

Endokrinologie
Diabetologie

„Gezuckerte Luft: COPD und Diabetes im gemeinsamen Fokus!“

Gerd Köhler
Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

Endokrinologie
Diabetologie

Patientengruppen bei COPD

- Patienten mit Diabetes und COPD
- Steroidinduzierte Hyperglykämie
 - Vorbestehender Diabetes
- Steroidinduzierter Diabetes:
 - Kein Diabetes vorbestehend
- 40% der Steroidgabe bei respiratorischen Erkrankungen
 - Meist kürzer als 5 Tage
 - 22% mehr als 6 Monate (Fardet et al 2011)

www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm

Endokrinologie
Diabetologie

Prävalenz/Risiko von DM bei COPD

Prävalenz/Risiko von Diabetes bei COPD

LUFU	Diabetes (OR)	Hypertonus (OR)	KHK (OR)
Gold 3-4	1,5	1,6	2,4
Gold 2	1,4	1,4	2,2
Gold 1	0,9	1,1	1,7
Gold 0	1,4	1,2	2,4
Restriktiv	2,1	1,5	2,4
Normal	1	1	1

retrospektive Kohorte
n= 20.296
5y
Prävalenz von arterieller Hypertonie, Diabetes, kardiovaskulärer Erkrankung bei COPD

49% der Kohorte ohne Komorbiditäten; ↑ Gold = ↑ Komorbiditäten
Gold 3-4 vs. normale LUFU+keine Komorbiditäten= 20x ↑ Mortalität

Endokrinologie
Diabetologie

Einteilung

- Patienten mit Diabetes und COPD
- Steroidinduzierte Hyperglykämie
 - Vorbestehenden Diabetes
- Steroidinduzierter Diabetes:
 - Kein Diabetes vorbestehend

www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm

Endokrinologie
Diabetologie

Therapie mit OAD bei Patienten mit COPD und Diabetes

ADA/EASD-Position Statement

Gesunde Ernährung, Gewichtskontrolle, mehr Bewegung & Schulung

Metformin

Wirksamkeit (↓ HbA_{1c}): hoch
Hypoglykämie: niedriges Risiko
Gewicht: neutral / Abnahme
Nebenwirkungen: GI / Laktatacidose
Kosten: gering

Sofern zum Erreichen individueller HbA_{1c}-Ziele nach ~3 Monaten notwendig, Wechsel zu Zweifachkombinationen (Reihenfolge bedeutet keine Präferenz) – die Auswahl richtet sich nach individuellen Patienteneigenschaften und Krankheitsmerkmalen:

Zweifach-Kombinationen*	Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Thiazolidinedion	Metformin + DPP-4-Hemmer	Metformin + SGLT-2-Hemmer	Metformin + GLP-1-Rezeptor Agonist	Metformin + Insulin (meist basal)
Wirksamkeit (↓ HbA _{1c}):	hoch	hoch	mittel	mittel	niedriges Risiko	hoch
Hypoglykämie:	mittleres Risiko	niedriges Risiko	niedriges Risiko	niedriges Risiko	niedriges Risiko	hohes Risiko
Gewicht:	Zunahme	Zunahme	neutral	Abnahme	Abnahme	Zunahme
Nebenwirkungen:	Hypoglykämie	Ödem, H ₂ Fraktur	Diarrhöe	GI-Infekt, Dehydrat	GI	Hypoglykämie, Variab
Kosten:	gering	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch

Sofern zum Erreichen individueller HbA_{1c}-Ziele nach ~3 Monaten notwendig, Wechsel zu Dreifachkombinationen (Reihenfolge bedeutet keine Präferenz) – die Auswahl richtet sich nach individuellen Patienteneigenschaften und Krankheitsmerkmalen:

Dreifach-Kombinationen	Metformin + Sulfonylharnstoff + TZD	Metformin + Thiazolidinedion + SHP	Metformin + DPP-4-Hemmer + SHP	Metformin + SGLT-2-Hemmer + SHP	Metformin + GLP-1-Rezeptor Agonist + SHP	Metformin + Insulin (meist basal) + SHP
Sulfonylharnstoff + TZD	oder DPP-4-H	oder SGLT-2-H	oder GLP-1-RA	oder Insulin	oder Insulin	oder DPP-4-H
oder SGLT-2-H	oder GLP-1-RA	oder Insulin	oder Insulin	oder SGLT-2-H	oder SGLT-2-H	oder SGLT-2-H

Sofern eine Kombinationstherapie mit Basalinsulin das HbA_{1c}-Ziel nach 3-6 Monaten nicht erreicht hat, Wechsel zu einer komplexeren Insulinstrategie, meist in Kombination mit einem oder zwei Nicht-Insulin-Präparaten:

Metformin + Basalinsulin + prandiales Insulin oder GLP-1 RA

Therapieziele bei DM2 – ADA/EASD

Endokrinologie Diabetologie

7

Was sagen die „alten“ Studien zur BZ Senkung ?

Endokrinologie Diabetologie

UKPDS – normnahe vs. weniger intensive BZ Senkung

Endokrinologie Diabetologie

- 3867 neumanifestierte Patienten mit DM T2; mittleres Alter 53 Jahre
- Normnahe BZ Senkung mit SH, Insulin vs. weniger intensive BZ Senkung
- Erreichtes HbA1c: 7,0% vs. 7,9% (IFCC: 53 vs. 63)
- 10,7 Jahre

	SU / Insulin	Konventionell	RR (95% KI); p
Gesamtmortalität	489	213	0,94 (0,80-1,10); 0,44
Myokardinfarkt	387	186	0,84 (0,71-1,00); 0,052
Insult	148	55	1,11 (0,81-1,51); 0,52
Mikrovaskuläre Ereignisse*	225	121	0,75 (0,60-0,93); 0,01
Schwere Hypo.	8,5%	3,1%	< 0,001

Ergebnisse von Vergleichsstudien für normnahe BZ-Kontrolle

Endokrinologie Diabetologie

	ACCORD IG vs. KG		ADVANCE IG vs. KG		VA-DT IG vs. KG	
Therapieziel HbA1c	<6%	7-8%	<6,5%	offen	<6%	<9%
Erreichtes HbA1c	6,4%	7,5%	6,5%	7,3%	6,9%	8,4%
Gesamtmortalität	5,0%	4,0%	8,9%	9,6%	11,4%	10,6%
Kardiovaskuläre Mortalität	2,6%	1,8%	4,5%	5,2%	4,5%	3,7%
Myokardinfarkt überlebt	3,6%	4,6%	2,7%	2,8%		k.A.
Schlaganfall	1,3%	1,2%	3,8%	3,8%		k.A.

Bisher erreichbare Therapieziele durch BZ Senkung

Endokrinologie Diabetologie

„individuell“

Symptomfreiheit, Erhaltung der Lebensqualität (HbA1c: 8,0-8,5%) (IFCC: 64-69mmol/mol)

Prophylaxe von mikroangiopathischen Spätkomplikationen (HbA1c: 7,0-7,5%) (IFCC: 53-58mmol/mol)

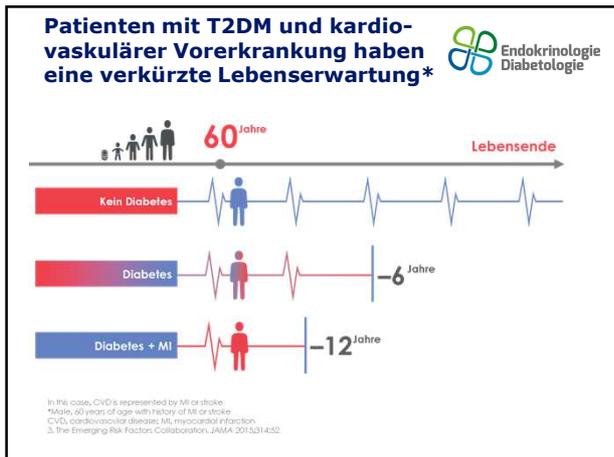
Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Todesursache Nr. 1 bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

Endokrinologie Diabetologie

- Weltweit haben 415 Millionen Patienten Diabetes¹
- T2D Mortalität durch Komorbiditäten²
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen: **52-80%**
 - Renale Erkrankungen: **10-20%**
 - Zerebrovaskuläre Erkrankungen: **15%**

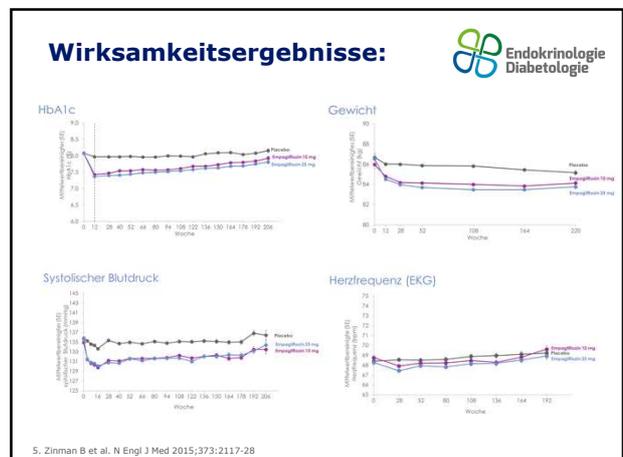
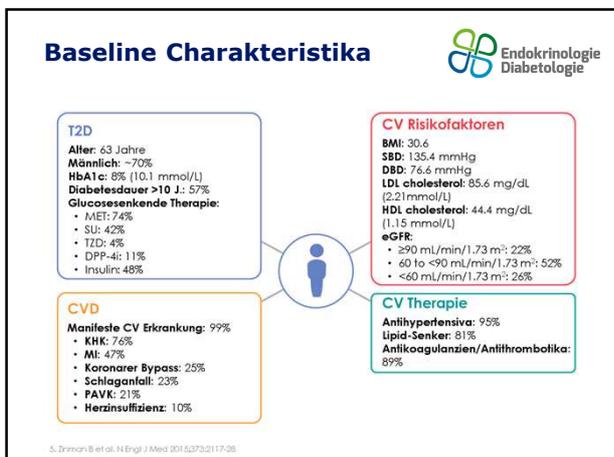
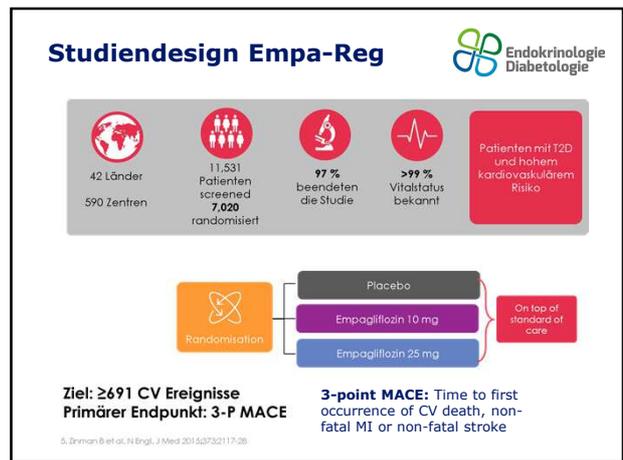
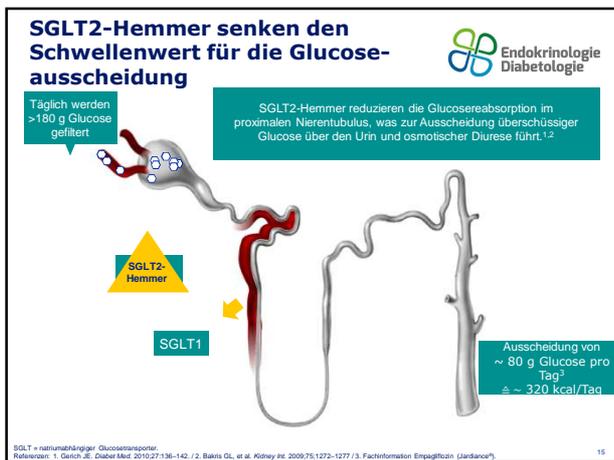
Die Zahl der Erkrankten wird bis 2040 auf **642** Mio. geschätzt!

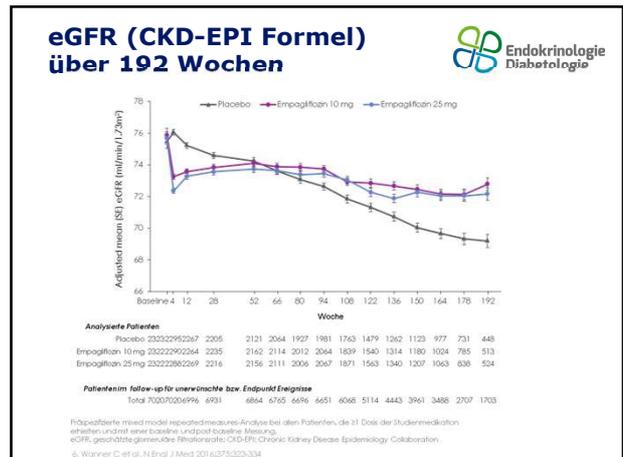
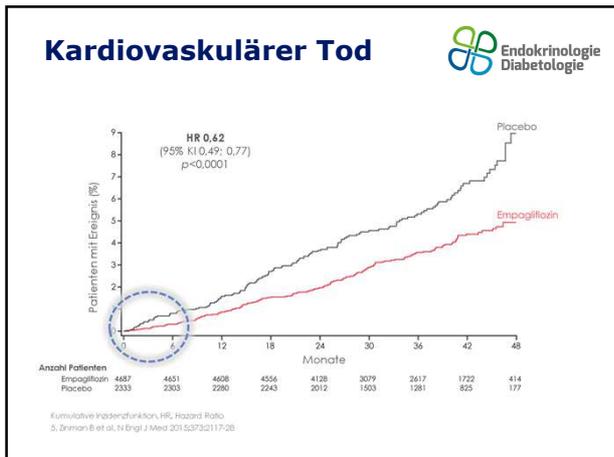
1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed March 2016);
2. Nwaneri C et al. Br J Diabetes Vasc Dis 2013; 13:192



Neue Wege in der kardiovaskulären Prävention bei Typ-2-Diabetes ?

Endokrinologie Diabetologie





Zusammenfassung:

14% ↓ 3P-MACE
38% ↓ CV Tod
32% ↓ Gesamtmortalität
35% ↓ Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
39% ↓ Neuaufreten od. Verschlechterung einer Nierenerkrankung
38% ↓ Entwicklung einer Makroalbuminurie
44% ↓ Verdoppelung des Serum-Kreatinins
55% ↓ Beginn einer Nierenersatztherapie

S. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28, s. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-334
Empagliflozin nicht zugelassen zur Senkung des Risikos für Nierenbeeinträchtigungen

Number needed to treat (NNT), um einen Todesfall bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko vorzubeugen: Große „Landmark-Trials“

Simvastatin⁷ über 5,4 Jahre: NNT 30
Hohes kardiovaskuläres Risiko: 5% Diabetes, 26% Bluthochdruck

Ramipril⁸ über 5 Jahre: NNT 56
Hohes kardiovaskuläres Risiko: 38% Diabetes, 46% Bluthochdruck

Empagliflozin⁵ über 3 Jahre: NNT 39
Typ 2-Diabetes mit hohem kardiovaskulärem Risiko: 92% Bluthochdruck

Pre-ACEi/ARB Ära (1994-2000): Pre-Statine (1994-2000), <29% Statine (2000-2015), >80% ACEi/ARB (2000-2015), >75% Statine (2015-)

7. 45 investigator. Lancet 1994;344:1363-69, http://www.trianglesubcenter.org/study289345http://8_HOPE_investigator_N_Engl_J_Med_2000;342:145-53_c2pp://www.trianglesubcenter.org/study2606-HOPE.htm / 5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

EMPA-REG OUTCOME®

und

Erweiterte Zulassung/Leitlinien

Neuer Zugang der europäischen Zulassungsbehörde Hyperglykämie ≠ Diabetes Typ 2

4.1. alte #1:
"Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als ... (...)"

4.1. neu/ aktuell:
"Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus..... angewendet"

5.1:
„Sowohl die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als auch die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind ein integraler Bestandteil der Behandlung des Typ-2-Diabetes.“

Behandlung von Typ-2-Diabetes
↓
Glykämische Kontrolle
↓
Glykämische Kontrolle
↓
Kardiovaskuläre Ereignisse

2016 ESC Leitlinien



Empfehlungen	Klasse ¹	Level ²
Empagliflozin sollte bei Patienten mit Typ 2 Diabetes berücksichtigt werden, um das Neuaufreten oder das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz zu verhindern und um Leben zu verlängern.	IIA	B

2016 Europäische Leitlinien zur Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen in der klinischen Praxis¹¹

Empfehlungen	Klasse ¹	Level ²
Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauferkrankung sollte ein SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin) früh im Krankheitsverlauf berücksichtigt werden, um die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität zu senken.	IIA	B

Kein Hinweis auf einen Klasseneffekt^{11,12}

* Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos. † Empfehlungs-Klasse. ‡ In Evidenzsynthesen/Überblicken über Nutzen bzw. die Effektivität eines Medikaments. § Evidenzlevel. || Daten zu einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht-randomisierten Studien. † Es sind weitere Studien notwendig, um zu beweisen, ob die Empagliflozin-Studienpopulation auf andere SGLT-2-Hemmer übertragbar ist. ‡ Endokrinologie Diabetologie, 2016; 11: 1-11. † Peppol MF, et al., Eur Heart J, 2016;37(29):215-61.

Ein Überblick über rezente Endpunktstudien bei Diabetes zeigt Unterschiede innerhalb von Substanzklassen



Klasse →	SGLT-2 Hemmer		GLP-1 Rezeptoragonisten			DPP-4 Hemmer		
	EMPA-REG	CANVAS (pooled)	ELIXA	LEADER	SUSTAIN	SAVOR	EXAMINE	TECOS
Studie	Empagliflozin	Canagliflozin	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin
3pt MACE	0,86* 0,74; 0,99	0,86* 0,75; 0,97	1,02 0,89; 1,17	0,87* 0,78; 0,97	0,74* 0,58; 0,95	1,0 0,89; 1,08	0,96 Upper -1,16	0,98 [§] 0,89; 1,08
CV Tod	0,62* 0,49; 0,77	0,87 [†] 0,72; 1,06	0,98 0,78; 1,22	0,78* 0,66; 0,93	0,98 0,65; 1,48	1,03 0,87; 1,22	0,79 0,60; 1,04	1,03 0,89; 1,19
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0,87 0,70; 1,09	0,85 0,69; 1,05	1,03 0,87; 1,22	0,88 0,75; 1,03	0,74 0,51; 1,08	0,95 0,80; 1,21	1,08 0,88; 1,33	0,95 0,81; 1,11
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1,24 0,92; 1,67	0,90 0,71; 1,15	1,12 0,79; 1,58	0,89 0,72; 1,11	0,61* 0,38; 0,99	1,11 0,88; 1,39	0,91 0,55; 1,50	0,97 0,79; 1,19
Hospitalisierung für Herzinsuff.	0,65* 0,50; 0,85	0,67 0,52; 0,87	0,96 0,75; 1,23	0,87 0,73; 1,05	1,11 0,77; 1,61	1,27* 1,07; 1,51	1,07 0,78; 1,15	1,00 0,83; 1,20
Gesamt-mortalität	0,68* 0,57-0,82	0,87 [†] 0,74; 1,01	0,94 0,78; 1,12	0,85* 0,74; 0,97	1,05 0,74; 0,97	1,11 0,96; 1,27	0,88 0,71; 1,09	1,01 0,90; 1,14

Testsubstanz oder Placebo als Add-on zur Standardtherapie, gleiche glykämische Zielwerte.

* Statistisch signifikant; † Test beinhaltet erblindete Ereignisse einer Interimsanalyse; § 4pt MACE.

Zimman B et al., N Engl J Med 2015; Neal B et al., N Engl J Med 2017; Pfeffer MA et al., N Engl J Med 2015; Marso SP et al., N Engl J Med 2016; Marso SP et al., N Engl J Med 2016; Scirica BM et al., N Engl J Med 2013; White WB et al., Diabetologia 2013; Green JB et al., N Engl J Med 2015.

Zusammenfassung OAD Therapie:



1. Lebensstilmodifikation
2. Metformin
3. Metformin plus SGLT2 oder DPP4
 - Auswahl nach Begleiterkrankungen
 1. KHK/Herzinsuffizienz
 2. Niereninsuffizienz / GFR
 3. Kontraindikationen
4. 3 fach Kombination
5. GLP1 Analoga und Insulin

Therapie bei Patienten mit steroidinduzierter Hyperglykämie oder steroidinduzierten Diabetes



Allgemeines



- Therapieentscheidung muss individuell erfolgen
- Die Therapie muss der Pharmakodynamik der Glukokortikoide = dem Blutzuckerverlauf angepasst werden
 - Blutzucker steigt bis zum Abend an und fällt über Nacht
- Bei Dosisreduktionen des Kortisons fällt der BZ meist dosisabhängig

Wirkung von Steroiden auf den BZ



- Meist Kortisongabe für einige Tage am Morgen:

Steroid	Potency (Equivalent doses)	Duration of action (Half-life in hours)
Hydrocortisone	20mg	8
Prednisolone	5mg	16-36
Methylprednisolone	4mg	18-40
Dexamethasone	0.75mg	36-54
Betamethasone	0.75mg	26-54

N.B. potency relates to anti-inflammatory action, which may not equate to hyperglycaemic effect.

- Blutzucker steigt bis zum Abend an und fällt über Nacht
- Bei Dosisreduktionen des Kortisons fällt der BZ meist dosisabhängig

www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm

Steroidinduzierte Hyperglykämie/Diabetes



- Standard-OADs falls vorhanden und noch möglich steigern
 - Meist nicht effektiv genug
 - Keine Evidenz
- Steigerung einer präexistenten Insulintherapie:
 - Morgendosis und eventuell Mittagsdosis um 10-20% erhöhen alle 24-48 Stunden
 - Falls Basalinsulin abends -> Morgens verabreichen und Dosissteigerung um 10-20%
 - Insulin Morgens auch bei normalen BZ spritzen!

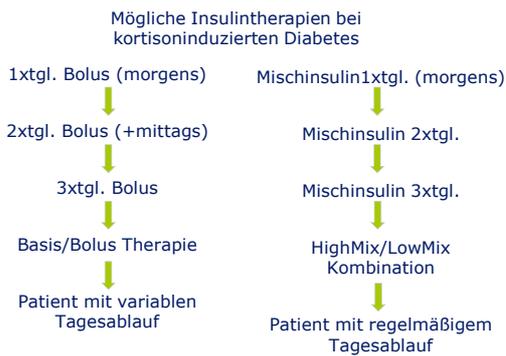
www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm

Steroidinduzierte Hyperglykämie/Diabetes



- Neueinleitung einer Insulintherapie:
 - Es gibt kein Kochrezept!
- Am Wichtigsten ist die Insulingabe am Morgen
- Startdosis:
 - 0,1 Einheiten pro kgKG pro Insulindosis
 - Dosissteigerung: 10-20% erhöhen alle 24-48 Stunden
- Weitere Therapieanpassung nach Blutzuckerwerten
 - BZ Kontrollen 4xtgl.
 - Vor den Mahlzeiten
 - Vor dem Schlafen

Steroidinduzierte Hyperglykämie/Diabetes



Danke fürs Zuhören

gerd.koehler@klinikum-graz.at