

# Orale Antidiabetika beim Diabetes Typ 2

Ein Plädoyer für Kombinationen

**Bei manifestem Diabetes Typ 2 reichen Diät und Bewegung zur Normalisierung des Stoffwechsels nicht mehr aus. Um den Verlust der Betazellfunktion zu verlangsamen und um niedrige HbA1c-Werte zu erreichen, sollte frühzeitig mit einer oralen Therapie begonnen werden. Die Autoren stellen in ihrem Überblick verschiedene Optionen vor und plädieren für Kombinationspräparate - aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit, die häufig auch mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist, und wegen der oft besseren Compliance.**

## POSTGRADUATE MEDICINE

Wenn die Diagnose Diabetes Typ 2 gestellt wird, ist eine Therapie, die lediglich Diät und Bewegung beinhaltet, nicht mehr ausreichend. Eine entsprechende Veränderung des Lebensstils muss jedoch weiterhin die Therapiegrundlage darstellen, die durch weitere Massnahmen ergänzt wird.

Wird Diabetes diagnostiziert, kann davon ausgegangen werden, dass die Funktion der Betazellen erheblich eingeschränkt ist und dass die Produktion von endogenem Insulin vorhersehbar abnimmt, es sei denn, die Betazellfunktion kann erhalten oder wieder verbessert werden. Der fortschreitende Verlust der Betazellfunktion erfordert nicht nur ausgleichende Therapiemassnahmen, sondern resultiert auch in einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle und einer häufigeren Entwicklung diabetischer Komplikationen.

### Thiazolidindione in Kombination mit Metformin

Die «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) zeigte, dass zum Zeitpunkt der Diagnose bei neu auftretendem Diabetes im Erwachsenenalter etwa 50 Prozent der Betazellfunk-

tion erhalten waren. Nach sechs Jahren waren noch etwa 25 Prozent verblieben, wobei der Verlust weiter fortschritt, unabhängig von den jeweiligen Therapiemassnahmen.

Die einzigen oralen Medikamente, die den Verlust der Betazellfunktion verlangsamen können, sind Thiazolidindione (Rosiglitazon [Avandia®] und Pioglitazon [Actos®]). Daher sollte ein Präparat aus dieser Wirkstoffklasse nach der Diagnose Diabetes Typ 2 sofort gegeben werden, wie die Autoren schreiben. Da Thiazolidindione (Synonym: Glitazone) als Monotherapie jedoch mit einer Gewichtszunahme einhergehen, ist eine Kombination mit dem Wirkstoff Metformin (Glucophage® und Generika) für den Patienten meist günstiger. Unter der Kombination mit Metformin (Pioglitazon plus Metformin = Competact®, Rosiglitazon plus Metformin = Avandamet®) resultiert entweder nur eine leichte Gewichtszunahme, eine Stabilisierung des Gewichts oder sogar eine Gewichtsabnahme. Weil man zudem in der Kombination mit geringeren Dosierungen auskommt, treten auch Nebenwirkungen der Einzelkomponenten wie Ödeme (Thiazolidindione) und Diarrhö (Metformin) bei kombinierter Anwendung seltener auf. Der wichtigste Vorteil der Kombination besteht jedoch darin, dass sich damit sehr niedrige HbA1c-Werte erzielen lassen. Wird ein HbA1c-Wert von 7 Prozent erreicht, kann die Entwicklung oder die Progression von diabetischer Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie verhindert werden.

## Merksätze

- Beim manifesten Diabetes Typ 2 kann der Stoffwechsel nicht mehr mit Bewegung und Diät normalisiert werden.
- Bewegung und Diät sind jedoch auch weiterhin die wichtigsten Therapiemassnahmen.
- Kombinationspräparate sind oft mit weniger Nebenwirkungen und häufig auch mit besserer Compliance verbunden als die einzelnen oralen Antidiabetika.
- Reicht die maximale orale Medikation nicht aus, sollte die Therapie durch Insulin- oder Inkretin-Mimetikum-Injektionen ergänzt werden.

Bei einem HbA1c-Wert von 7 Prozent steht der kardiovaskuläre Benefit der glykämischen Kontrolle jedoch noch am Anfang. Aus der UKPD-Studie ging hervor, dass das Risiko für einen Herzinfarkt umso geringer war, je näher der HbA1c-Wert bei 5,5 Prozent lag.

In einer englischen Populationsstudie in Norfolk wurde beobachtet, dass mit jedem Prozent des HbA1c-Werts über 5 Prozent das Risiko für kardiale Ereignisse um 27 Prozent zunahm. Im diabetischen Bereich, ab einem Level von 7 Prozent, stieg das Risiko für kardiale Ereignisse sogar um 40 Prozent pro Zunahme des HbA1c-Werts um 1 Prozent. Im Hinblick auf die Senkung des kardialen Risikos sind daher weder das Ziel der American Diabetes Association (HbA1c < 7 Prozent) noch der Zielwert des American College of Endocrinology und der International Diabetes Federation (HbA1c-Wert < 6,5%) ausreichend. Da unter diesen Richtwerten keine maximale kardiale Protektion gewährleistet ist, sollte allgemein der niedrigstmögliche HbA1c-Wert angestrebt werden, der ohne Auftreten von Hypoglykämien erreicht werden kann, fordern die Autoren.

Beinhaltet der Therapieplan von Diabetes-Typ-2-Patienten Insulin oder ein Sekretagogon, können keine niedrigen HbA1c-Werte erreicht werden, da unter diesen Medikamenten Häufigkeit und Schwere von Hypoglykämien zunehmen können.

Dagegen sind weder Thiazolidindione noch Metformin mit häufigen oder schweren Hypoglykämien assoziiert. Vor allem bei Kombination der beiden Medikamente kann risikolos ein niedriger Wert erreicht werden. Da die beiden Medikamente verschiedene Wirkorte haben, kann der HbA1c-Wert zudem mit geringeren Dosierungen erreicht werden, als mit einer der Substanzen als Monotherapie möglich wäre.

### Was tun, wenn Metformin kontraindiziert ist?

Metformin ist kontraindiziert

- bei Patienten über 80 Jahren, es sei denn, eine normale Kreatinin-clearance ist nachgewiesen
- bei Patienten mit renalen oder hepatischen Problemen
- bei Patienten, die Medikamente gegen Stauungsinsuffizienz einnehmen.

Bei diesen Personen sollte der HbA1c-Wert mit einer Kombination aus einem Thiazolidindion und einem Sulfonylharnstoff gesenkt werden.

Glibenclamid (Gliburid), der gängigste Sulfonylharnstoff, sollte jedoch aufgrund erhöhter Häufigkeit und Schwere von Hypoglykämien nicht angewendet werden. Das höhere Risiko für Hypoglykämie unter Glibenclamid resultiert aus der Unterdrückung der Freisetzung von Glukagon und eines Wachstumshormons, die beide eine Schlüsselrolle in der Vermeidung und Korrektur einer Hypoglykämie einnehmen. Auch im Hinblick auf das Myokard kann Glibenclamid eine ungünstige Option darstellen. Glibenclamid verschliesst K<sup>+</sup>/ATPase-Kanäle in den Betazellen im Pankreas, worauf eine Freisetzung von Insulin erfolgt. Glibenclamid schliesst jedoch die K<sup>+</sup>/ATPase-Kanäle auch im Myokard, was bei Herzpatienten zur Verstärkung einer myokardialen Ischämie führen kann.

Im Gegensatz zu Glibenclamid schliesst der Sulfonylharnstoff Glimepirid (Amaryl®) die K<sup>+</sup>/ATPase-Kanäle im Myokard nicht. Zudem habe Glimepirid das Potenzial, die Insulin-Sensitivität zu verbessern, schreiben die Autoren. Dies zeigt sich bei Diabetes-Typ-2-Patienten unter Glimepirid auch in steigenden Adiponektinwerten, die sich zur Insulin-Sensitivität proportional verhalten. Bei Glimepirid erfolgt durch den Verschluss der K<sup>+</sup>/ATPase-Kanäle während des Essens eine physiologische Freisetzung von Insulin. Im nüchternen Zustand und bei körperlicher Anstrengung wird dagegen unter Glimepirid kein Insulin freigesetzt.

Das Phenylalaninderivat-Sekretagogon Nateglinid (Starlix®) hat ebenfalls keinen Einfluss auf die K<sup>+</sup>/ATPase-Kanäle im Myokard und ist mit wenig bis keiner Hypoglykämie assoziiert. Da es jedoch nur postprandial aktiv ist, kann es den HbA1c-Wert nicht in der gleichen Weise senken wie Glimepirid.

Ist Metformin kontraindiziert, halten die Autoren ein Kombinationspräparat aus einem Sulfonylharnstoff, vorzugsweise Glimepirid, und einem Thiazolidindion für die beste Wahl.

### Wann sind Thiazolidindione nicht angebracht?

Thiazolidindione sind nicht geeignet oder kontraindiziert bei Personen mit Hypersensitivität oder einer Herzinsuffizienz NYHA III oder IV. Bei diesen Patienten sind Metformin und ein Sulfonylharnstoff die beste Option. Glibenclamid sollte jedoch wegen der erwähnten kardialen Wirkungen nach Einschätzung der Autoren nicht zum Einsatz kommen. Bei Stauungsinsuffizienz sind sowohl Thiazolidindione als auch Metformin kontraindiziert. In diesen Fällen bleibt als Alternative nur ein Sekretagogon, eine Insulin-Therapie oder eine Kombination aus diesen beiden Optionen.

### Warum sollen orale Antidiabetika nicht einzeln angewendet werden?

Prinzipiell könnten Nachteile von Kombinationspräparaten zum einen in einer mangelnden Flexibilität bestehen, zum anderen bei der Zuordnung von Nebenwirkungen zu den einzelnen Komponenten zu erwarten sein. Die meisten Antidiabetika-Kombinationen liegen jedoch in zahlreichen Variationen vor, um eine individuell angepasste Medikation zu ermöglichen. Zudem sind die Nebenwirkungsprofile der Einzelsubstanzen bekannt, sodass die Zuordnung bei oralen Antidiabetika-Kombinationen keine Probleme bereitet. Die Vorteile der Kombipräparate bestehen in geringeren Kosten und häufig auch in einer besseren Compliance.

### Was tun, wenn eine orale Kombination versagt?

Können die angestrebten HbA1c-Werte mit einer Kombination aus Thiazolidindionen und Metformin nicht mehr erreicht werden, ist die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs erforderlich. Die Ergänzung durch den Sulfonylharnstoff sollte eine Senkung des HbA1c-Werts um weitere 1 bis 2 Prozent bewirken. Morgens kann ein Kombinationspräparat aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff, abends ein Kombimedikament aus Metformin und einem Thiazolidindion gegeben werden.

### Wann ist die Ergänzung mit Insulin angezeigt?

Kann der angestrebte HbA1c-Wert nicht mit Thiazolidindion/Sulfonylharnstoff oder Metformin/Sulfonylharnstoff erreicht werden, und ist es nicht möglich, der Medikation eine dritte Komponente hinzuzufügen, ist eine glykämische Kontrolle mit Insulin- oder Inkretin-Mimetika-Injektionen erforderlich (Inkretin-Mimetika sind in der Schweiz bis anhin noch nicht zugelassen). Die Injektionstherapie ist ebenso notwendig, wenn die orale Dreierkombination versagt. Bei den meisten Diabetes-Typ-2-Patienten wird die Injektionstherapie als Ergänzung der oralen Medikation, nicht als Ersatztherapie durchgeführt. ■

#### Quelle:

Bell David S. H., Wyne Kathleen L.: Treatment of type 2 diabetes - Use of fixed-dose oral combinations, *Postgraduate Medicine*, 2006; 119, 2: 8-14.

#### Interessenkonflikte:

Dr. Bell war im Beirat von GlaxoSmithKline und hat als Sprecher für GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca und Novo Nordisk gearbeitet. Dr. Wyne ist im Beirat von GlaxoSmithKline, Novo Nordisk und Sanofi-Aventis. Sie arbeitet als Sprecherin für Abbott, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Novo Nordisk, ist als Beraterin für GlaxoSmithKline, Novo Nordisk sowie für Sanofi-Aventis tätig und hat Forschungsgelder von Novo Nordisk erhalten.

*Petra Stölting*