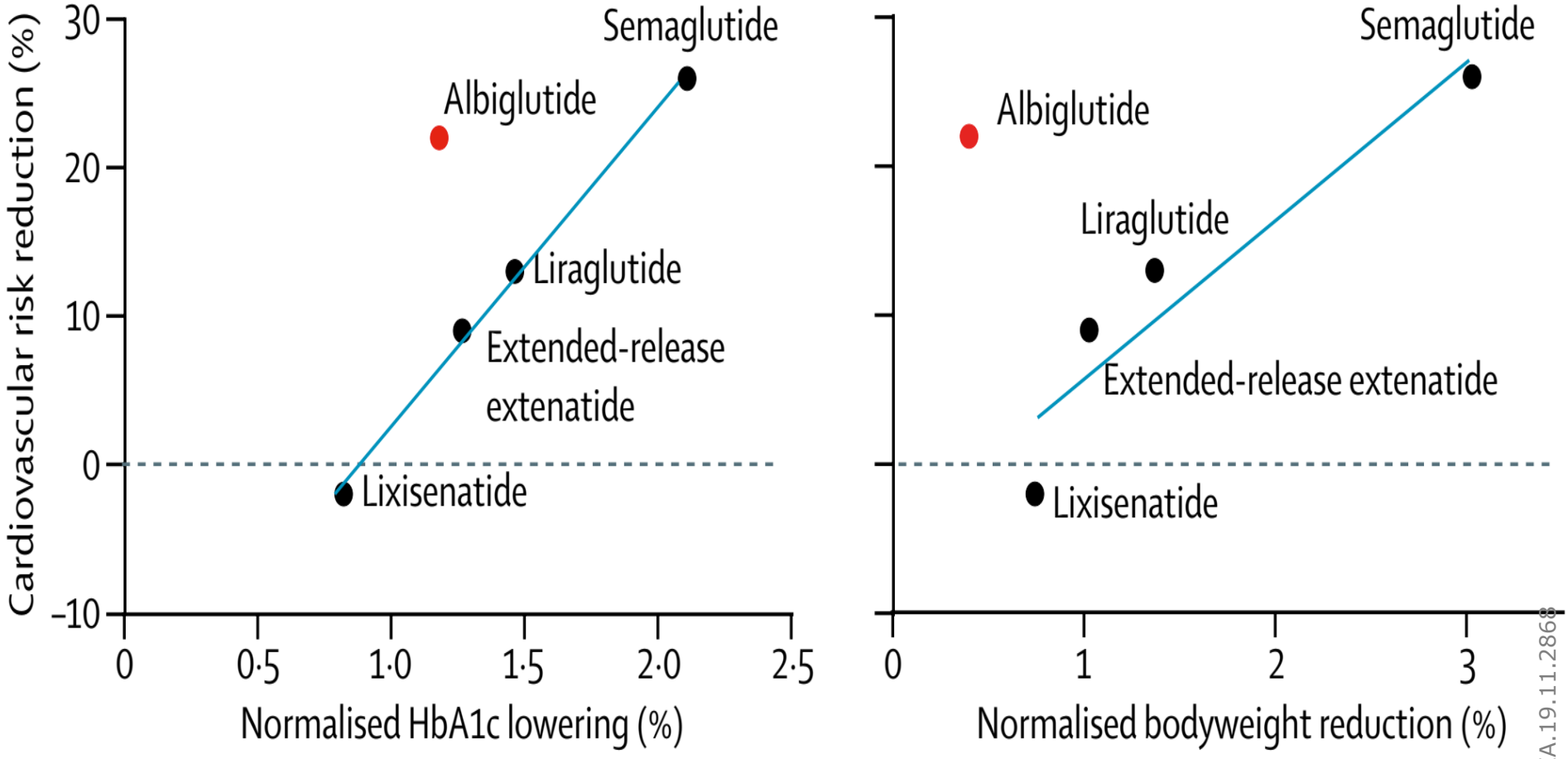
Composite kidney outcome including macroalbuminuria					
ELIXA	172/2639 (6%)	203/2647 (6%)	0·84 (0·68–1·02)		0·083
LEADER	268/4668 (6%)	337/4672 (7%)	0·78 (0·67–0·92)		0·003
SUSTAIN-6	62/1648 (4%)	100/1649 (6%)	0·64 (0·46–0·88)		0·006
EXSCEL	366/6256 (6%)	407/6222 (7%)	0·88 (0·76–1·01)		0·065
REWIND	848/4949 (17%)	970/4952 (20%)	0·85 (0·77–0·93)		0·0004
Overall	**1716/20160 (9%)**	**2017/20142 (10%)**	**0·83 (0·78–0·89)**	**62 (48 to 96)**	**<0·0001**
(I^2=0·0%, p=0·413)					



SADE.DIA.19.11.2868

Kristensen S L et al., Lancet d + e 07-19

Effekt der BZ-Gewichtsreduktion durch GLP-1 auf das kv-Risiko



SADE.DIA.19.11.2868

Zweck E et al., Lancet d + e 02-19

GLP-1RA sind für den Stoffwechsel effektiver als SGLT2i

	Duration (weeks)	Patients	HbA_{1c} (%)	Patients with HbA_{1c} <7%* (%)	FPG (mmol/L)	Bodyweight (kg)	Systolic blood pressure (mmHg)
DURATION-8[7,8]							
Exenatide ER 2 mg once weekly	26, 52	227	−1·6, −1·38	27%, 30%	−1·19, −2·52	−1·54, −1·51	−1·3, −0·7
Dapagliflozin 10 mg once daily	26, 52	230	−1·4, −1·23	19%, 17%	−1·46, −2·21	−2·19, −2·28	−1·8, −2·7
Combination treatment	26, 52	228	−2·0, −1·75	45%, 38%	−2·30, −3·50	−3·41, −3·31	−4·3, −4·5
SUSTAIN 8[6]							
Semaglutide 1 mg once weekly	52	394	−1·5	66%	−2·32	−5·3	−3·5
Canagliflozin 300 mg once daily	52	394	−1·0	45%	−1·97	−4·2	−5·5
PIONEER 2[9]							
Semaglutide oral 14 mg once daily	26, 52	411	−1·3, −1·3	67%, 66%	−1·99, −2·01	−3·8, −3·8	−5, −5
Empagliflozin 25 mg once daily	26, 52	410	−0·9, −0·9	40%, 43%	−2·01, −2·09	−3·7, −3·6	−5, −4

For DURATION-8 and PIONEER 2, the first set of data corresponds to 26 weeks and the second set of data to 52 weeks. ER=extended release. FPG=fasting plasma glucose.*HbA_{1c} 53 mmol/mol.

Table: **Head-to-head randomised, controlled trials comparing a GLP-1 receptor agonist and an SGLT2 inhibitor in type 2 diabetes**

SADE.DIA.19.11.2868

Scheen AJ, Lancet d + e 2019

BZ-Senkende Therapie bei T2D mit ASVD

If H

If further intensification is
GLP-1 RA and/or SGLT2i, cl

- Consider adding the
  proven CVD benefit[1]
- DPP-4i if not on GLP-
- Basal insulin[5]
- TZD[6]
- SU[7]

If HbA_{1c} above target

- Avoid TZD in the setting of HF

Choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class with proven CVD benefit[1]
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin[5]
- SU[7]

1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs
4. Caution with GLP-1 RA in ESRD
5. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
6. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
7. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycaemia

SADE.DIA.19.11.2868

diabetes-falkensee.de

Fix und einfach
Zielwerte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes erreichen

- Warum den BZ senken
- Auf welche Zielwerte den BZ senken
- Was kommt nach Basalinsulin
- Was spricht für eine Fixkombination GLP1-RA + Insulin Glargin
- Zusammenfassung und Interpretation

SADE.DIA.19.11.2868

Mögliche Barrieren einer Therapieintensivierung

Beteiligter [1–4]	Gründe
Arzt	Zeitliche Einschränkungen, Weiterbildung / Training erforderlich, um therapeutische Ziele, potenzielle Risiken von Hypoglykämien, Variationen in Leitlinienempfehlungen und Richtlinien zu vermitteln
Patient	Unwilligkeit, geringe Compliance aufgrund z.B. der Komplexität des Insulinregimes (z. B. Basal-Bolus-Therapie), Bedenken hinsichtlich Hypoglykämie und Gewichtszunahme und anderer Nebenwirkungen
Behandlungs-Lücken	Versagen des Prozesses, bei dem der Patient und sein ärztlich geleitetes Behandlungsteam kooperativ und fortwährend eingebunden sind, um eine qualitativ hochwertige, kosteneffektive medizinische Langzeitbehandlung zu erreichen
Gesundheits-System	Kosten für neuere Medikamente, Ausrichtung auf Behandlung statt auf Prävention, unzureichende Selbstmanagement-Schulungen, Mangel an allgemein verfügbaren klinischen Informationen, fehlende Unterstützung der öffentlichen Gesundheit

SADE.DIA.19.11.2868

Khunti S *et al. Br J Diabetes Vasc Dis* 2015, AAFP Continuity of Care: http://www.aafp.org/about/policies/all/definition-care.html, Gulliford MC *et al. Ann Fam Med* 2006 Zhang JQ *et al. J Nurse Pract* 2012

Kombination GLP-1 + Basalinsulin - Pathopysiologie

GLP-1-Wirkung (unterstützt Senkung des ppBZ)		Problem bei Typ-2-Diabetes		Basalinsulin-Wirkung (unterstützt Senkung des NBZ)
ß - Zellmasse ↑*	→			
Neue ß - Zellbildung ↑*	→	ß – Zellmasse ↓	←	Erhalt der ß - Zellfunktion
ß - Zellapoptose ↓*	→	ß - Zellapoptose ↑		
Insulin-Biosynthese ↑	→	Insulingehalt der Inseln ↓	←	Insulingehalt ↑
Insulinsekretion ↑ (Glukose-abhängig)	→	gestörte Insulinsekretion	←	Endogene Insulinsekretion ↑
Glucagonsekretion ↓ (Glukose-abhängig)	→	Glucagonsekretion ↑	←	Glucagonsekretion ↓
Hepatische ↓ Glukoseproduktion	→	Hepatische Glukoseproduktion ↑	←	Hepatische Glukoseproduktion ↓
Insulinwirkung ↑	→	Glukose-Aufnahme ↓	←	Glukose-Aufnahme ↑
Magenentleerung ↓	→	Abnormale Magenmotilität		

* Nur in Nagern oder In-vitro-Modellen nachgewiesen

SADE.DIA.19.11.2868

Nauck MA & Meier JJ *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011

Kombination von Basalinsulin mit GLP-1RA

Beeinflußt hepatische Glukose-Überproduktion durch Hemmung der Glukoneogenese[2]

↓ Nüchtern-Glukose[2]

Glukose-abhängige Insulinfreisetzung

↓ Glucagonsekretion[3,4]

Verzögerte Magenentleerung[3,4],

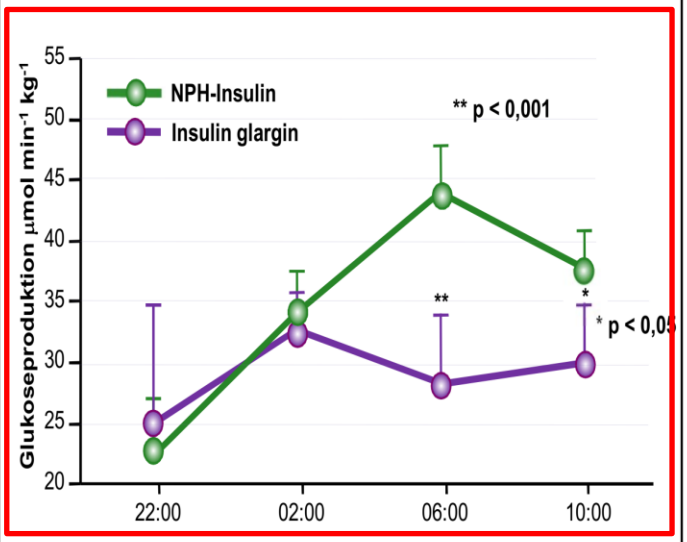
↓ Post-Prandiale Glukoseexkursionen[3,4]

NBZ-Kontrolle

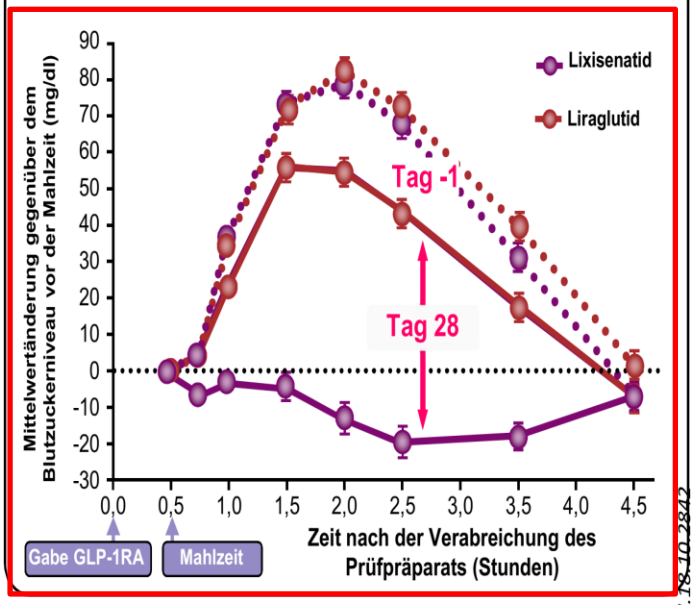
sich ergänzende HbA_{1c}-Einstellung[1]

pp-BZ-Kontrolle

Basalinsulin[5]



Prandialer GLP-1 RA[6]



2. Wang Z *et al. Diab Care* 2010, 3. Baggio LL and Drucker DJ. *Gastroenterol* 2007; 4. Holst JJ *et al. Physiol Rev* 2007,
5. Büttner B *et al. Diabetologie* 2006, 6. Mod. nach Kapitza C *et al. Diab Obes Metabol* 2013

diabetes-falkensee.de

SADE.DIA.19.11.2868

Das Lixilan-Studienprogramm

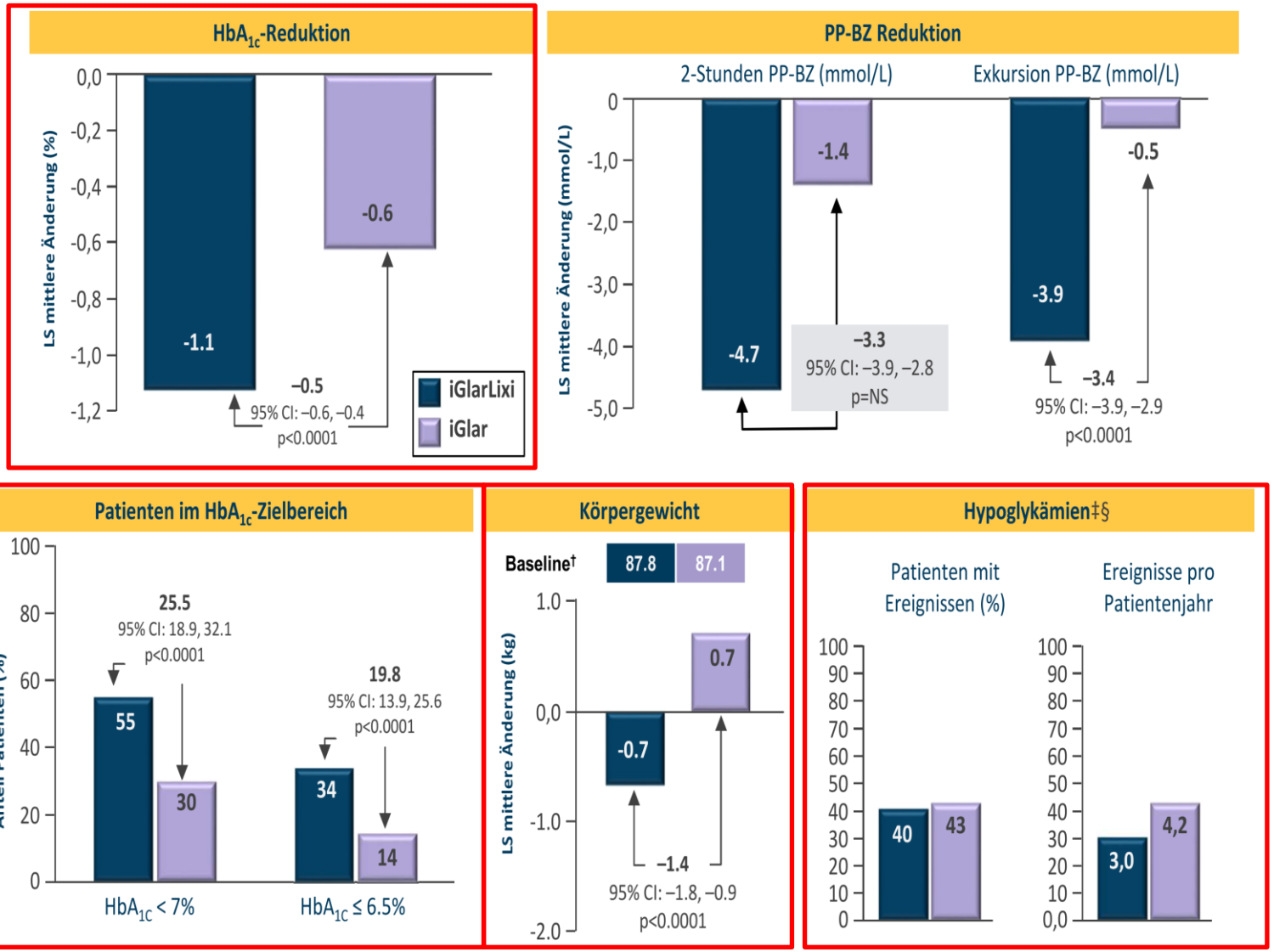
	LixiLan-O[1]	LixiLan-L[2]
Vortherapie	Orale Antidiabetika	Basalinsulin
HbA_{1c} bei Screening (%)	**8,2**	**8,5**
Run-in Phase	4 Wochen	6 Wochen
Behandlung	Metformin	Insulin glargin
HbA_{1c} bei Baseline (%)	**8,1**	**8,1**
Behandlungsdauer	30 Wochen	30 Wochen
HbA_{1c} zum Studienende (%)	**6,5**	**6,9**

Fazit:	**Überlegene HbA_{1c}-Senkung** vs. Basalinsulin / vs. GLP-1RA	**Überlegene HbA_{1c}-Senkung** vs. Basalinsulin

SADE.DIA.19.11.2868

Rosenstock J et al. Diabetes Care 2016. Aroda V et al. Diabetes Care 2016

LixiLan-L Schlüsselergebnisse



†Mittleres Körpergewicht (kg) bei Baseline; ‡Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie, definiert als Plasmaglukose ≤3.9 mmol/l (≤70 mg/dl)
§Schwere Hypoglykämien wurden für 4 (1.1%) Patienten der iGlarLixi-Gruppe und 1 (0.3%) Patienten der iGlar-Gruppe berichtet.

SADE.DIA.19.11.2868

Aroda V et al. Diabetes Care 2016

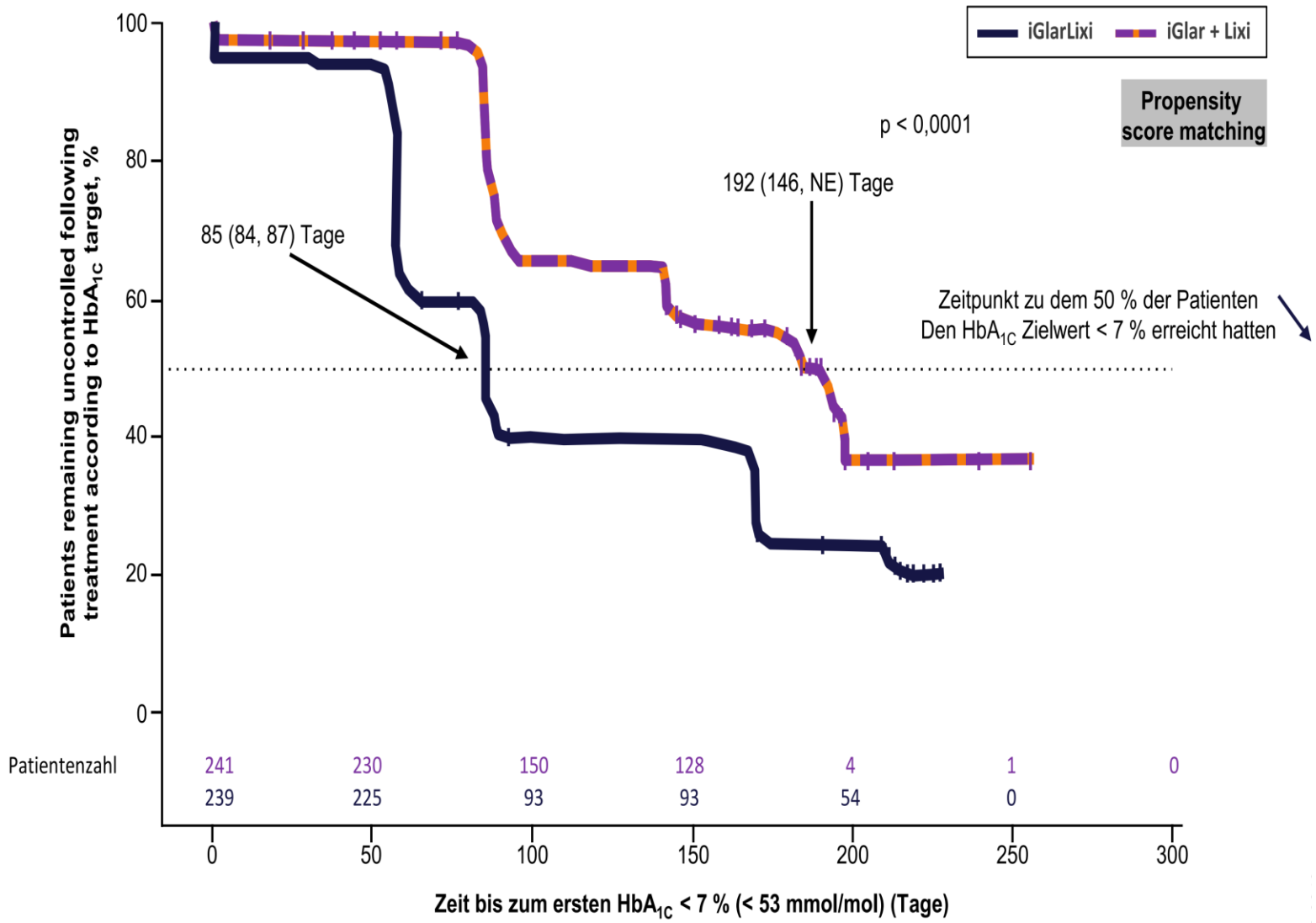
LixiLan-L Nebenwirkungen vergleichbar

Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%):	iGlarLixi (n=365)	iGlar (n=365)
Nebenwirkungen		
jede	195 (53.4)	191 (52.3)
schwer	20 (5.5)	18 (4.9)
zum Tod führend	1 (0.3)	2 (0.5)
zum Therapieabbruch führend	10 (2.7)	3 (0.8)
Gastrointestinale Nebenwirkungen		
Nausea	38 (10.4)	2 (0.5)
zum Therapieabbruch führend	*4 (1.1)*	*0*
Erbrechen	13 (3.6)	2 (0.5)
zum Therapieabbruch führend	*0*	*0*
Diarrhö	16 (4.4)	10 (2.7)
zum Therapieabbruch führend	*0*	*0*

SADE.DIA.19.11.2868

Aroda V et al. Diabetes Care 2016

Die Fixkombi erreicht schneller einen HbA1c < 7 %



FRC: fixed ratio combination...festes Mischungsverhältnis, iGlar: Insulin glargin

Rosenstock J et al. DOM 2018

SADE.DIA.19.11.2868

diabetes-falkensee.de

SULIQUA® – die erste Fixkombination für Patienten, die 30 bis 60 Insulineinheiten pro Tag benötigen

Suliqua® 100 / 33
olivfarben
Verhältnis der Einzelkomponenten: 3 :1
1 ml Suliqua® 100 / 33: 100 E Insulin glargin + 33 µg Lixisenatid
1 Suliqua® 100 / 33 - Dosisschritt: 1 E Insulin glargin + 0,33 µg Lixisenatid
1 Pen = 3 ml **300 E Insulin glargin + 99 µg Lixisenatid**
Suliqua® 100/33 ermöglicht die Verabreichung von Tagesdosen von • **30 - 60 Dosisschritten** = 30 - 60 Einheiten Insulin glargin und 10-20 µg Lixisenatid

SADE.DIA.19.11.2868

SULIQUA® 100/33 wurde in den Zulassungsstudien bei einer Startdosis von 30 Einheiten in 2 bis 4 Dosisschritten wöchentlich titriert

Suliqua®-Titration
auf Basis der Nüchternblutzucker (= NBZ)

Titration einmal wöchentlich

Nüchternblutzucker	SULIQUA®-Einheiten
> 140 mg/dl > 7,8 mmol/l	+ 4 E
>100 bis 140 mg/dl >5,6 bis 7,8 mmol/l	+ 2 E
80-100 mg/dl 4,4-5,6 mmol/l	keine Änderung
<80 mg/dl <4,4 mmol/l	- 2E oder nach Ermessen des Behandlers

- Rosenstock J et al. *Diabetes Care* 2016; 39: 2026-35
- Aroda VR et al. *Diabetes Care* 2016; 39: 1972-80

Titration wie Lantus®

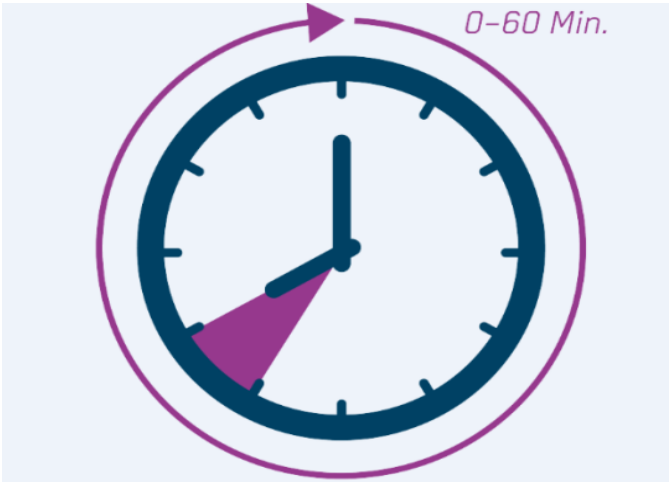
In der Fachinformation:
- Startdosis 30E/Tag Suliqua®
- Bei 2x tgl. verabreichtem Basalinsulin oder Insulin glargin 300 E/ml: -20 % der bisherigen Dosis
- Suliqua® wird je nach dem **individuellen Insulinbedarf des Patienten** dosiert.
- Für eine optimierte Blutzuckereinstellung wird eine **Anpassung der Dosis auf Basis des Nüchternblutzuckers (NBZ)** empfohlen.
- Während der Umstellung und in den darauf folgenden Wochen wird eine **engmaschige Blutzuckerkontrolle** empfohlen.

In den Studien:
- **Titration: in 2-4 Dosisschritten/Woche** bis der Ziel-Nüchternblutzucker erreicht ist.
- Die Dosis kann in 1-Dosierschritten angepasst werden.

SADE.DIA.19.11.2868

Anwendung

1x täglich 1 Injektion s.c.



- Suliqua® wird **1x täglich in der Stunde vor einer Mahlzeit** subkutan injiziert
- Nach Auswahl der am besten geeigneten Mahlzeit wird Suliqua® vorzugsweise **täglich vor der gleichen Mahlzeit** injiziert.

Suliqua® darf NICHT zweimal am Tag injiziert werden

SADE.DIA.19.11.2868

Fix und einfach
Zielwerte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes erreichen

- Warum den BZ senken
- Auf welche Zielwerte den BZ senken
- Was kommt nach Basalinsulin
- Was spricht für eine Fixkombination GLP1-RA + Insulin Glargin
- Zusammenfassung und Interpretation

SADE.DIA.19.11.2868

Zusammenfassung und Interpretation

- Eine normnahe Glukosekontrolle schützt vor mikrovaskulären Folgen
- Eine normnahe Glukosekontrolle reduziert mit Verzögerung makrovaskulären Folgen und Mortalität
- Eine erfolgreiche Änderung des Lebensstil hat ebenso einen prognostischen Nutzen
- Ab einem BZ von 5,5 mmol/l / 100 mg/dl erhöht sich die hepatische Glukogenese und reduziert sich die muskuläre Insulinsensitivität
- Die optimale 1. Phase der Insulinproduktion findet sich bei einem BZ von 5 mmol/l/ 90 mg/dl
- Eine Therapieintensivierung mit GLP-1RA und SGLT2i nach Basalinsulin verbessert die Prognose
- GLP-1RA sind metabolisch effektiver und auch bei eingeschränkter GFR einsetzbar
- Die Kombination von GLP-1 und Basalinsulin verbindet mehrere pathophysiologische Ansätze
- Die Zugabe von Lixisenatide zu Insulin Glargin in der Fixkombi senkt den HbA1c um 0,5% ohne Zunahme an Hypoglykämien und führte zu einer Gewichtsdifferenz von 1,3 kg
- Die Fixkombi ist einfach anwendbar und senkt den HbA1c schneller als die jeweiligen Einzeltherapeutika
- Damit können Therapiebarrieren einfacher überwunden werden

SADE.DIA.19.11.2868