

## Typ-2-Diabetes

# Empfehlungen zur Diabetestherapie

**Die American Diabetes Association (ADA) und die European Association for the Study of Diabetes (EASD) haben das Konzept der Therapie des Typ-2-Diabetes in ihren Guidelines 2018 angepasst. Die grösste Veränderung bezog sich dabei auf die Behandlung nach patientenbezogenen Prioritäten. Ein solches Konzept verfolgt die Schweiz bereits seit 2016. Unterdessen wurden jedoch wieder viele neue Studien mit Antidiabetika publiziert. In naher Zukunft werden daher die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) aktualisiert. Einen Ausblick auf die Anpassungen gibt das Zürcher-Ostschweizer Update 2019.**

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist eine progrediente Erkrankung. Deren Behandlung orientiert sich nach aktuellem Konzept nicht nur am HbA<sub>1c</sub>-Wert, sondern auch an den Komorbiditäten sowie den Präferenzen des Patienten, was die Therapieadhärenz positiv beeinflussen kann. Das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel liegt bei 6,0 bis 8,0 Prozent.

Die erste Massnahme betrifft Lebensstilveränderungen. Unmittelbar nach der Diagnose kann mit mehr Bewegung, Kalorienrestriktion und Gewichtsverlust eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von bis zu 2 Prozent erreicht werden. Vor einem Einsatz von Medikamenten ist ein dreimonatiger Versuch mit Lebensstilveränderungen daher sinnvoll.

Bleibt die Blutzuckerkontrolle ungenügend, besteht der zweite Schritt im Beginn einer medikamentösen Therapie.

Bei HbA<sub>1c</sub>-Werten  $\geq 8,5$  Prozent ist der Beginn mit einer Doppelkombination empfohlen, um einerseits mit verschiedenen Wirkmechanismen den Blutzucker effizient zu senken, dies mit der Möglichkeit, damit kurzfristig makrovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Andererseits lassen sich mit niedrigeren Dosen der einzelnen Substanzen Nebenwirkungen reduzieren. Eine allfällige Therapieanpassung bezüglich Dosis oder Präparat sollte nach drei Monaten erfolgen.

Bei einem HbA<sub>1c</sub>-Wert  $< 8,5$  Prozent besteht die medikamentöse Therapie aus einschleichend dosiertem Metformin und einer frühen Kombinationstherapie.

### Vier Fragen sind wichtig

Die Therapie des Typ-2-Diabetes richtet sich nach vier klinischen Situationen:

- ▲ Insulinmangel
- ▲ schlechte Nierenfunktion
- ▲ kardiovaskuläre Erkrankung
- ▲ Herzinsuffizienz.

#### 1. Leidet der Patient an einem Insulinmangel?

In diesem Fall muss der Mangel mit einem Basalinsulin (z.B. Insulin degludec [Tresiba®] glargin 300 [Toujeo®]) gedeckt werden. Reicht das nicht aus, ist eine Basis-Bolus-Therapie, eine Therapie mit Mischinsulin (Insulin degludec + aspart [Ryzodeg®]) oder eine Kombinationstherapie eines Basalinsulins plus GLP-1-Rezeptor-Agonist (GLP-1-RA) (Insulin degludec + Liraglutid [Xultophy®], Insulin glargin + Lixisenatid [Suliqua®]) empfohlen. Wird mit den Jahren auch diese Strategie ungenügend, ist eine Basis-Bolus-Therapie angezeigt. Hier ist es wichtig abzuklären, ob eventuell ein Typ-1-Diabetes oder ein spezifischer Diabetes (z.B. chronische Pankreatitis) vorliegen könnte. Ein Indiz dafür könnte ein anhaltend hoher HbA<sub>1c</sub>-Wert ( $> 9\%$ ) trotz Antidiabetikatherapie sein.

#### 2. Wie ist die Nierenfunktion?

Bei einer schlechten Nierenfunktion mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR)  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> besteht der erste Schritt aus der Anwendung von GLP-1-RA oder DPP-4-Hemmern. Im Fall von Linagliptin braucht es dazu keine

### Steckbrief

#### Wer hat die Guidelines erstellt?

Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)/Universitätsspital Zürich (1, 2)

**Wann wurden sie erstellt?** 2017/Zürcher-Ostschweizer Update 2019

**Für welche Patienten?** Patienten mit Typ-2-Diabetes

#### Was ist neu?

- ▲ Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage bei diversen Antidiabetika.
- ▲ Keine Unterscheidung mehr zwischen kardiovaskulärer oder nicht kardiovaskulärer Vorerkrankung.
- ▲ Der kardiovaskuläre Schutz von SGLT2-Hemmern und GLP-1-RA sollte allen Typ-2-Diabetikern zur Verfügung gestellt werden.



SGED-Empfehlungen

[www.rosenfluh/qr/sgedssed](http://www.rosenfluh/qr/sgedssed)

Tabelle:

**Eigenschaften der Wirkstoffklassen (1)**

Wirkstoffklasse	Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen	Relative HbA <sub>1c</sub> -Senkung (Effektivität)	Einsatz Niereninsuffizienz (eGFR <45/ <30 ml/min)	Hypoglykämierisiko	Effekt auf Körpergewicht	Applikation	Tageskosten
Metformin	↓ (Langzeit)	↓	+/-	↔	↓	oral	+
SGLT2-Hemmer	↓↓	↓-↓↓	+/-	↔	↓↓	oral	++
GLP-1 R-Agonisten	↓↓	↓↓ (↓)	+/-	↔	↓↓↓	Injektion/oral	+++
DPP-4-Hemmer	↔	↓	+/+	↔	↔	oral	++
Insulin (i.d.R. basal)	↔	↓↓↓	+/+	↑↑	↑↑	Injektion	+ - ++ (Art/ Dosis)
Sulfonylharnstoffe	↔	↓	-/-	↑	↑	oral	+

**Antidiabetika gemäss (1) und (2)**

Wirksubstanz	Präparatename	Kombination
<b>Biguanide</b>		
Metformin	Glucophage® oder Generika	
<b>SGLT2-Hemmer</b>		
Canagliflozin	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozin	Forxiga®	Xigduo® XR
Empagliflozin	Jardiance®	Jardiance Met®
		Glyxambi® (Empagliflozin/Linagliptin)
		Qtern® (Dapagliflozin/Saxagliptin)
<b>DPP-4-Hemmer</b>		
Alogliptin	Vipidia® (Herzinsuffizienz möglich)	Vipdomet®
Linagliptin	Trajenta®	Jentaduetto®
Saxagliptin	Onglyza® (Herzinsuffizienz)	Kombiglyze XR®
Sitagliptin	Januvia®, Xelvia®	Janumet®, Janumet XR®, Velmetia®
Vildagliptin	Galvus®	Galvumet®
<b>Sulfonylharnstoffe</b>		
Gliclazid	Diamicon® oder Generika	
Glibenclamid	Daonil®/Semi-Daonil®/Generika	Glucovance®/-mite®
Glimepirid	Amaryl® oder Generika	
<b>GLP-1-Rezeptor-Agonisten</b>		
Exenatid	Byetta® (2 x täglich)	
Exenatid Depot	Bydureon® Pen (1 x wöchentlich)	
Liraglutid	Victoza®	Xultophy® (mit Insulin degludec)
Semaglutid	Ozempic (1 x wöchentlich)	
Dulaglutid	Trulicity® (1 x wöchentlich)	
<b>Insulinanaloga, lang wirksam</b>		
Insulin degludec	Tresiba®	Xultophy (mit Liraglutid)
Insulin detemir	Levemir®	
Insulin glargin	Lantus®	
Insulin glargine 300	Toujeo® SoloStar®	
Insulin glargine Biosimilar	Abasaglar®	
<b>Humaninsulin, mittelwirksam</b>		
NPH	Huminsulin®, Insulatard®	
<b>Insulinanaloga, kurz wirksam</b>		
Lispro	Humalog®	
Aspart	NovoRapid®, Fiasp®	
Glulisin	Apidra®	
<b>Mischinsulin (kurz und lang wirksam oder NPH-Insulin)</b>		
Insulin lispro	Humalog®	Humalog Mix® (NPH-Insulin)
Insulin aspart	NovoRapid®	NovoMix® (NPH-Insulin)
Insulin degludec/aspart	NovoRapid®	Ryzodeg® (degludec)

Bemerkungen  
 Medikamente in **Grün** haben kardiovaskuläre Endpunktstudien.  
 Medikamente in **Rot** sind in der Medikamentengruppe in Bezug auf die derzeit bessere Datenlage bezüglich kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Endpunkte zu bevorzugen.

Quelle: Vortrag Prof. Lehmann, FOMF 2018/Zürcher-Ostschweizer Update 2019 sowie SCED-Empfehlungen



## EXPERTENKOMMENTAR

Prof. Roger Lehmann

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung im Universitätsspital Zürich, Vorsitzender der Arbeitsgruppe «Medikamentöse Therapie T2DM» der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)

### Welchen Stellenwert hat die Neuerung?

Alle bisherigen kardiovaskulären Endpunktstudien waren nicht darauf ausgelegt, die primäre Prävention in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse zu testen, da meist nur Hochrisikopatienten in diese Studien eingeschlossen wurden, welche nur einige Jahre dauerten. Zudem ist die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung in der Praxis schwierig,

und viele Patienten haben eine kardiovaskuläre Erkrankung, welche hingegen noch nicht diagnostiziert wurde. Aufgrund der Wirkmechanismen und der Resultate der Endpunktstudien ist davon auszugehen, dass die Medikamentengruppen der SGLT2-Hemmer und der GLP-1-RA auch in der Primärprävention eine wichtige Stellung haben.

### Warum sollte sich der Hausarzt an den Empfehlungen orientieren?

Für den Hausarzt ist die Diabetestherapie in Anbetracht der vielen Substanzen und Kombinationen, welche heute möglich sind, unübersichtlich geworden, und die Datenmenge an Studien ist fast nicht zu bewältigen. Deshalb soll sich der Hausarzt nur an den verschiedenen Klassen orientieren und aus dieser Klasse ein Medikament wählen, das eine gute Evidenz aufweist. Empfehlungen müssen einfach sein, um den Bedürfnissen von Hausärzten zu entsprechen. Es wird bald eine webbasierte Applikation auf den Markt kommen, die nach Eingabe weniger Patientencharakteristika die beste Therapie vorschlägt.

Dosisanpassung. Als zweiter Schritt folgt die Applikation von langwirksamem Basalinsulin.

Bei eGFR-Werten zwischen 45 und 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> kommen GLP-1-RA und einige SGLT2-Hemmer (Canagliflozin, Empagliflozin) infrage, und die Dosis von Metformin muss halbiert werden. Bei ungenügender Blutzuckersenkung besteht der nächste Schritt aus der Gabe von DPP-4-Hemmern oder einem Basalinsulin.

Bei einer eGFR zwischen 60 und 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sind zusätzlich zu Metformin nephroprotektive Antidiabetika wie alle SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA indiziert. Wird das HbA<sub>1c</sub>-Ziel damit nicht erreicht, ist in einem nächsten Schritt die Zugabe von DPP-4-Hemmern, Gliclazid oder einem lang wirksamen Basalinsulin (z.B. Tresiba®) angezeigt.

### 3. Liegt eine kardiovaskuläre Erkrankung vor?

Bei Vorliegen einer symptomatischen wie auch asymptomatischen kardiovaskulären Erkrankung eignen sich als früher Metforminzusatz SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA (bei BMI > 28). Bei ungenügender Wirkung besteht der nächste Schritt aus einer zusätzlichen Gabe von DPP-4-Hemmern (bei vorzeitig SGLT2-Hemmer), Gliclazid oder Basalinsulin.

Ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung können als Metforminzusatz SGLT2-Hemmer, GLP-1-RA wie auch DPP-4-Hemmer zum Einsatz kommen. Bei Nichterreichen des HbA<sub>1c</sub>-Werts unter Metformin/SGLT2-Hemmer können GLP-1-RA, DPP-4-Hemmer, Gliclazid oder Basalinsulin dazu kombiniert werden. Bei Nichterreichen des HbA<sub>1c</sub>-Werts unter Metformin/GLP-1-RA oder Metformin/DPP-4-Hemmern ist der nächste Schritt der Zusatz von Basalinsulin, SGLT2-Hemmern oder Gliclazid oder Basalinsulin (1, 2).

### 4. Ist eine Herzinsuffizienz vorhanden, oder geht es um deren Prävention?

In beiden Fällen soll der Patient als Metforminzusatz SGLT2-Hemmer erhalten und bei ungenügender Blutzuckersenkung in einem nächsten Schritt zusätzlich DPP-4-Hemmer vor einer Zugabe von Basalinsulin (1, 2).

In naher Zukunft könnten die vier klinischen Fragen auf zwei bis drei (Insulinmangel, Nierenfunktion und Herzinsuffizienz) reduziert werden, da Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder Herzinsuffizienz von SGLT2-

Hemmern profitieren. Lang wirksame humane GLP-1-RA sind ebenfalls kardioprotektiv und wären theoretisch die beste Kombination zu SGLT2-Hemmern. Diese Kombination wird jedoch von den Krankenkassen zurzeit nicht erstattet (2), obwohl sie zum Beispiel vom ADA-EASD-Konsensus (3) empfohlen wird.

### Prioritätensetzung wichtig

Die heute verfügbaren Medikamente wirken auf verschiedene Organsysteme. Wichtig bei der Auswahl ist das Setzen von Prioritäten und die Berücksichtigung der Präferenzen des Patienten. Liegt die Priorität auf der kardiovaskulären Prävention, kommen nur SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA infrage. Liegt die Priorität auf der Gewichtssenkung, sind GLP-1-RA noch stärker als SGLT2-Hemmer, auf lange Zeit gesehen wirkt auch Metformin gewichtssenkend. Sollen dagegen Hypoglykämien reduziert werden, kommen vier Substanzklassen infrage: Metformin, SGLT2-Hemmer, GLP-1-RA und DPP-4-Hemmer. Ist der Preis entscheidend, so verursachen Sulfonylharnstoffe und Metformin am wenigsten Kosten (*Tabelle*). Die Wahl der Antidiabetika innerhalb der Wirkstoffklassen soll nach der jeweiligen Evidenzlage getroffen werden. ▲

Valérie Herzog

Referenzen:

1. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie 2016/2017: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. [www.sgedsed.ch](http://www.sgedsed.ch)
2. Zürcher-Ostschweizer Empfehlungen 2019, Universitätsspital Zürich.
3. Davies MJ et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.