

Diabetes mellitus Typ 2 bei HIV-Infektion

Dr. Ralf Jordan

Diabetologie Steglitz

Gutmuthsstr. 24, 12163 Berlin

www.diabetologie-steglitz.de



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum



MANGO
ALDO

FORUM
STEGELITZ

RESIMAN

SCHNITZ

MARKT AM SCHLOSS-STRASSEN-CENTER

B-ME-7088

Bundesgesundheitsblatt 8/97 (5)

Berichte über Diabetes und Hyperglykämie bei Patienten unter Behandlung einer HIV-Infektion mit den Proteasehemmern Indinavir, Ritonavir, Saquinavir sowie Nelfinavir (in der EU noch nicht zugelassen)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gibt den Fachkreisen hiermit eine Information des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) – das ist das wissenschaftliche Entscheidungsgremium der europäischen Zulassungsbehörde EMEA in London – zur Kenntnis:

»Wir möchten Sie auf neuere Berichte hinweisen, denen zufolge es bei der Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit Proteasehemmern zu Diabetes mellitus, Hyperglykämie bzw. zur Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus gekommen ist. Fälle von Diabetes und Hyperglykämie wurden zu allen verfügbaren Proteasehemmern gemeldet.

Es liegen mehr als 100 Berichte über Diabetes mellitus bzw. Hyperglykämie bei HIV-infizierten Patienten vor, die eine Behandlung mit anti-retroviralen Proteasehemmern erhielten. Den Berichten zufolge bestand in etwa 20 % dieser Fälle der Diabetes bereits bei Behandlungsbeginn; bei diesen Patienten geriet die

Einstellung der Blutzuckerkonzentration außer Kontrolle. In einigen Fällen war die Einweisung in ein Krankenhaus zur Behandlung einer Ketoazidose erforderlich. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten betrug etwa 80 Tage nach Beginn der Behandlung mit Proteasehemmern, sie konnte aber auch vier Tage betragen. In einigen Fällen trat eine diabetische Ketoazidose bei Patienten auf, von denen bei Behandlungsbeginn nicht bekannt war, daß sie Diabetiker waren; allerdings war deren Status bei Behandlungsbeginn (>baseline status<) auch nicht sehr gut beschrieben.

Viele dieser Berichte bezogen sich auf Patienten, bei denen sich verschiedene Krankheitsbilder überlagerten, von denen einige mit Arzneimitteln behandelt werden mußten, die mit der Auslösung eines Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie in Verbindung gebracht werden.

In einigen Fällen war zur Behandlung dieser Ereignisse eine Insulingabe oder eine Anpas-

sung der Insulindosis erforderlich, oder es mußten orale Antidiabetika verabfolgt werden. Ungefähr 50 % der Patienten, bei denen dieses akute unerwünschte Ereignis eingetreten war, brachen infolgedessen die Behandlung mit Proteasehemmern ab. Die erhöhten Blutzuckerkonzentrationen blieben in einigen Fällen auch nach Absetzen der Proteasehemmer bestehen, darunter auch bei solchen Patienten, von denen bei Behandlungsbeginn nicht bekannt war, daß sie Diabetiker waren.«

Wir bitten um Beachtung dieser Mitteilung und darum, bei der Behandlung mit den genannten Proteasehemmern auf Veränderungen der Blutglucosekonzentration und damit verbundene klinische Symptome zu achten. Wir bitten die Fachkreise, solche Beobachtungen dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mitzuteilen. Berichtsbögen können beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestr. 10, 13353 Berlin, angefordert werden.

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 20, 2003

VOL. 349 NO. 21

Combination Antiretroviral Therapy
and the Risk of Myocardial Infarction

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group*



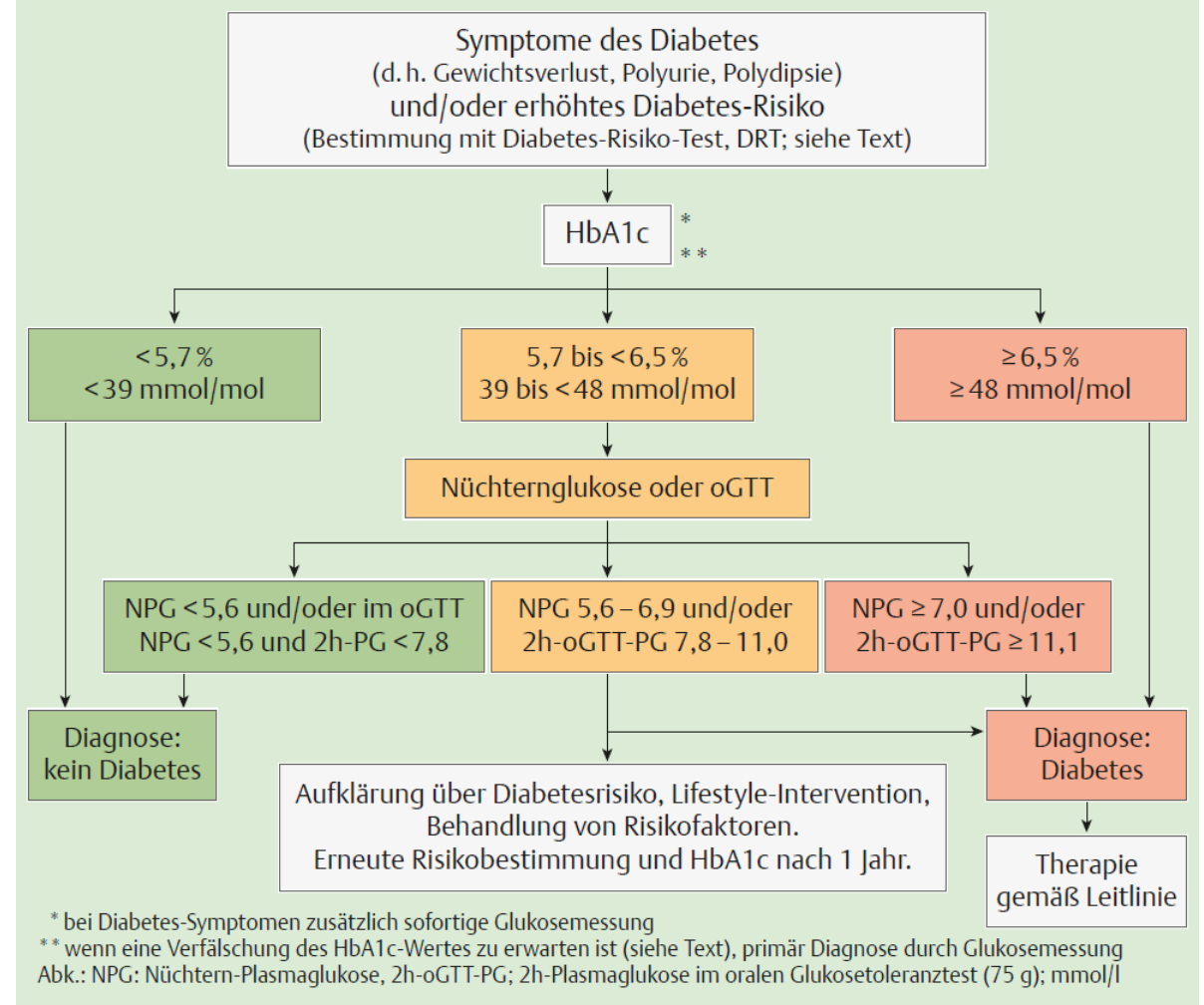
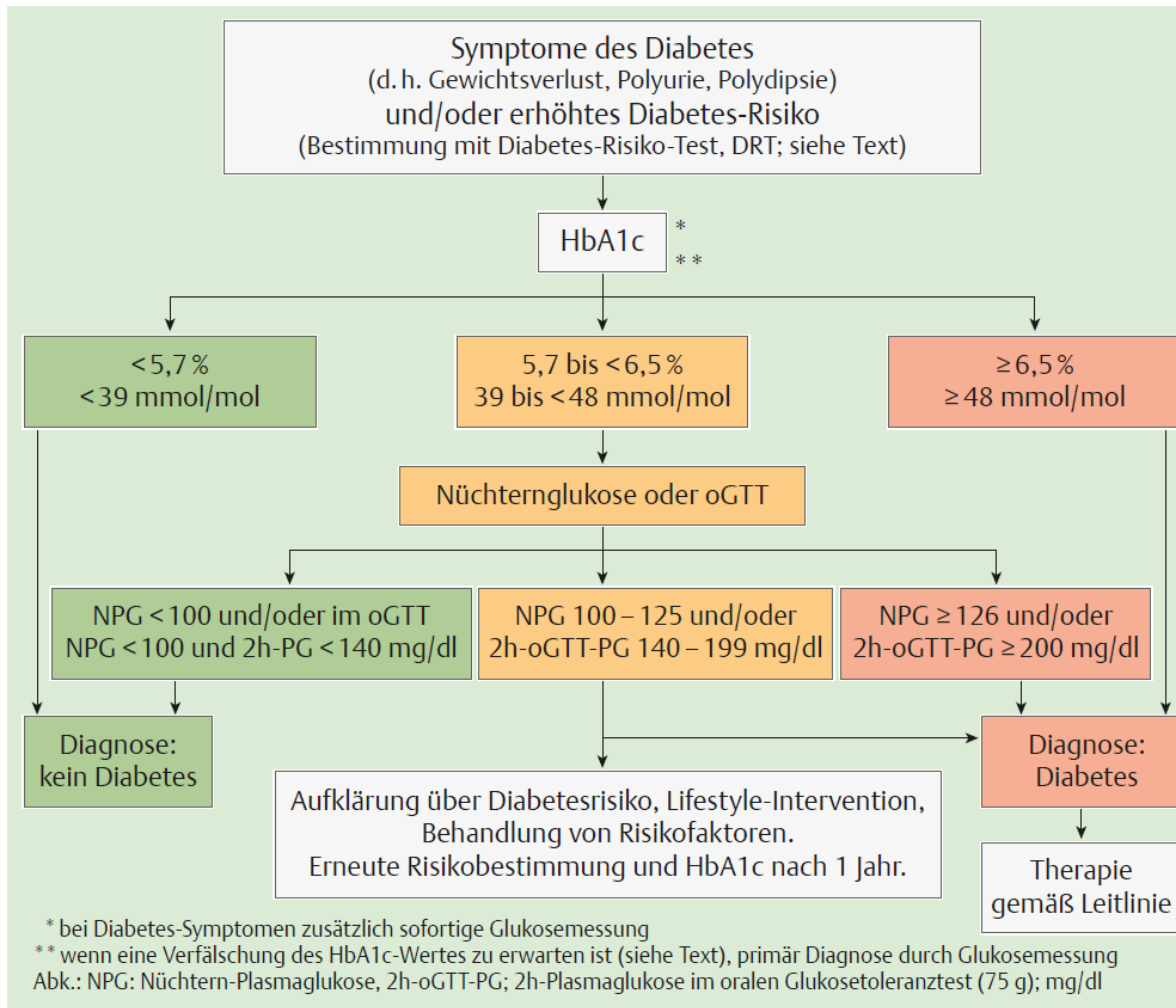
diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Diabetes und ART

- Protease-Inhibitoren inhibieren auch GLUT-4 (Glucoseclearance) und führen zu β -Zelldysfunktion (Sekretionsstörung) (2, 6, 7)
- NRTI (Stavudine, Zidovudine, Didanosine) erhöhen Insulinresistenz via mitochondriale Dysfunktion (3, 4), korrespondierende Lipoatrophie
- Erhöhte Entzündungsparameter (TNF α) 48 Wochen nach ART-Start (14)
- HIV-Infizierte unter ART sprechen schlechter auf antidiabetische Therapie an (13), vor allem unter Protease-Inhibitor-ART (2012), in Folgestudie (2017) keine Differenz mehr (16)
- Sinkende Diabetes-Inzidenz unter moderner ART (17)





Müller-Wieland D et al. Definition, Klassifikation und ... Diabetologie 2016; 11 (Suppl 2): S78–S81



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Diabetes-Diagnose

Beeinflussung/Verfälschung des HbA1c-Wertes durch:

1. Hämoglobinvarianten (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD u. a.)
Das jeweilige Ausmaß der Störung ist abhängig von der verwendeten Messmethode.
2. Zustände mit erhöhter oder erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten (hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Blutneubildung in Rahmen der Anämiebehandlung, Z. n. Splenektomie oder Erkrankungen der Milz, Leber oder Niere)
3. chemische Modifikationen von Hämoglobin
Urämie (carbamyliertes Hb), hochdosierte Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (acetyliertes Hb)
4. Hemmung der Glykierung (z. B. Dauertherapie mit Ascorbinsäure oder Vitamin E) Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht gut untersucht.
5. Schwangerschaft
6. Ethnizität und Alter (HbA1c steigt altersabhängig an; so dass eine mögliche Altersanpassung des Diagnosekriteriums diskutiert und evaluiert wird.
Zudem wird diskutiert, welche mögliche Rolle alternative Parameter wie Fructosamin oder glykolyisiertes Albumin spielen könnten)

Müller-Wieland D et al. Definition, Klassifikation und ... Diabetologie 2016; 11 (Suppl 2): S78–S81



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Diabetes-Diagnose

Unterschätzung des HbA1c durch NRTI-Therapie:

Abacavir!

3TC, AZT (mit erhöhtem MCV)

bis zu 1% HbA1c-Differenz! →

Nüchtern-glucose oder OGTT!

(Alternativ Fructosamin-Bestimmung) (8)

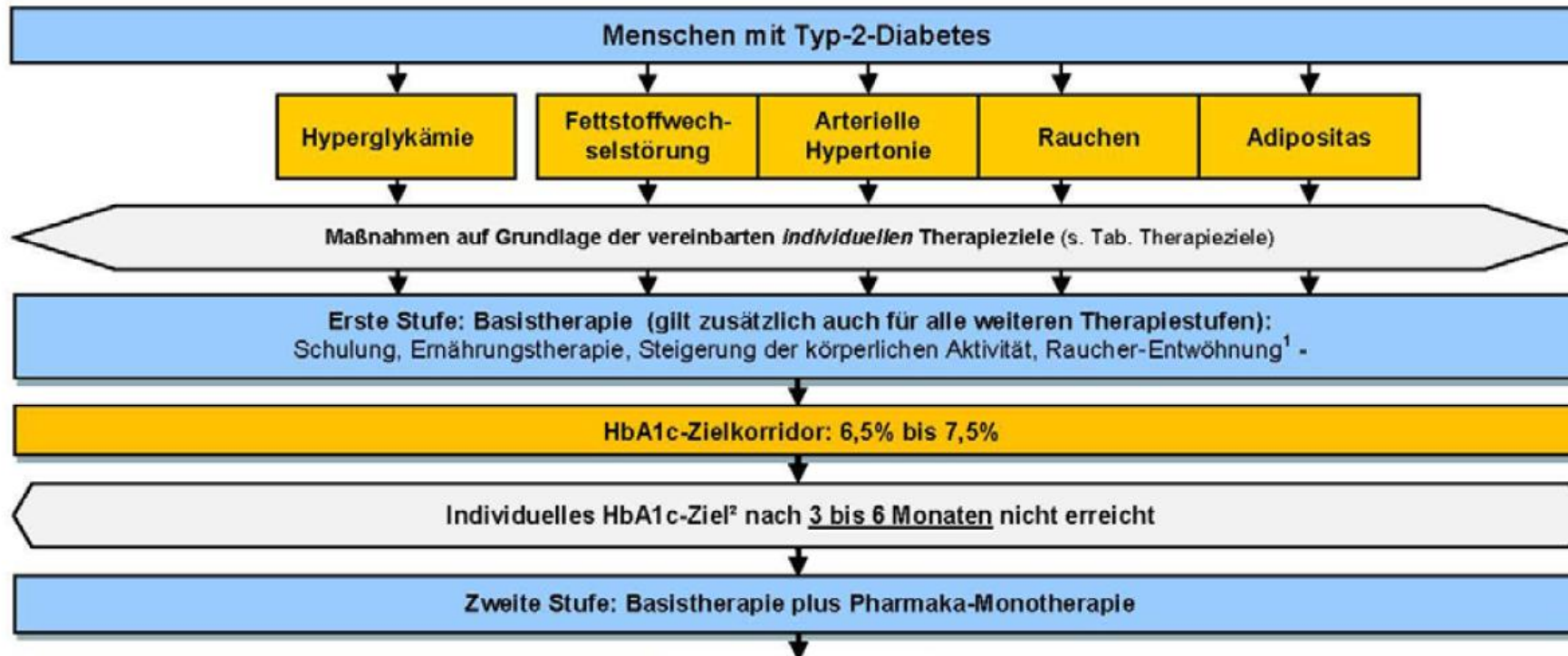


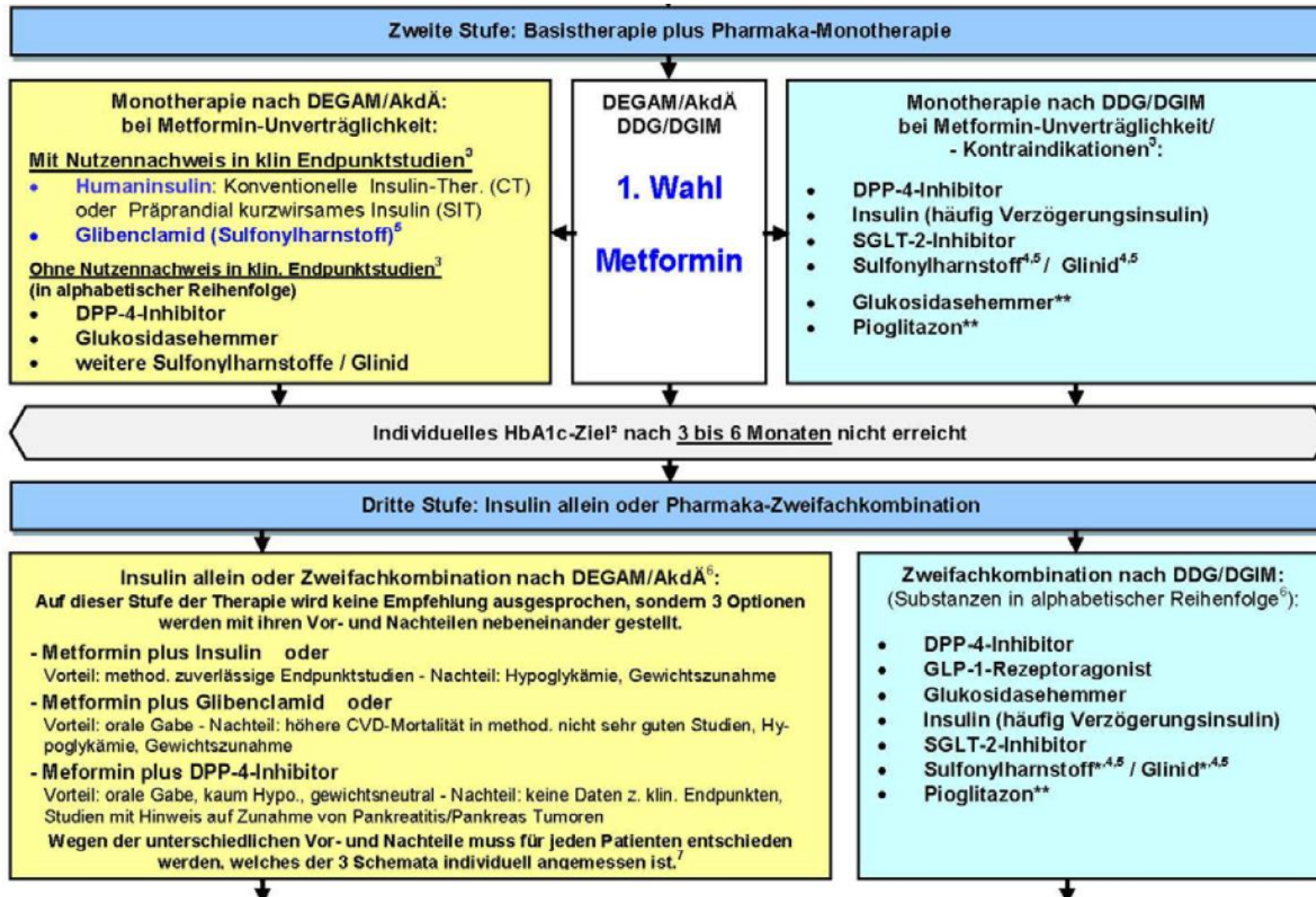
diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Therapieziele

NVL Therapie des Typ-2-Diabetes
Kurzfassung
1. Auflage, Version 4





Biguanide (Metformin)

hemmt die Gluconeogenese in der Leber,
bessere Glucoseaufnahme in peripheren Geweben

Sulfonylharnstoffe und Glinide

öffnen Calcium-Kanäle, steigern die
Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse

α -Glucosidase-Inhibitoren

hemmen die enzymatische Spaltung von
Kohlenhydraten zu Glucose im Darm,
verzögern die Resorption von Kohlenhydraten

Inkretin-Mimetika und DPP 4-Hemmer

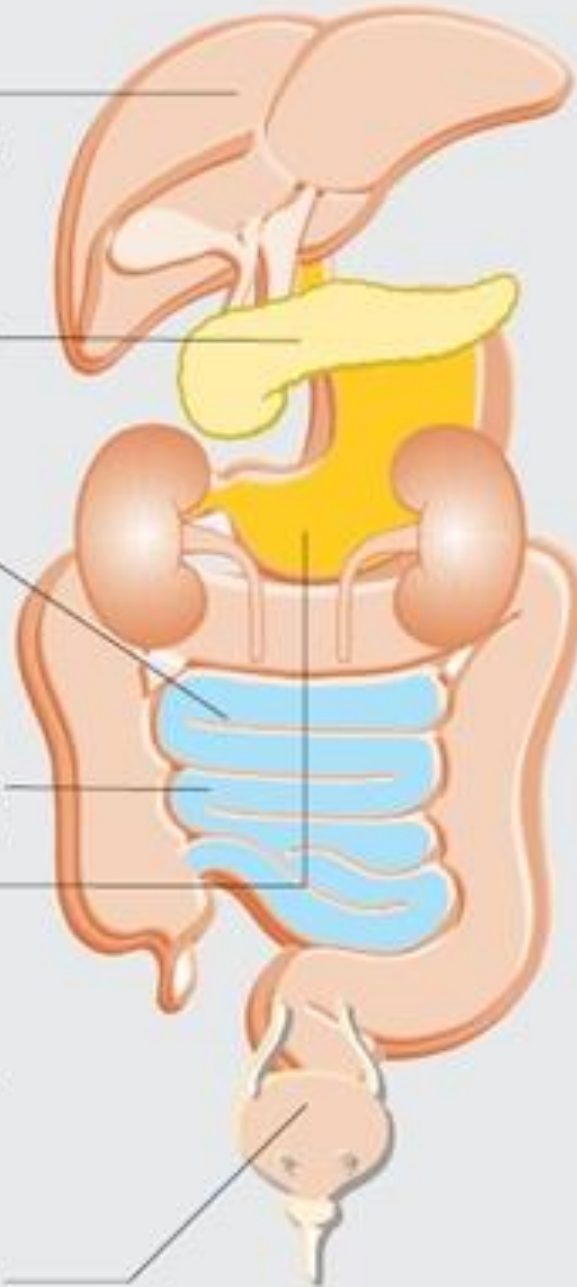
wirken wie das Hormon GLP-1 bzw. hemmen den
Abbau von GLP-1, GLP-1 regt die Insulinfreisetzung
an, unterdrückt die Freisetzung von Glucagon und
verzögert die Magenentleerung

Glitazone

aktivieren den Rezeptor PPAR γ ,
verbessern die Aufnahme von Glucose in die Zellen

SGLT-2-Inhibitoren

hemmen den Glucose-Transporter SGLT 2,
Zucker wird vermehrt über den Urin ausgeschieden



Antidiabetika

https://www.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fptaforum.pharmazeutische-zeitung.de%2Fuploads%2Fpics%2FAntidiabetika_PTA-15-2014_Diabetes-3_filtbxZNp.pdf_id455330_s26_x-512_w298_h308.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fptaforum.pharmazeutische-zeitung.de%2Findex.php%3Fid%3D5297&docid=fwoWtITaq5aX8M&tbnid=5FmA0L1LJsH-AM%3A&vet=10ahUKEwj07u2R1ebXAhWKthQKHUgxCGMQMwgnKAlwAg..i&w=397&h=410&client=firefox-b&bih=932&biw=1920&q=Antidiabetika%20bild&ved=0ahUKEwj07u2R1ebXAhWKthQKHUgxCGMQMwgnKAlwAg&iact=mrc&uact=8



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

OAD/ART-Interaktionen (13)

- Metformin: Tenofovir → renale tubuläre Azidose
Zidovudine, Didanosine, Stavudine →
Laktatazidoserisiko
- Sulfonylharnstoffe:
 1. CYP2C9-Induktion durch Ritonavir oder Elvitegravir →
SH-Spiegelabsenkung
 2. CYP2C9-Inhibition durch Etravirine oder Efavirenz →
SH-Spiegelerhöhung mit Hypo-
Gefahr



OAD/ART-Interaktionen (13)

- Insulin: Keine Interaktion bekannt!!
Lipoatrophie/Lipohypertrophie
Gewichtszunahme



Insulintherapie

Konventionelle Insulintherapie (CT)
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)
Funktionelle Insulintherapie (FIT)
Supplementäre Insulintherapie (SIT)
Basal unterstützte orale Therapie (BOT)
Kontinuierliche subkutane Insulininfusion:
Pumpentherapie (CSII)



Insulintherapie

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Funktionelle Insulintherapie (FIT)

Supplementäre Insulintherapie (SIT)

Basal unterstützte orale Therapie (BOT)

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion:
Pumpentherapie (CSII)



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Basal unterstützte orale Therapie (BOT)

- Humaninsuline:
 - NPH-Insulin (Huminsulin Basal®, Protaphane®, Berlinsulin Basal®)
- Analoginsuline:
 - Insulin Detemir (Levemir®)
 - Insulin Glargine (Lantus®, Toujeo®, Abasaglar®)



Basal unterstützte orale Therapie (BOT)

Titrationsschema für die basale Insulintherapie in Kombination mit oralen Antidiabetika (Beispiel)

Nüchternblutglukosewert	Anpassung der Insulindosis
< 80 mg/dl (< 4,4 mmol/l)	-2 Einheiten
80-110 mg/dl (4,4-6,1 mmol/l)	Keine Änderung
111-140 mg/dl (6,2-7,8 mmol/l)	+2 Einheiten
141-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l)	+4 Einheiten
> 180 mg/dl (> 10 mmol/l)	+6 Einheiten

Beginn mit zehn Einheiten (oder 0,2 IE/kg KG) Basalinsulin beim Zubettgehen oder vor dem Abendessen (nur bei lang wirkenden Insulinanaloga). Ziel ist die Nüchternblutglukosekonzentration vor dem Frühstück: ideal < 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l).

Insulintherapie

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Funktionelle Insulintherapie (FIT)

Supplementäre Insulintherapie (SIT)

Basal unterstützte orale Therapie (BOT)

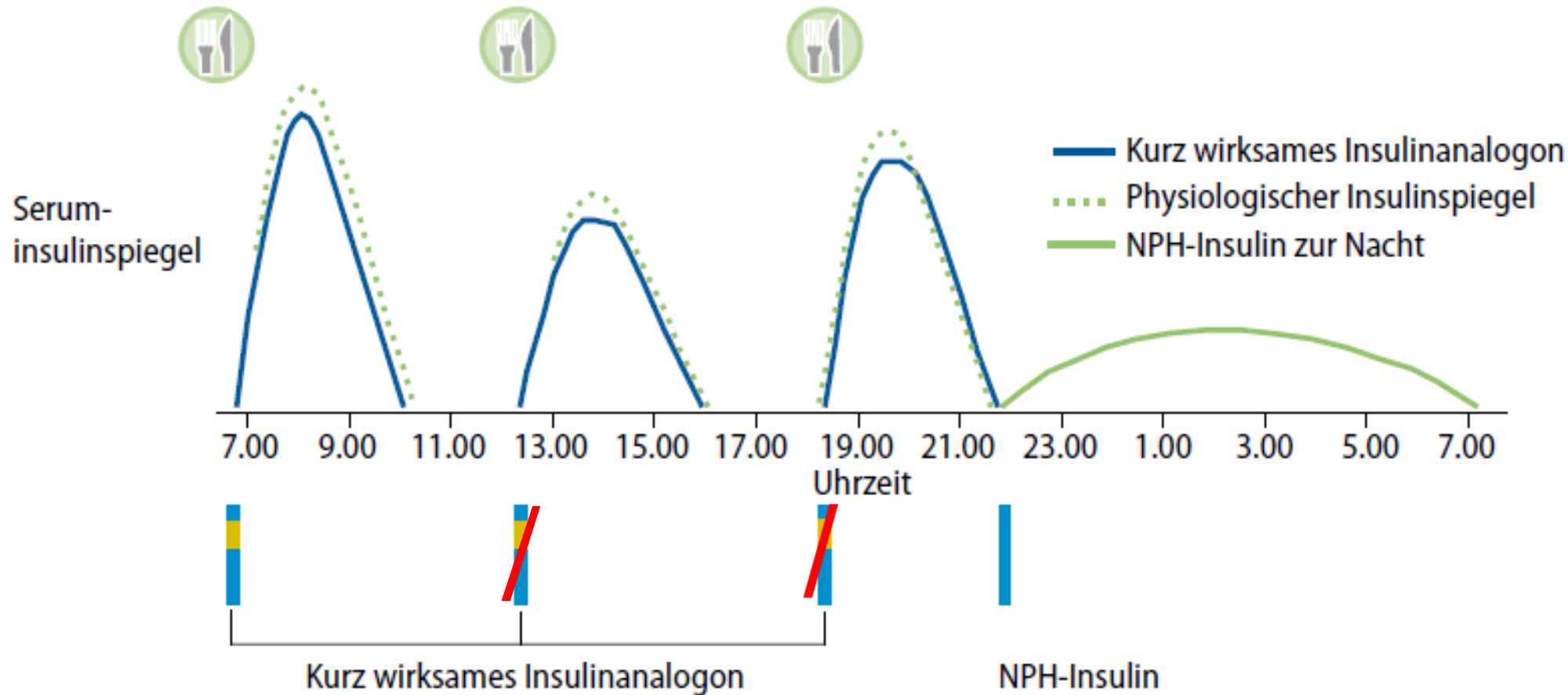
Kontinuierliche subkutane Insulininfusion:
Pumpentherapie (CSII)



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Supplementäre Insulintherapie (SIT)



Supplementäre Insulintherapie (SIT)

- Humaninsulin (Huminsulin Normal®, Actrapid®, Berlinsulin Normal®, Insuman Rapid®)
- Analoginsuline:
 - Humalog®
 - NovoRapid®, Fiasp®
 - Liprolog®
 - Apidra®



Biguanide (Metformin)

hemmt die Gluconeogenese in der Leber,
bessere Glucoseaufnahme in peripheren Geweben

Sulfonylharnstoffe und Glinide

öffnen Calcium-Kanäle, steigern die
Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse

α -Glucosidase-Inhibitoren

hemmen die enzymatische Spaltung von
Kohlenhydraten zu Glucose im Darm,
verzögern die Resorption von Kohlenhydraten

Inkretin-Mimetika und DPP 4-Hemmer

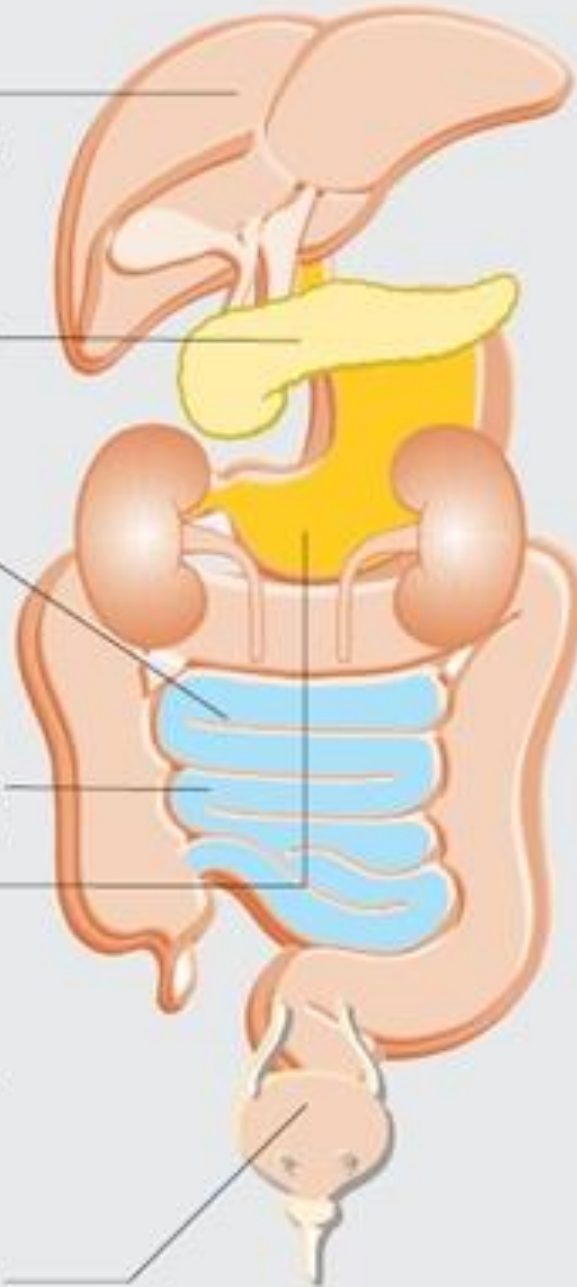
wirken wie das Hormon GLP-1 bzw. hemmen den
Abbau von GLP-1, GLP-1 regt die Insulinfreisetzung
an, unterdrückt die Freisetzung von Glucagon und
verzögert die Magenentleerung

Glitazone

aktivieren den Rezeptor PPAR γ ,
verbessern die Aufnahme von Glucose in die Zellen

SGLT-2-Inhibitoren

hemmen den Glucose-Transporter SGLT 2,
Zucker wird vermehrt über den Urin ausgeschieden



Antidiabetika

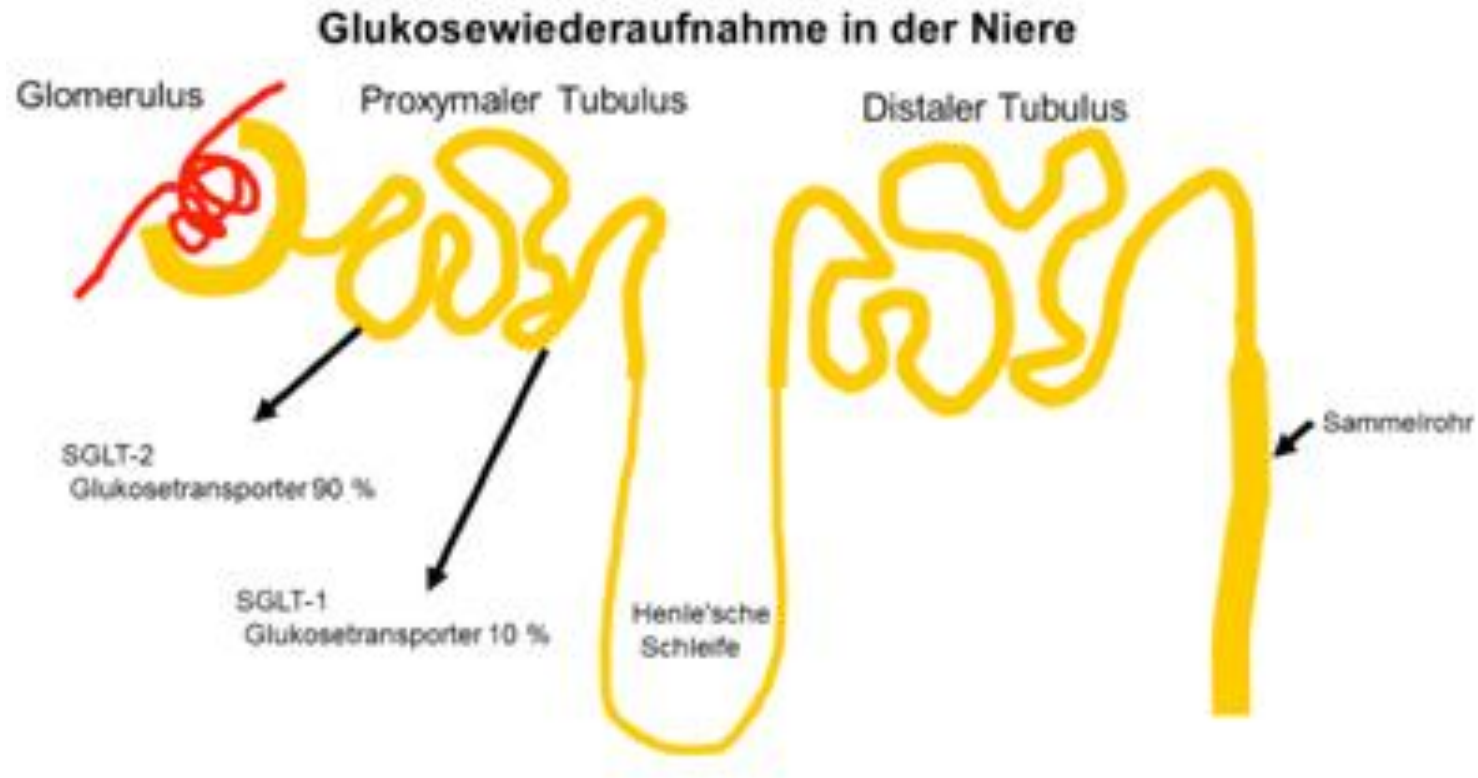
https://www.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fptaforum.pharmazeutische-zeitung.de%2Fuploads%2Fpics%2FAntidiabetika_PTA-15-2014_Diabetes-3_filtbxZNp.pdf_id455330_s26_x-512_w298_h308.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fptaforum.pharmazeutische-zeitung.de%2Findex.php%3Fid%3D5297&docid=fwoWtITaq5aX8M&tbnid=5FmA0L1LJsH-AM%3A&vet=10ahUKEwj07u2R1ebXAhWKthQKHUgxCGMQMwgnKAlwAg..i&w=397&h=410&client=firefox-b&bih=932&biw=1920&q=Antidiabetika%20bild&ved=0ahUKEwj07u2R1ebXAhWKthQKHUgxCGMQMwgnKAlwAg&iact=mrc&uact=8



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

SGLT-2-Inhibitoren



- <https://www.diabetes-news.de/wissen/therapie-typ-2/neuere-behandlungsoptionen-dpp-4-inhibitoren-glp-1-analoga-sgl2-inhibitoren>

EMPA-REG-OUTCOME (11)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

EMPA-REG-OUTCOME

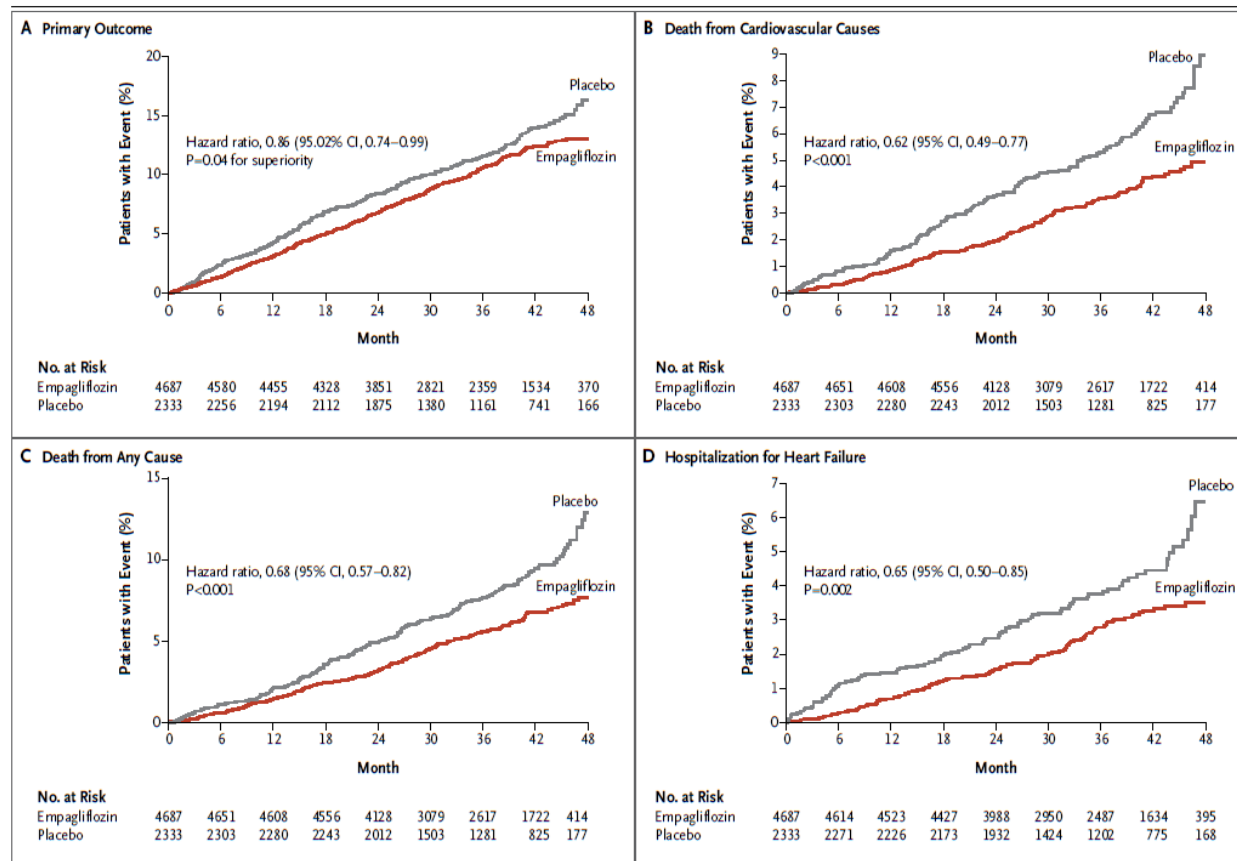
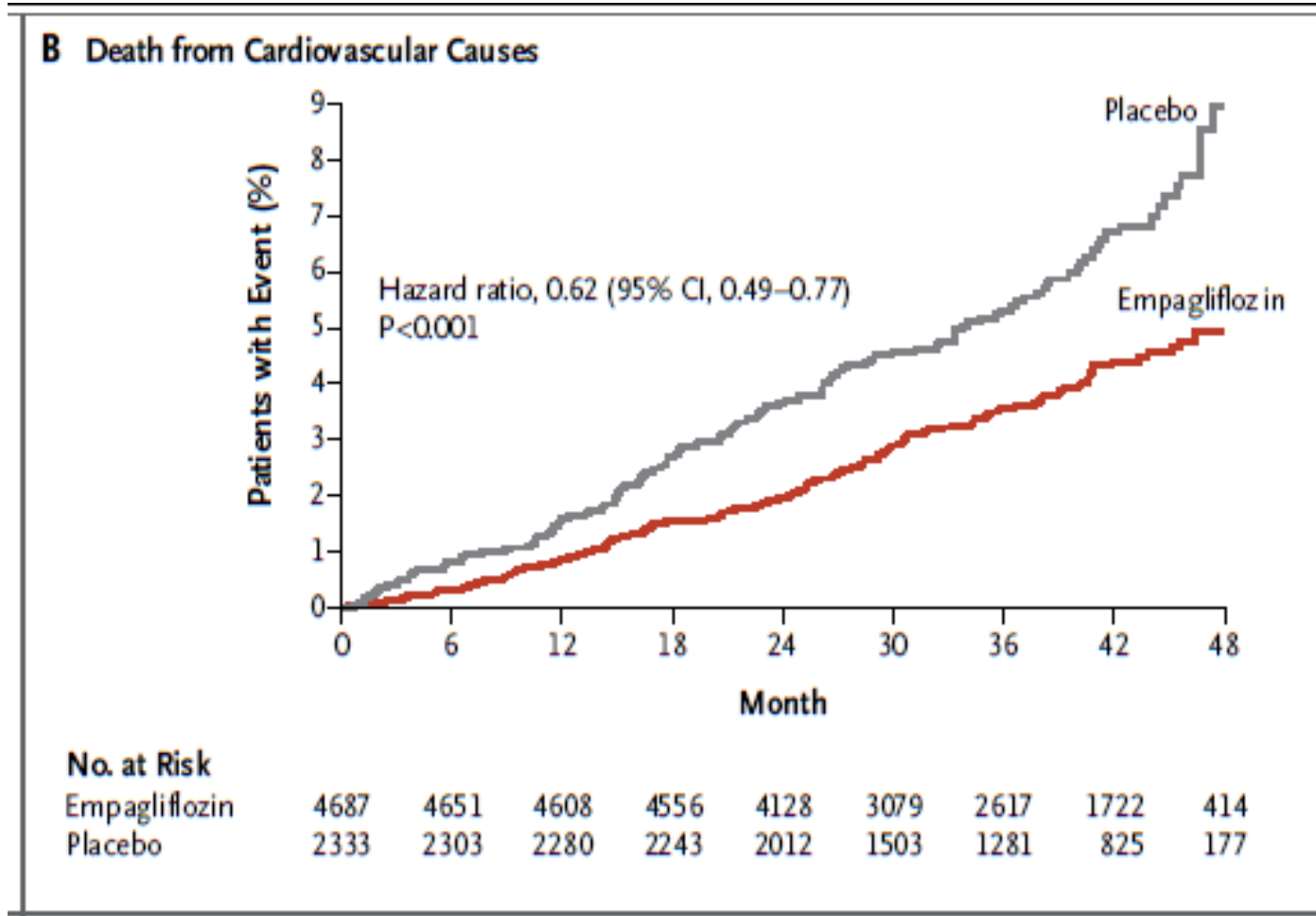


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

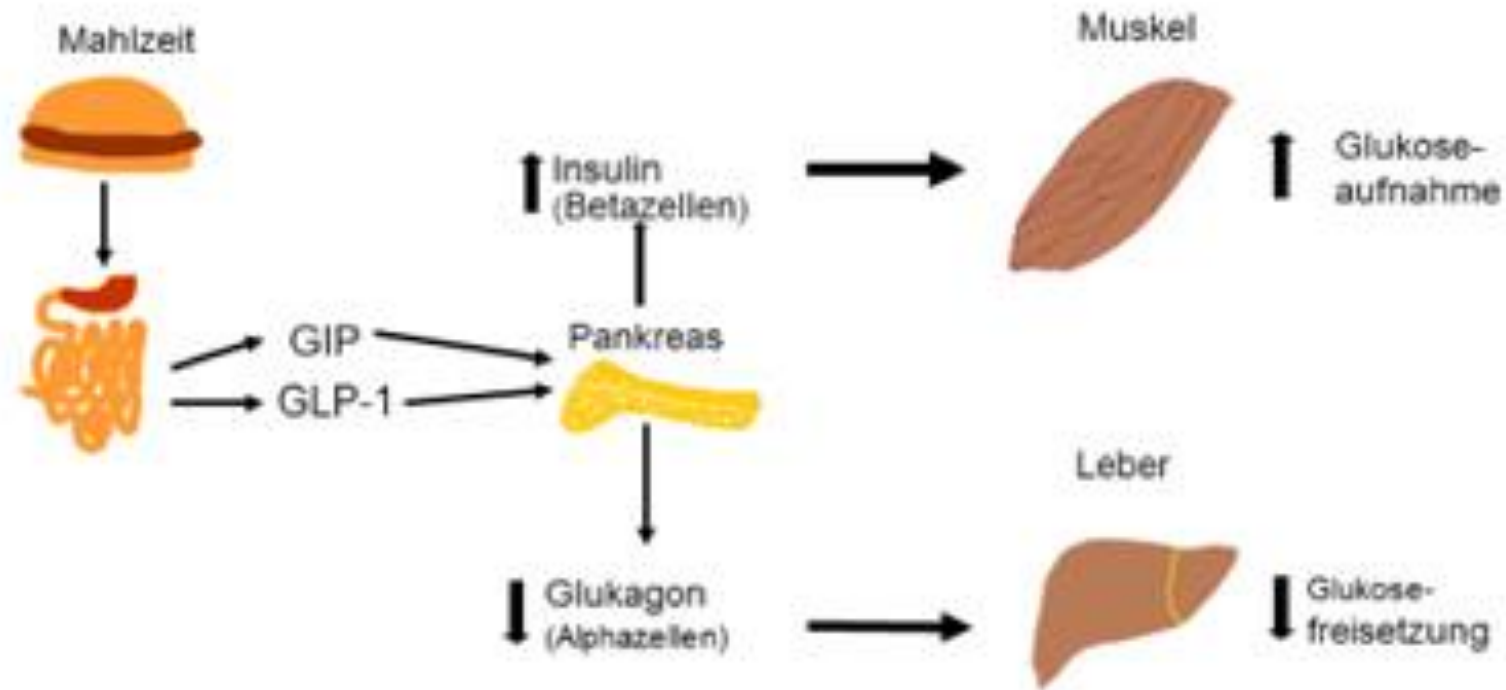
Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.



EMPA-REG-OUTCOME



Inkretine modulieren die Insulin- und Glukagonsekretion bei Nahrungsaufnahme



- <https://www.diabetes-news.de/wissen/therapie-typ-2/neuere-behandlungsoptionen-dpp-4-inhibitoren-glp-1-analoga-sgl2-inhibitoren>



GLP-1-Analoga



- Liraglutide (Victoza®): einmal tgl., 0,6 mg -1,8 mg sc.
- Dulaglutide (Trulicity®): einmal in der Woche 1,5 mg sc.



- Exenatide (Byetta®, Bydureon®): zweimal tgl. 10 µg bzw. einmal in der Woche 2 mg sc., **nicht gemeinsam mit Insulin!**



LEADER (15)

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 28, 2016

VOL. 375 NO. 4

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A.,
Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D.,
Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D.,
Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D.,
for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Interaktionstabelle

	NRTI							NNRTI			Protease-Inhibitoren							Booster	Integrase-Inhibitoren		CCR5-A.				
	Abacavir	Didanosin	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Tenofovir	Zidovudin	Emtricitabine/TAF	Efavirenz	Nevirapine	Etravirine	Rilpivirin	Indinavir	Lopinavir	Saquinavir	Atazanavir	Tipranavir	Darunavir	Fosamprenavir	Cobicistat	Ritonavir	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir/Cobi/TAF/FTC	Maraviroc
Metformin	2			2	1	2													3		4		3		
Pioglitazon								5	5	5		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			19	
Sulfonylharnstoffe:																									
Glimepirid								7		7		8	8	8	8	8	8	8	8		9			9	
Glibenclamid								7	7	7		7	7	7	7	7	7	7	7	10	10			10	
Repaglinide								11	12	12		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13			19	
Insulin																									
DPP-IV-Inhibitoren:																									
Sitagliptin								14	14	14		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15			18	
Saxagliptin								14	14	14		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15			18	
Vildagliptin																									
Linagliptin																									
GLP-1-Rezeptoragonisten																									
Liraglutide																									
Exenatide																									
Dulaglutide	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
SGLT-II-Inhibitoren:																									
Empagliflozin						16						16	16	16	16	16	16	16	16	16	16			17	
Dapagliflozin	?	?	?	?	?	?		?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Quelle: <https://www.hiv-druginteractions.org/>

- 1 cave: renale tubuläre Azidose!
- 2 cave: Laktatazidose!
- 3 MATE1-Inhibition: Dosisanpassung Metformin
- 4 max. 1000 mg/d
- 5 Cyp 3A4 Induktion durch Pio: NNRTI- und PI-Spiegelabsenkung
- 6 möglicherweise Pio-Spiegel erhöht
- 7 Cyp-Interaktionen: Hypo-Gefahr!
- 8 evtl. Spiegelabsenkung SH
- 9 evtl. Dosiserhöhung nötig
- 10 cave: Hypo
- 11 fragl. Interaktionen
- 12 evtl. Dosiserhöhung nötig
- 13 Dosisreduktion!!
- 14 evtl. Dosiserhöhung nötig
- 15 Dosisreduktion!
- 16 Dosisreduktion
- 17 Knochentoxizität!!
- 18 evtl. Dosisreduktion
- 19 Dosisreduktion!

Stand November 2017, ohne Gewähr



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum

Quellen

- Kim et al.: A1C Underestimates Glycemia in HIV Infection, *Diabetes Care* 32: 1591-1593, 2009 (1)
- Koster et al.: HIV Protease Inhibitors Acutely Impair Glucose-Stimulated Insulin Release, *Diabetes* 52: 1695-1700, 2003 (2)
- Dagogo-Jack S: HIV Therapy and Diabetes Risk, *Diabetes Care* 31:1267, 2008 (3)
- De Wit et al.: Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients, *Diabetes Care* 31: 1224-1229, 2008 (4)
- Bundesgesundheitsblatt 8/97: Berichte über Diabetes und Hyperglykämien bei Patienten unter Behandlung einer HIV-Infektion mit den Proteasehemmern Indinavir, Ritonavir, (5)
- Seybold et al.: Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie, *Der Internist* 6 (44), 701-710,2003 (6)
- Murata et al.: The Mechanism of Insulin Resistance Caused by HIV Protease Inhibitor Therapy, *JBC*; 275 (27): 20251-20254, 2000
- Brown and Glesby: Management of the metabolic effects of HIV and HIV-drugs, *Nat Rev Endocrinol.*;8 (1): 11-21.doi:10.1038/nrendo.2011.151. (8)
- Jericó et al.: Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients; *Diabetes Care* 28:144-149, 2005 (9)
- The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group: Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction; *NEJM* 349:1993-2003, 2003 (10)
- Zinman et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes; *NEJM* 373: 2117-2128, 2015 (11)
- Han et al.: HIV infection and glycemic response to newly initiated diabetic medical therapy; *AIDS* 26: 2087-2095, 2012 (12)
- Gedela et al.: Pharmacological management of cardiovascular conditions and diabetes in older adults with HIV infection; *HIV Medicine* 15: 257-268, 2014 (13)
- Brown et al.: Association Between Systemic Inflammation and Incident Diabetes in HIV-Infected Patients After Initiation of Antiretroviral Therapy; *Diabetes Care* 33: 2244-2249, 2010 (14)
- Marso et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes; *NEJM* 375 (4): 311-322, 2016 (15)
- Han et al.: Comparative Effectiveness of Diabetic Oral medications Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Veterans; *Diabetes Care* 40 (2): 218-225, 2017 (16)
- Nix L and Tien P: Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Risk in HIV; *Curr HIV/AIDS Rep.* 11 (3): 271-278, 2014 (17)



So finden Sie uns:

Diabetologie Steglitz

Gutmuthsstraße 24
12163 Berlin

Tel.: 030 700 96 23 30

Fax: 030 700 96 23 35

Mail: praxis@diabetologie-steglitz.de



diabetologie steglitz

Internistische Gemeinschaftspraxis am Forum