

Typ-2-Diabetes mellitus

Aktuelle Therapie und Zielwerte

Patienten mit Typ-2-Diabetes zu betreuen, erfordert einen grösseren Rundblick als die Diabetestherapie selbst. Auch diese hat sich in den letzten Jahren gewandelt und ist mit den neuen Substanzklassen zwar effizienter, aber auch unübersichtlicher geworden. Prof. Peter Wiesli, Chefarzt Innere Medizin, Kantonsspital Frauenfeld, informierte am Schweizerischen Jahreskongress der Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) in Basel, was dabei wichtig ist.



Foto: VH
Prof. Peter Wiesli

Patienten mit Typ-2-Diabetes haben bekanntlich ein höheres Risiko für einen Myokardinfarkt als Nichtdiabetiker. Bei diesen Patienten nur den HbA_{1c}-Wert gut einzustellen, wäre für die kardiovaskuläre Langzeitprognose dennoch zu kurz gegriffen. Wichtig für die Prognose sind mehrere Risikofaktoren, deren Korrektur sich offensichtlich lohnt, wie eine schwedische Registerstudie zeigt. Dabei wurde das kardiovaskuläre Outcome von 271 174 Typ-2-Diabetikern und 1 355 870 gematchten Kontrollen

ohne Diabetes in Bezug auf HbA_{1c}, LDL-Cholesterin, Albuminurie, Blutdruck und Nikotin während 6 Jahren verfolgt. Nach Studienende zeigte sich, dass die Typ-2-Diabetiker, bei denen alle fünf Risikofaktoren unter Kontrolle waren, kein grösseres Risiko für Tod jeglicher Ursache (Hazard Ratio [HR]: 1,06) hatten als Nichtdiabetiker. Das Risiko für Myokardinfarkt und Hirnschlag war sogar tiefer (HR: 0,84 bzw. 0,95), das Hospitalisationsrisiko infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz blieb dagegen erhöht (HR: 1,45). Ein

schlecht kontrollierter HbA_{1c}-Wert zeigte sich allerdings als der stärkste Prognosefaktor für Hirnschlag und Myokardinfarkt, für Tod war dies der Risikofaktor Rauchen.

Daher sei es sinnvoll, bei Typ-2-Diabetikern auch den Blutdruck auf 120 bis 140/70 bis 80 mmHg einzustellen, den meist erhöhten LDL-Cholesterin-Gehalt zu senken und sie zum Rauchstopp zu motivieren, so der Rat von Wiesli.

Stufenweises Vorgehen bei der Therapie

Die Zielwerte für das HbA_{1c} sollen individuell angesetzt werden. Bei jungen Patienten mit zu erwartender langer Krankheitsdauer empfiehlt es sich, den Wert zwischen 6 und 7 Prozent einzustellen. Bei älteren, multimorbiden Patienten mit langjährigem Typ-2-Diabetes liegt das HbA_{1c}-Ziel bei 7 bis 8 Prozent.

Wenn es darum geht, eine Therapie zu installieren, sei es bei der gross gewordenen Auswahl an Antidiabetika wichtig, in Substanzklassen zu denken, um die Übersicht nicht zu verlieren, so Wiesli. Neben Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulinen stehen heute DPP-4-Hemmer, SGLT2-Hemmer und GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Verfügung. Je nach Situation des Patienten variiert die Therapie. Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie empfiehlt ein vierstufiges Vorgehen mit vier zu klärenden Fragen (*Link*) (2).

Frage 1: Hat der Patient einen Insulinmangel? Dieser äussert sich durch Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme oder Ketonurie und erfordert primär eine Insulintherapie, um die Stoffwechsellage erst einmal zu kompensieren. Dazu eignet sich gemäss Wiesli ein Basalinsulin, vorzugsweise ein länger wirksames, das weniger Hypoglykämien verursacht (z.B. Glargin300 oder Degludec).

Frage 2: Ist die Nierenfunktion eingeschränkt? Bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² kommen DPP-4-Hemmer (Gliptine), Insuline und GLP-1-Rezeptor-Agonisten infrage. Für DPP-4-Hemmer sprechen die Nebenwirkungsarmut, die Einsatzmöglichkeit bei Niereninsuffizienz, die Möglichkeit der Kombination mit Metformin und SGLT2-Hemmern und die Gewichtsneutralität. Sie bieten aber keinen kardiovaskulären Nutzen und sollten bei Pankreatitis oder Pemphingoid abgesetzt werden.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Eine Senkung des kardiovaskulären Risikos von Typ-2-Diabetikern durch multifaktorielle Therapie aller kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Niveau von Nichtdiabetikern ist möglich.
- ▶ SGLT2-Hemmer und GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden immer häufiger eingesetzt werden.
- ▶ Limitatio BMI > 28 von GLP-1-Rezeptor-Agonisten beachten.
- ▶ GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Hemmer nicht kombinieren.
- ▶ Die Kombination von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT2-Hemmern wird die Therapie der Zukunft sein, momentan wird sie aber noch nicht rückerstattet.

Kardiovaskuläre Situation

3. Frage: Besteht eine kardiovaskuläre Erkrankung? Wenn ja, ist der Einsatz von SGLT2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten empfohlen. Die subkutan zu applizierenden GLP-1-Rezeptor-Agonisten stehen unter Limitatio (BMI > 28) und sollten ferner aus pharmakologischen Gründen nicht mit DPP-4-Hemmern kombiniert werden. Theoretisch vernünftig wäre gemäss Wiesli eine Kombination mit SGLT2-Hemmern, diese wird jedoch von den Krankenkassen nicht rückerstattet.

Die lang wirksamen, wöchentlich zu verabreichenden, humanen GLP-1-Rezeptor-Agonisten Liraglutide, Semaglutide und Dulaglutide haben in Langzeitstudien einen kardiovaskulären Nutzen gezeigt, dies im Gegensatz zu den kurz wirksamen Exenatide und Lixisenatid. Vorteile der GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind Gewichtsreduktion, keine Hypoglykämien, die Kombinierbarkeit mit Basalinsulin, die Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte, die Einsetzbarkeit bei Niereninsuffizienz sowie die Möglichkeit zur wöchentlichen Anwendung. Demgegenüber stehen Nachteile wie die subkutane Applikation, gastrointestinale Nebenwirkungen vor allem zu Beginn, und bei Pankreatitis müssen sie abgesetzt werden.

SGLT2-Hemmer fördern die Ausscheidung der Glukose über die Niere. Für diese Klasse, insbesondere für Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin, konnte der Nachweis eines kardiovaskulären Nutzens erbracht werden (6–8). SGLT2-Hemmer können bei Patienten mit eGFR > 45 eingesetzt werden.

Der Vorteil der SGLT2-Hemmer ist ihr einzigartiger Wirkmechanismus und die Möglichkeit, sie mit allen anderen Antidiabetika zu kombinieren. Sie wirken insulinunabhängig und daher auch bei einer bestehenden Insulinresistenz. Sie sind blutzuckersenkend, blutdrucksenkend und reduzieren das Gewicht durch die Glukose- beziehungsweise Kalorienausschwemmung mit dem Urin. Häufigste Nebenwirkung ist die Genitalmykose, die lokal oder systemisch bei Auftreten behandelt werden kann. Ketoazidosen sind sehr seltene, aber gefährliche Nebenwirkungen, die auch bei normalen Blutzuckerwerten auftreten können. Daher sollten Patienten mit schlechter Insulinsekretion und Insulinmangel, insbesondere Patienten mit Typ-1-Diabetes, keine SGLT2-Hemmer erhalten. Eine schlechte Insulinsekretion haben häufig schlanke Typ-2-Diabetiker, die möglicherweise doch einen Typ-1-Diabetes haben, Patienten mit negativer Familienanamnese für Diabetes, langer Diabetesdauer, schwankenden Blutzuckerwerten beziehungsweise labiler Stoffwechsellage sowie Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Frage 4: Besteht eine Herzinsuffizienz? Wenn ja, empfiehlt sich der Einsatz von SGLT2-Hemmern, die speziell bei diesen Patienten einen Nutzen gezeigt haben. Ein systematischer Review mit Metaanalyse zeigt für diese Substanzklasse eine Reduktion der Hospitalisationen infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz und von kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit und ohne anamnestische Herzinsuffizienz (9).

Das Risiko für eine Progression der Niereninsuffizienz kann mit dieser Substanzklasse ebenfalls reduziert werden (9). Die jüngste, in der Metaanalyse noch nicht berücksichtigte CRE-DENCE-Studie zeigte für Canagliflozin eine Risikoreduktion des primären renalen Endpunkts um 30 Prozent und eine solche der terminalen Niereninsuffizienz um 32 Prozent (10). Die Studie sei wegen der Vorteile für die Canagliflozingruppe (vs. Plazebo) vorzeitig abgebrochen worden und habe deshalb für die sekundären Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität (–22%) und Gesamtmortalität (–17%) die statistische Signifikanz nicht ganz erreicht, so Wiesli. Die Risikoreduktion der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen betrug 39 Prozent. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Diabetes Typ 2: Aktuelle Therapie und Zielwerte», Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin, 5. bis 7. Juni 2019 in Basel.

Referenzen:

1. Rawshani A et al.: Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379: 633–644.
2. SGED-Empfehlungen 2016/2017: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. www.sgedsed.ch
3. Marso SP et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
4. Marso SP et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
5. Gerstein HC et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jun 7; pii: S0140-6736(19)31149-3.
6. Neal B et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
7. Wiviott SD et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357.
8. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
9. Zelniker TA et al.: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39.
10. Perkovic V et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306.



Empfehlungen der SGED zur Diabetestherapie

<https://www.rosenfluh.ch/qr/empfehlungen-diabetologie>