

Typ-2-Diabetes

Welches Medikament für welchen Patienten?

In der Schweiz ist derzeit etwa eine von 15 Personen an Diabetes erkrankt, sprich 6,6% der Bevölkerung. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um Diabetes Typ 2. Zur Behandlung von Typ-2-Diabetes gibt es eine breite Palette von Antidiabetika und gemeinsame Empfehlungen der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der American Diabetes Association (ADA) (1). Der Zweck dieses Artikels ist es, den praktizierenden Arzt bei der Auswahl dieser Wirkstoffe und der Kombinationen derselben zu unterstützen.

Einleitend sollte daran erinnert werden, dass die Behandlung entsprechend dem Profil des Patienten individualisiert werden muss. Bei einem jungen Patienten beispielsweise mit wenig oder gar keinen Diabetes-Komplikationen und einer langen Lebenserwartung sollte die Diabetes-Kontrolle strikter erfolgen (Ziel für glykiertes Hämoglobin (HbA1c) von 6,5 bis 7,0%). Ein älterer Patient hingegen, der bereits einen Herzinfarkt erlitten hat und eine mässige Nierenfunktionsstörung aufweist, kann weniger strikt kontrolliert werden (HbA1c um 7,5 bis 8,0 %).

Ernährungsmassnahmen als wichtige Unterstützung bei Typ-2-Diabetes

Obwohl oft vernachlässigt, erlauben die Veränderungen des Lebensstils, wenn sie ordnungsgemäss durchgeführt werden, eine Reduktion des HbA1c von 1 bis 2%, was mit der Wirksamkeit bestimmter Antidiabetika vergleichbar ist (Tab. 1). Natürlich ist in diesem Zusammenhang die therapeutische Schulung des Patienten äusserst wichtig. Eine erste Behandlung und mögliche Folgemaassnahmen durch eine Ernährungsberaterin sind dringend empfohlen. Es sollte nicht vergessen werden, falls erforderlich, eine spezifische Schulung (Blutzuckerselbstkontrollen, Injektionstechniken für Insulin oder GLP-1-Analoga, Erkennung und Korrektur von Hypoglykämie ...) durch qualifiziertes Personal zur Verfügung zu stellen. Die Anleitung sollte individuell je nach Patienten-Profil ergänzt werden. Es darf nicht vergessen werden, die Empfehlungen für das Autofahren zu besprechen, vor allem bei Anwendung eines Arzneimittels mit Risiko für eine Hypoglykämie (siehe die neuen Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (2)). Aus forensischen Gründen sollte dies in der Krankengeschichte des Patienten notiert werden.

Die medikamentöse Therapie des Typ-2 -Diabetes

Wenn der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose keine Anzeichen einer diabetischen Dekompensation einschliesslich des Fehlens von Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust aufweist, kann man wahrscheinlich allein mit oralen Antidiabetika beginnen. Liegt der HbA1c $\geq 9\%$, beginnt man direkt mit zwei oralen Antidiabetika, sofern das HbA1c-Ziel etwa 7% ist. Falls Kriterien für eine Dekompensation vorhanden sind oder im Falle eines Zweifels in Bezug auf die anfängliche Behandlung bei einem Verdacht auf Diabetes mellitus, bezieht man sich auf die letzte Überprüfung (3). In Abwesenheit



Dr. med. François Jornayvaz
Lausanne

von Kontraindikationen stellt Metformin nach einer Änderung des Lebensstils die Säule der pharmakologischen Behandlung von Typ-2-Diabetes dar. Um Magen-Darm-Nebenwirkungen zu minimieren, sollte mit kleinen Dosen von Metformin begonnen werden, 500 mg 1 bis 2x/Tag während oder nach den Mahlzeiten. Nach etwa einer Woche kann die Dosis schrittweise auf 1000 mg 2x/Tag erhöht werden. Das dritte Gramm Metformin ist im Hinblick auf die Blutzuckersenkung nur wenig hilfreich, während es die Compliance vermindert und das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Es wird daher davon ausgegangen, dass 1000 mg 2x/Tag die maximal übliche Dosis von Metformin darstellt, die höchstens bis auf 1500 mg/Tag reduziert werden sollte, wenn die renale Clearance unter 60 ml/min fällt. Metformin sollte abgesetzt werden, wenn die Clearance unter 45 ml/min sinkt (4). Bei einer Kontraindikation für Metformin, bei Magen-Darm-Intoleranz oder falls es nötig ist eines oder mehrere orale Antidiabetika hinzuzufügen, sollten die Indikationen und Kontraindikationen all dieser Wirkstoffe in Betracht gezogen werden, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Nach den Leitlinien von 2015, kann in der Tat nach Metformin frei zwischen verschiedenen Wirkstoffen gewählt und kombiniert werden (1). In zweiter Linie kann somit ein Sulfonylharnstoff, ein Glitazon (Thiazolidindion), ein Inhibitor der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) (Gliptin), ein Inhibitor

TAB. 1 Wirksamkeit antidiabetischer Massnahmen	
Intervention	Erwartete HbA1-Senkung in der Monotherapie (%)
Lebensstil (Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität)	1.0–2.0
Metformin	1.0–2.0
Insulin	1.5–3.5
Sulfonylharnstoffe	1.0–2.0
Glitazone	0.5–1.4
GLP-1-Analoga	0.5–1.0
Glinide	0.5–1.5
DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)	0.5–0.8
SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)	0.5–1.0

TAB. 2 Eigenschaften der verfügbaren Antidiabetika für die Behandlung des Typ 2 Diabetes (adaptiert nach (1))					
Klasse	Substanz	Zelluläre Mechanismen	Primäre physiologische Wirkungen	Vorteile	Nachteile
Biguanide	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin 	Aktiviert AMP-Kinase, inhibiert mGPD	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Hepatische Glucoseproduktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Grosse Erfahrung • Keine Hypoglykämien • ↓ kardiovaskuläre Ereignisse (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Magenschmerzen) • Risiko für Laktazidose (selten) • Vitamin B12-Mangel • Multiple Kontraindikationen: CKD, Azidose, Hypoxie, Dehydratation etc.
Sulfonylharnstoffe (2. Generation)	<ul style="list-style-type: none"> • Glyburid/ Glibenclamid • Glipizid • Gliclazid • Glimepirid 	Schliessen den ATP-empfindlichen Kaliumkanal der β-Zellen im Pankreas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Insulinsekretion 	<ul style="list-style-type: none"> • Grosse Erfahrung • ↓ Mikrovaskuläres Risiko (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämie • ↑ Gewicht • Prädisposition für Myokardischämie • Limitierte Wirkung mit Dauer der Einnahme
Glinide	<ul style="list-style-type: none"> • Repaglinid • Nateglinid 	Schliessen den ATP-empfindlichen Kaliumkanal der β-Zellen im Pankreas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Insulinsekretion 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ postprandiale Glucose • Dosierungsflexibilität 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämie • Gewicht • Prädisposition für Myokardischämie • Kurze Wirkdauer, zahlreiche Einnahmen
Glitazone	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazon 	Aktiviert PPAR-γ	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Insulinsensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Hypoglykämien • ↑ HDL-C • ↓ Triglyceride (Pioglitazon) • ↓ Kardiovaskuläre Ereignisse (Studie PROactive) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Gewicht • Herzinsuffizienz/ Ödeme • Knochenfrakturen • ↑ Makuläres Oedem • ↑ Blasenkarzinom
DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin • Vildagliptine • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin 	Inhibieren DPP-4, erhöhen postprandiale Konz. der Inkretine (GLP-1, GIP)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Insulinsekretion (Glucose-abhängig) • ↓ Glukagonsekretion (Glucose-abhängig) 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Hypoglykämien • Gut verträglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Venöses Oedem/ Urtikaria und andere dermatologische immunologische Wirkungen • Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (Saxagliptin)
SGLT-2-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozin • Dapagliflozin • Empagliflozin 	Inhibiert SGLT2 im proximalen Nephron	<ul style="list-style-type: none"> • Blockiert Glucose-Reabsorption durch die Niere und erhöht die Glucosurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Hypoglykämien • ↓ Gewicht • ↓ Blutdruck • Wirksam in allen Stadien des Typ-2-Diabetes • ↓ Kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (Empgliclozin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Urogenitalinfektionen • Polyurie • Hypovolämie/ Hypotension/Schwindel • ↑ LDL-C • ↑ Kreatinin (transitorisch) • ↑ Kaliämie (Canagliflozin)
GLP-1-Analoga	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatid • Exenatid ret • Liraglutid • Dulaglutid 	Aktiviert GLP-1-Rezeptoren	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Insulinsekretion • ↓ Gucagonsekretion • Verzögert Magenentleerung • ↑ Sättigung 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Hypoglykämien • ↓ Gewicht • ↓ Postprandiale Glucose • Injektion wöchentlich (Exenatid retard, Dulaglutid) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale nebenwirkungen (Nausea/ Erbrechen/ Diarrhoe) • ↑ Herzrhythmus • Hyperplasie der C Zellen/ Medulläre Schilddrüsentumore • Injizierbar • Ausbildung notwendig
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Schnell wirkende Analoga <ul style="list-style-type: none"> - Lispro - Aspart - Glulisin • Analoga mit mittlerem Wirkeintritt <ul style="list-style-type: none"> - NPH • Langwirkende Analoga <ul style="list-style-type: none"> - Glargin (U100 und U300) - Detemir - Degludec • Mischinsuline (mehrere Typen) 	Aktivieren Insulinrezeptoren	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Periphere Glucoseaufnahme • ↓ Hepatische Glucoseproduktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit theoretisch unlimitiert • ↓ Mikrovaskuläres Risiko (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien • Gewichtszunahme • Mitogene Effekte • Injizierbar • Vorbehalt der Patienten • Ausbildung notwendig

CCKD, Chronic Kidney Disease; CV, kardiovaskulär; GIP, glucose-Dependant Insulinotropic Peptide; HDL-C, HDL-Cholesterin; IC, LDL-C, LDL-Cholesterin; mGPD, mitochondriale Isoform der Glycerophosphat Dehydrogenase; PPAR-, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor; PROactive, Prospective Pioglitazone clinical trial in macrovascular events; T2DM, Typ-2-Diabetes; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study

des Glucose Natrium-Co-Transporters-2 (SGLT2) (Gliflozin), ein Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) Analog oder Insulin in Betracht gezogen werden.

Kontraindikationen und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen

Es muss beachtet werden, dass das einzige Glitazon auf dem Schweizer Markt Pioglitazon ist, welches wegen eines möglicherweise erhöhten Risikos für Blasenkrebs entsprechend dem Schweizer Arzneimittel-Kompendium auf eine zweijährige Anwendungsdauer beschränkt ist.

Was die **Sulfonylharnstoffe** anbelangt, sind gewisse Wirkstoffe zusätzlich zum Risiko für eine Gewichtszunahme mit dem Risiko für Hypoglykämien und potenziell erhöhter kardiovaskulärer Mortalität behaftet. Der sicherste Sulfonylharnstoff scheint derzeit nach verschiedenen Studien Gliclazid zu sein, welches als Retardform vorliegt.

Die **DPP4-Inhibitoren** verursachen grundsätzlich keine Hypoglykämie und wirken sich neutral auf das Gewicht aus. Deren Kombination mit Metformin ist interessant und effektiv. Alogliptin, Sitagliptin und Saxagliptin zeigten Herz-Kreislauf Neutralität, aber keinen Nutzen. Saxagliptin wurde jedoch mit einem Anstieg von Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht und daher ist mit dieser Substanz bei vorbestehender Herzinsuffizienz Vorsicht geboten.

Die **SGLT2-Inhibitoren** hemmen die Glucose-Rückresorption in der Niere, was zu einer osmotischen Diurese führt, die möglicherweise für einige Patienten schwierig sein kann, (ältere Patienten oder bei Anwendung von Diuretika). Sie führen aber auch zu einem Kalorienverlust über den Urin, der in der Regel einen Gewichtsverlust zur Folge hat, der nach einigen Monaten ein Plateau erreicht. Die SGLT2-Inhibitoren senken auch leicht den Blutdruck, was ein Vorteil für Patienten mit Bluthochdruck sein kann. Ein Risiko für eine Hyperkaliämie, deren Herkunft unklar ist, ist für Canagliflozin beschrieben, die aber bei der Kombination mit ACE-Hemmern oder Sartanen oder natürlich mit kaliumsparenden Diuretika berücksichtigt werden muss. Mit diesen Medikamenten besteht ein erhöhtes Risiko für genitale Infektionen, Episoden, die im Allgemeinen einmalig und mild sind. Männer, vor allem solche, die beschnitten sind, machen am seltensten Genitalinfektionen. Das beschriebene Risiko für euglykämische Ketoazidose ist äusserst selten, wenn man die Empfehlungen befolgt (diese Medikamente nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, bei mangelernährten Patienten oder mit unzureichender Aufnahme von Kohlenhydraten oder bei Alkoholikern zu geben; die Behandlung vor einer geplanten Operation aussetzen). Ein Meilenstein auf dem Gebiet des Diabetes ist die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz, die mit Empagliflozin (einem SGLT2-Inhibitor) in einer Studie mit mehr als 7.000 älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko gezeigt wurde (5).

Die **GLP1-Analoga** sind injizierbar und vor allem zu Beginn der Behandlung kommt es häufig zu Magen-Darm-Nebenwirkungen wie Übelkeit. Sie ermöglichen aber auch nüchtern und postprandial eine gute Blutzuckereinstellung und bei der Mehrzahl der Patienten eine Gewichtsreduktion. Es sind einmal pro Woche verabreichbare Formen dieser Wirkstoffe verfügbar. Einige Patienten sind jedoch Non-Responder auf diese Wirkstoffe, aber es ist derzeit schwie-

rig, a priori festzustellen, wer ein Non-Responder oder Responder sein wird. Es muss beachtet werden, dass der Patient für die Erstattung durch die Krankenkassen zum Zeitpunkt der Behandlungseinleitung einen Body-Mass-Index $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ haben muss. Diese Wirkstoffklasse wird gegenwärtig auf ihre kardiovaskuläre Sicherheit untersucht.

Insulin ist mit dem Risiko einer Gewichtszunahme und mit Hypoglykämien assoziiert. Es ist daher üblich, Kombinationen anderer Moleküle zu versuchen, bevor auf Insulin umgestellt wird. In der Regel beginnt man mit einem Basalinsulin mit langer Wirkdauer mit einer Dosis von 10 E bzw. 0.1–0.2 E/kg/Tag, die in Schritten von 2–4 U 1 bis 2 mal pro Woche auftitriert wird, um das Nüchtern-Glukose-Ziel zu erreichen. Das Hinzufügen von schnell wirkendem Insulin, um die Mahlzeiten abzudecken ist im Prinzip ein späterer Schritt, der zu einem erhöhten Risiko für Gewichtszunahme und Hypoglykämie führt. Es ist oft vorteilhaft, ein GLP-1 Analogon anstelle von prandialem Insulin einzuführen um diese unerwünschten Wirkungen (1) zu minimieren. Es muss beachtet werden, dass die Dosierung dieser verschiedenen sowohl oralen als auch injizierbaren Wirkstoffe, bei Niereninsuffizienz häufig angepasst werden muss (3).

Dr. med. François Jornayvaz

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
francois.jornayvaz@chuv.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Zweitabdruck (Übersetzung aus dem Französischen) aus «la gazette médicale» 2-2016

Take-Home Message

- ◆ Die glykämischen Ziele müssen für jeden Patienten individuell festgelegt werden
- ◆ Die Änderungen des Lebensstils sind die Hauptstütze bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes
- ◆ Metformin ist die Hauptstütze der pharmakologischen Behandlung von Typ-2-Diabetes in Abwesenheit von Kontraindikationen
- ◆ Der Arzt muss danach je nach Patientenprofil (Gefahr der Gewichtszunahme, Hypoglykämie ...) verschiedene Antidiabetika kombinieren

Literatur:

1. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Diabetes Care 2015;38:140-9
2. http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Neue-Auto-Richtlinien_SGED_15-11-24_FR_DEFkorr.pdf
3. Jornayvaz FR. Prise en charge initiale d'une suspicion de diabète sucré. Forum Médical Suisse 2015;15:1097-103
4. Zanchi A et al. Antidiabetic drugs and kidney disease-recommendation from the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. Swiss Med Wkly 2012;142:w13629
5. Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28