

# Tipps bei der Antidiabetika-Wahl

SGED hat ihre Empfehlungen angepasst

In den letzten 20 Jahren haben sich die medikamentösen Möglichkeiten in der Typ-2-Diabetes-Therapie vervielfacht. Standen in den Achtzigerjahren mit Metformin und Sulfonylharnstoffen 2 Medikamentenklassen zur Verfügung, so kann heute zwischen 8 Klassen gewählt werden. Zusammen mit all den Kombinationsmöglichkeiten kommt man auf gegen 70 Optionen. Nach welchen Kriterien soll die geeignete Therapie nun gewählt werden?

Valérie Herzog

«Wichtig ist es, auf die Evidenz zu schauen», betont Prof. Roger Lehmann, Leitender Arzt für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung sowie Leiter Diabetologie und Inseltransplantationsprogramm, Universitäts-spital Zürich, am 21. Herzkreislauf-tag in Zürich. Die Senkung des Blutzuckers bewirkt eine Reduktion von mikrovas-kulären Komplikationen wie Neuro-pathien, Nephropathien und Retinopa-

thien. Für eine Senkung von makrovas-kulären Komplikationen wie zum Bei-spiel kardiovaskulären Ereignissen und damit der Mortalität braucht es jedoch sehr viel mehr Zeit. Ein solcher Effekt konnte nach 17 Jahren in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) bewiesen werden. Der in jün-gerer Zeit eingeführte SGLT-2-Hem-mer Empagliflozin und der GLP-1-Re-zeptor-Agonist Liraglutid konnten in der EMPA-REG-OUTCOME- beziehung-weise der LEADER-Studie wieder einen mortalitätssenkenden Effekt (-33 bzw. -15%) bei Hochrisikopatienten schon nach viel kürzerer Zeit als noch in der UKPDS zeigen (1, 2). Diese neuen Daten wurden nun in die aktuellen Thera-pierichtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) aufgenommen (3) (Tabelle 1).

## Vier Fragen führen zum Ziel

Liegt der HbA<sub>1c</sub>-Wert über dem indi-viduellen Zielbereich, müssen für eine erfolgreiche Therapiewahl vier Fragen beantwortet werden:

1. Braucht der Patient Insulin?
2. Sind kardiovaskuläre Erkrankungen vorhanden?
3. Liegt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min?
4. Besteht eine Herzinsuffizienz oder ein hohes Risiko dafür?

## Akronyme

### LEADER

Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – A Long Term Evaluation

### EMPA-REG OUTCOME

Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

### DURATION-8

Combination of Exenatide Once Weekly and Dapagliflozin versus Exenatide or Dapagliflozin for Type-2-Diabetes

Das HbA<sub>1c</sub>-Ziel folgt keiner strikten Tabelle. Es muss den Lebensumständen angepasst werden und wird anhand von verschiedenen Parametern wie Motivation, Diabetesdauer, Hypoglykämierisiko, Komorbiditäten, Lebenserwartung, bestehenden vaskulären Komplikationen sowie anhand allfällig vorhandener Unterstützung (s. *Abbildung*) definiert. Der Durchschnitt aus allen Parametern ergibt dann das ungefähre HbA<sub>1c</sub>-Ziel.

Hat der Patient einen sehr hohen HbA<sub>1c</sub>-Wert und ist er metabolisch dekompensiert (Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie), ist eine initiale Insulintherapie nie falsch und eine gute Wahl. Nach Rekompensation der Stoffwechsellage muss evaluiert werden, ob wirklich ein Typ-2-Diabetes vorliegt und es sich nicht um einen Typ 1 oder eine spezifische Diabetesform (chronische Pankreatitis, monogener Diabetes) handelt. Bei einem Diabetes mellitus Typ 2 kann eine Umstellung auf eine orale Therapie versucht werden, bei den anderen Typen ist meist Insulin die Therapie der Wahl. Liegt eine kardiovaskuläre Erkrankung vor, bieten

## MERKSÄTZE

- ❖ Bei einer eGFR < 30 ml/min Therapie mit DPP-4-Hemmern und/oder Insulin.
- ❖ Bei kardiovaskulärer Erkrankung empfiehlt sich eine frühe Kombination von Metformin plus SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin) oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid).
- ❖ Ohne kardiovaskuläre Anamnese Metformin plus SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin), GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid) oder DPP-4-Hemmer wählen.
- ❖ Bei Herzinsuffizienz Einsatz des SGLT-2-Hemmers (Empagliflozin).
- ❖ Insulinmangel mit lang oder ultralang wirksamem Insulin behandeln

Tabelle 1:

**Empfehlungen der SGED 2016**

Wirkstoffklasse	Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen	Relative HbA <sub>1c</sub> -Senkung (Effektivität)	Niereninsuffizienz (eGFr < 45/< 30 ml/min)	Hypoglykämierisiko	Effekt auf Körpergewicht	Applikation	Tageskosten
SGLT-2-Hemmer	↓↓	↓-↓↓	+/-	↔	↓↓	oral	\$\$
GLP-1-Rezeptor-Agonisten	↓↓	↓↓(↓)	+/-	↔	↓↓↓	Injektion	\$\$\$
Metformin	↓ (Langzeit)	↓	+/-	↔	↓	oral	\$
DPP-4-Hemmer	↔	↓	+/+	↔	↔	oral	\$\$
Insulin (i.d.R. basal)	↔	↓↓↓	+/+	↑↑	↑↑	Injektion	\$-\$-\$ (Art/Dosis)
Sulfonylharnstoffe	↔	↓	-/-	↑	↑	oral	\$

Je nach Zielsetzung in der Horizontalen ergeben sich vertikal die geeigneten Substanzklassen.

sich gemäss den Empfehlungen der SGED die frühe Kombination von Metformin mit SGLT-2-Hemmern (Empagliflozin) oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid) an. Die Wahl erfolgt je nach individueller Präferenz für orale oder zu injizierende Präparate.

Ein Hypoglykämierisiko besteht bei beiden Präparaten nicht, und es ist mit einer Körpergewichtsreduktion zu rechnen.

Ist die Anamnese aus kardiovaskulärer Sicht bland, kann Metformin entweder mit DPP-4-Hemmern, GLP-1-Rezep-

tor-Agonisten oder SGLT-2-Hemmern gegeben werden. Ist infolge Verschlechterung des HbA<sub>1c</sub> und Gewichtszunahme über die Jahre eine Eskalation notwendig, sind weitere Kombinationen möglich, wobei auf eine Erhöhung des Hypoglykämierisikos und die Gewichtszunahme unter Insulin und Sulfonylharnstoffen zu achten ist. «Die beste Kombination zur Vermeidung dieser Risiken ist wahrscheinlich die Kombination von GLP-1-Rezeptor-Agonist plus SGLT-2-Hemmer, wie in der kürzlich publizierten DURATION-8-Studie (4), doch das wird von der Krankenkasse noch nicht zurückerstattet», bedauert Lehmann.

Liegt eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) vor, beeinflusst deren Stadium anhand der GFR die Wahl des Antidiabetikums beziehungsweise die Dosisanpassung. Ein CKD-Stadium IIIb mit einer GFR zwischen 45 und 30 ml/min erfordert Anpassungen. Metformin soll nicht neu verschrieben und bereits eingesetztes in der Dosis halbiert werden, SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten sind nephroprotektiv und brauchen keine Anpassung – ebenso wenig wie DPP-4-Hemmer und Insulin. Sulfonylharnstoffe sind abzusetzen. Sinkt die GFR unter 30 ml/min, wird die orale Therapie sehr limitiert, und es kommen lediglich DPP-4-Hemmer (Linagliptin ohne Dosisanpassung, Sitagliptin mit Dosisreduktion) und bei Bedarf zusätzlich Insulin infrage. Ultralang wirksame Basalinsuline (Tresiba®, Toujeo®) bergen ein wesentlich kleineres Hypoglykämierisiko.

**HbA<sub>1c</sub>-Ziel setzen**

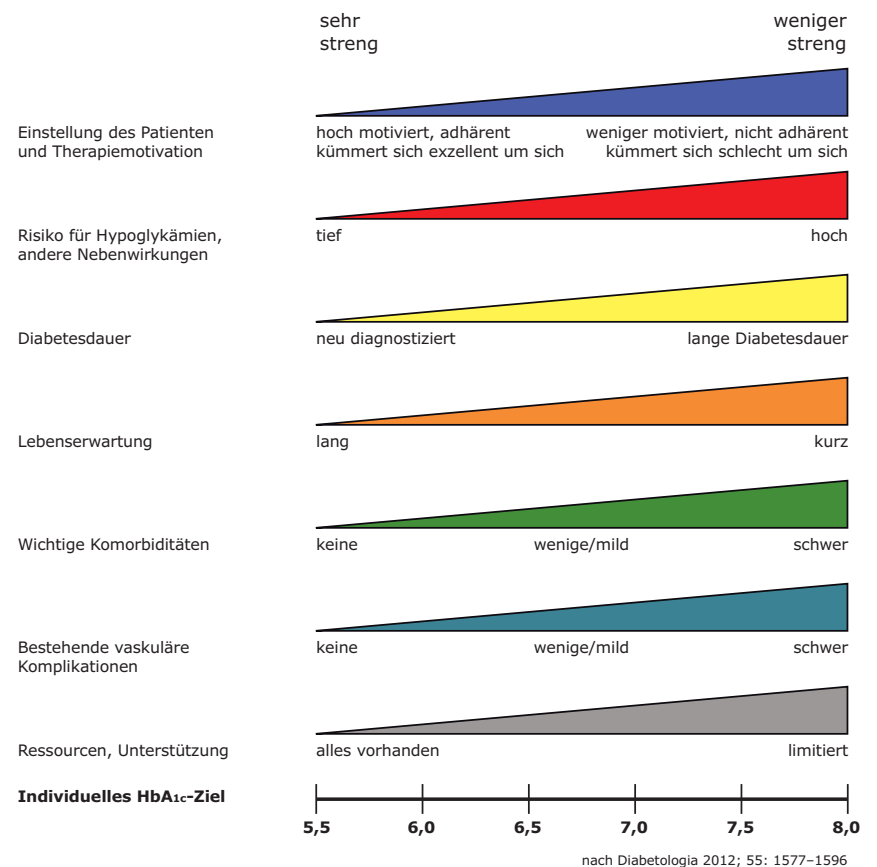


Abbildung: Der vertikale Durchschnitt aus jedem Parameter ergibt das HbA<sub>1c</sub>-Ziel.

### Antidiabetika (Beispiele)

Wirkstoffklasse	Substanz	Handelsname
Biguanid	Metformin	Glucophage® od. Generika
SGLT-2-Hemmer	Empagliflozin	Jardiance®
GLP-1-Agonist	Liraglutid	Victoza®
DPP-4-Hemmer	Sitagliptin Linagliptin Saxagliptin	Januvia®, Xelevia® Trajenta® Onglyza®
Sulfonylharnstoff	Gliclazid	Diamicron® od. Generika

#### Herzinsuffizienz vermeiden

Die vierte Frage dreht sich um die Prävention oder die Verbesserung einer bestehenden Herzinsuffizienz. Alle Daten sprechen hier für den SGLT-2-Hemmer Empagliflozin. In der EMPA-REG-Studie führte er zu einer Risikoreduktion für Hospitalisation infolge Herzinsuffizienz unter Empagliflozin 10 mg vs. Plazebo von 38 Prozent ( $p=0,002$ ). Die Risikoreduktion für die Gesamtmortalität betrug versus Plazebo 30 Prozent

( $p < 0,001$ ) (1). DPP-4-Hemmer (ausser Saxagliptin), GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Insulin sowie Metformin sind in dieser Hinsicht indifferent.

#### Fazit

Soll also nach allen Regeln der Kunst eine Therapie ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme etabliert werden – was dem Wunsch der meisten Patienten entspricht –, muss Metformin mit einem SGLT-2-Hemmer oder

einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten gewählt werden, so das Fazit von Lehmann. Sollte der Effekt dann noch ungenügend sein, kann zum SGLT-2-Hemmer ein DPP-4-Hemmer oder ein Sulfonylharnstoff wie Gliclazid zugegeben werden, womit aber wieder ein geringes Hypoglykämierisiko besteht. ❖

Valérie Herzog

Quelle: 21. Herzkreislaufftag, 1.12.2016, «Vor- und Nachteile der neuen Medikamente», Zürich.

#### Literatur:

1. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
2. Marso SP et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
3. Empfehlungen der SGED/SSSED: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. [http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6\\_empfehlungen\\_fachpersonen/61\\_richtlinien\\_fachaerzte/SGED\\_Empfehlung\\_BZ-Kontrolle\\_T2DM\\_Finale\\_Version\\_12\\_korr\\_17.10.16.pdf](http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/SGED_Empfehlung_BZ-Kontrolle_T2DM_Finale_Version_12_korr_17.10.16.pdf). Letzter Zugriff: 6.2.2017.
4. Frias JP et al.: Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 1004–1016.