

# Kontroverse Diskussion um Dreifachtherapien bei Typ-2-Diabetes

## Synergistische Wirkprinzipien kontra Hypoglykämierisiko

**Bei Typ-2-Diabetes ist die Behandlung mit drei Antidiabetika langfristig eher die Regel als die Ausnahme. Aber ist das wirklich zielführend und notwendig – und sollte man vielleicht sogar schon sehr früh damit beginnen? Das wurde beim EASD-Kongress in Stockholm angeregt und kritisch diskutiert.**

**F**ür Typ-2-Diabetiker mit sehr hohen HbA<sub>1c</sub>-Werten werden in der aktuellen Version des EASD/ADA-Positionspapiers initiale antidiabetische Zweifachkombinationen empfohlen, bei Werten > 10 Prozent sogar «initiale injizierbare Kombinationen mit Insulin» (1). Von initialen Dreifachkombinationen ist dort wohl nicht die Rede; auf diese setzt aber Prof. Ralph de Fronzo, Leiter der Diabetesabteilung am Universitätsklinikum San Antonio, Texas (USA).

### Ergänzende Wirkprinzipien

«Antidiabetische Dreifachtherapien mit Medikamenten aus mehreren Klassen sind sinnvoll, wenn sie ergänzende Wirkprinzipien haben», betonte de Fronzo bei einer Pro-und-Kontra-Diskussion. In einer kürzlich veröffentlichten Studie (2) hatte er die kombinierte Behandlung mit Metformin, Pioglitazon und Exenatid über zwei Jahre getestet: «Metformin hemmt die Glukoneogenese in der Leber, Pioglitazon wirkt günstig auf Lipolyse, Insulinsekretion und -sensitivität, und GLP-1-Rezeptor-Antagonisten wie Exenatid wirken ausserdem auch noch auf das Hirn, die Alphazellen und das Verdauungssystem», erläuterte er seinen Ansatz.

Nun sind Dreifachkombinationen in der Therapie bei Typ-2-Diabetes nichts Ungewöhnliches. De Fronzo hat sie aber initial eingesetzt – die eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker waren im Mittel fünf Monate zuvor diagnostiziert worden und noch medikamentennaiv. Bei ihnen rechnete de Fronzo sich grosse Chancen aus, die Insulinsensitivität und -sekretion gleichermaßen zu verbessern.

### Initiale Kombination zeigt Vorteile bei der Blutzuckereinstellung

Die Studienresultate scheinen ihm recht zu geben: Die Patienten der Kontrollgruppe, die leitliniengerecht Metformin in Monotherapie erhielten und nur im Bedarfsfall noch Glipizid und gegebenenfalls Insulin glargin bekamen, schnitten schlechter ab.

Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert sank von im Mittel 8,6 Prozent auf 5,95 Prozent (initiale Dreifachtherapie, n = 106) versus 6,5 Prozent (sequenzielle Therapieintensivierung, n = 115). Die von de Fronzo beim Kongress präsentierten 3-Jahres-Daten zeigten sogar einen noch etwas deutlicheren Unterschied mit 5,8 Prozent versus 6,71 Prozent.

Auch das 7-Punkte-Tagesprofil zeigte bei den von Anfang an kombiniert behandelten Patienten niedrigere Werte. Sie hatten zudem Vorteile beim Körpergewicht (–1,2 kg vs. +4,5 kg)

und erreichten häufiger das angestrebte HbA<sub>1c</sub>-Ziel < 6,5 Prozent. «Darüber hinaus hatten sich die Betazellen der Patienten in der Dreifachkombinationsgruppe erholt», berichtete de Fronzo.

### Weniger Hypoglykämien, aber mehr Magen-Darm-Probleme und Ödeme

Die bessere Blutzuckereinstellung bezahlten die Patienten der experimentellen Gruppe allerdings mit mehr unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen und mehr Ödemen. Hypoglykämien wurden bei 15 Prozent der Dreifachtherapie versus 46 Prozent der konventionell behandelten Patienten beobachtet, schwere Hypoglykämien gab es hier nicht.

Für die Zukunft kann sich de Fronzo auch eine Kombination aus Metformin oder Pioglitazon mit einem SGLT-2-Inhibitor und einem inkretinwirksamen Medikament vorstellen – auch das wären drei einander ergänzende Wirkstoffklassen (siehe *Abbildung*).

### Möglichkeiten der Tripeltherapie Sinnvolle Kombinationen (nach Prof. Ralph de Fronzo):

SGLT-2-Hemmer

plus

Metformin oder Pioglitazon

plus

DPP-4-Hemmer oder GLP-1-Rezeptor-Antagonist

### Zu wenig Nutzen, zu viele Interaktionen?

«Eine enge Blutzuckerkontrolle hat auf kardiovaskuläre Endpunkte nur einen ganz geringen Effekt», konstatiert dagegen Prof. Thomas R. Pieber, Leiter der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universität Graz und Direktor des Instituts für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften in Graz (Österreich).

Er betont, der Nutzen der Blutzuckersenkung per se werde überschätzt, und andere Aspekte wie die Hypertonie würden vernachlässigt. In UKPDS etwa habe sich «erst nach 11 Jahren ein kardiovaskulärer Nutzen gezeigt, und dies auch nur unter Metformin». In der VADT-Studie habe man sogar 17 Jahre abwarten müssen.

Eine Blutzuckersenkung in normnahe Bereiche würde Pieber nicht um jeden Preis anstreben, sondern die Blutzuckerziele gegen die damit verbundenen Sicherheitsbedenken abwägen. Er schätzt das Unterzuckerungsrisiko bei initialer Gabe dreier Antidiabetika als eher hoch ein: «Drei- und Vierfachkombinationen verursachen oftmals Wechselwirkungen, das kann zu Hypoglykämien und anderen unerwünschten Effekten führen.»

### **Dreifachkombinationen vorerst nur als letzter Ausweg**

Pieber geht deshalb stufenweise vor, beginnend mit Metformin. Genügt dies nicht, setze er ein Basalinsulin ein. Bei manchen Patienten stösst diese Zweifachkombination aber doch an ihre Grenzen. Dann gebe er noch einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten hinzu, aber eher keine Sulfonylharnstoffe oder

Thiazolidindione. Ganz ohne Dreifachkombinationen kommt also auch Pieber nicht aus – sie sollten aber Ultima Ratio sein und nicht als Standard für therapienaive Patienten betrachtet werden, fordert er.

Stattdessen sollten Hypertonie und Hypercholesterinämie beziehungsweise Dyslipidämie konsequent mitbehandelt werden. «Denn mit der Behandlung von Blutdruck und Lipiden wird die Prognose von Typ-2-Diabetes dramatisch verbessert», meint Pieber.

*Simone Reisdorf*

#### **Referenzen:**

1. Inzucchi SE, et al.: *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140–149.
2. Abdul-Ghani MA, et al.: *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17 (3): 268–275.

Quelle: Debatte «Do we need triple and quadruple therapies?», beim EASD-Jahrestreffen, 17. September 2015 in Stockholm.