

Gute Nachrichten in der Behandlung des Typ-2-Diabetes

Die Mortalität kann endlich gesenkt werden

Mit den Mortalitätsdaten der SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten sind viele Guidelines vom letzten Jahr obsolet geworden. Denn bisher konnten Antidiabetika nur mikrovaskuläre Komplikationen abmildern, makrovaskuläre eher weniger. Nun gibt es erstmals Antidiabetika, die auch die Mortalität bei Typ-2-Diabetikern senken können.



Foto: zVg

Roger Lehmann

Bis vor Kurzem waren die Richtlinien zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern relativ unübersichtlich. Man konnte nach der Stufe 1 mit Metformin nahezu alles mit allem kombinieren. Heute gebe es Daten aus kardiovaskulären Outcomestudien, die klare Prioritäten implizieren, erklärt Prof. Roger Lehmann, Leitender Arzt für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Leiter Diabetologie und Inseltransplantationsprogramm, Universitätsspital Zürich, am Cardiology Update in Davos. Studiendaten zu Antidiabetika der Klasse der DPP-4-Inhibitoren wie Saxagliptin (SAVOR-TIMI 53) (1), Alogliptin (EXAMINE) (2) und Sitagliptin (TECOS) (3, 4) waren in kardiovaskulärer Hinsicht neutral. Bei den GLP-1-Rezeptoragonisten gibt es Resultate aus zwei Studien zu Lixisenatid (ELIXA) (5), das ebenfalls neutral abschnitt, und zu Liraglutid (LEADER) (6), das einen mortalitätssenkenden Effekt aufzeigte (-15%). Signifikante Reduktionen gab es noch bei kardiovaskulären Ereignissen (-13%), Hospitalisation infolge Herzinsuffizienzverschlechterung (-13%), kardiovaskulärem Tod (-22%). Semaglutid, ein weiterer GLP-1-Rezeptoragonist, zeigte in der SUSTAIN-6-Studie (7) eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (-26%), jedoch keine Reduktion bei

kardiovaskulärem Tod oder der Gesamtmortalität, aber auch keine Erhöhung. Mit der EMPA-REG-OUTCOME-Studie (8) steigt ein zweites Antidiabetikum in die Gefilde der mortalitätssenkenden Antidiabetika auf. Der SGLT-2-Hemmer Empagliflozin reduzierte das Risiko der Gesamtsterblichkeit um 32 Prozent, von kardiovaskulärem Tod um 38 Prozent, von kardiovaskulären Ereignissen um 14 Prozent und von Hospitalisationen infolge Herzinsuffizienzverschlechterung um 35 Prozent. Die bis anhin einzigen Substanzen, die mortalitätssenkend wirken, sind demnach der SGLT-2-Hemmer Empagliflozin und der GLP-1-Rezeptoragonist Liraglutid.

ESC-Guidelines aktualisiert

Diese Zahlen brachten die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur kardiovaskulären Prävention und zur Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz ins Rutschen; sie wurden noch im letzten Jahr um folgende Empfehlung aktualisiert: Empagliflozin ist bei Typ-2-Diabetikern zur Prävention oder Verzögerung einer Herzinsuffizienz und um das Leben zu verlängern empfohlen (Klasse-IIa-B-Empfehlung). Dies ebenso bei Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Erkrankung, um kardiovaskulärem Tod und einer Gesamtmortalität frühzeitig entgegenzuwirken (Klasse-IIa-B-Empfehlung) (9, 10).

Schweizer Guidelines setzen Prioritäten

In den Schweizer Guidelines, die noch im August 2016 von der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) neu überarbeitet wurden, sind die Prioritäten den physischen Gegebenheiten und den Zielen von Patient und Arzt angepasst.

Hier sind vier Kriterien wichtig. Generell passt sich je nach Kriterium die Wahl der Therapie an. Als Erstes muss abgeklärt werden, ob der Patient einen Insulinmangel hat, was eine Insulintherapie nach sich zieht. Das zweite Kriterium ist die Nierenleistung. Liegt die GFR unter 30 ml/min, folgt eine Behandlung mit einem DPP-4-Hemmer plus Basalinsulin, falls dies nicht ausreicht. Das dritte Kriterium ist die Frage, ob eine kardiovaskuläre Erkrankung

Tabelle:
THERAPIEREGIME BEI TYP-2-DIABETIKERN

	CV-Erkrankung	CV-Erkrankung	Keine CV-Erkrankung	Keine CV-Erkrankung	Keine CV-Erkrankung
1. Stufe	Metformin + SGLT-2-Hemmer	Metformin + GLP-1-Rezeptoragonist	Metformin	Metformin	Metformin
2. Stufe	+ DPP-4-Hemmer oder Insulin oder Gliclazid	+ Insulin (iDegLira) oder Gliclazid	+ SGLT-2-Hemmer	+ GLP-1-Rezeptoragonist	+ DPP-4-Hemmer
3. Stufe			Insulin oder GLP-1-Rezeptoragonist oder DPP-4-Hemmer oder Gliclazid	Insulin oder SGLT-2-Hemmer oder Gliclazid	SGLT-2-Hemmer oder Insulin oder Gliclazid

(gemäss SGED-Guidelines [11])

SGED-Richtlinien 2016



www.rosenfluh.ch/qr/sged

besteht oder nicht und ob mit der Therapie zusätzlich Gewichtszunahme und Hypoglykämien verhindert werden sollen.

Bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten ist die Therapie der Wahl Metformin plus SGLT-2-Hemmer oder Metformin plus GLP-1-Rezeptoragonist. Kann das HbA_{1c}-Ziel nach drei Monaten nicht erreicht werden, soll in der zweiten Stufe ein weiteres Antidiabetikum kombiniert werden. Wurde in der ersten Stufe ein SGLT-2-Hemmer gewählt, steht in der zweiten Stufe ein DPP-4-Hemmer oder Insulin oder Gliclazid zur Verfügung. Wurde in der ersten Stufe dagegen ein GLP-1-Rezeptoragonist gewählt, kann in der zweiten Stufe Insulin oder Gliclazid hinzugefügt werden.

Ist keine kardiovaskuläre Vorgeschichte bekannt, besteht die erste Stufe grundsätzlich aus Metformin. In der zweiten Stufe können SGLT-2-Hemmer, GLP-1-Rezeptorantagonisten oder DPP-4-Hemmer hinzukombiniert werden. Werden die anvisierten HbA_{1c}-Werte nicht erreicht, können weitere Antidiabetika gemäss Empfehlungen dazugefügt werden (*Tabelle*).

Die vierte Frage dreht sich um das Bestehen einer Herzinsuffizienz. Im positiven Fall ist die Gabe von Metformin plus SGLT-2-Hemmer empfohlen und im Weiteren, falls ungenügend, eines DPP-4-Hemmers und schliesslich von Basalinsulin.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist jedoch die realistische Zielsetzung des HbA_{1c}-Werts. Dieser muss auf den Patienten und dessen Lebensumstände individuell abgestimmt sein, damit sich die Wahl der Therapie erfolgreich auswirkt. «Denken Sie nur in Substanz-

klassen, und wählen Sie jeweils jenes Präparat mit der besten Evidenz aus», riet Lehmann abschliessend.

Valérie Herzog

Referenzen:

1. Scirica BM et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
2. White WB et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
3. Green JB et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
4. Son JW et al.: Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Tale of Three Studies. *Diabetes Metab J* 2015; 39: 373–383.
5. Pfeffer M et al.: Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Tale of Three Studies. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257.
6. Marso SP et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
7. Marso SP et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
8. Zinman B et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
9. Ponikowski P et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
10. Piepoli MF et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
11. Empfehlungen der SGED/SSED: 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. Letzter Zugriff: 27.2.2017.

Quelle: «Guideline-based treatment of type 2 diabetes.» *Cardiology Update*, 11. bis 15. Februar 2017 in Davos.



Take Home Messages

- HbA_{1c}-Zielwert den Lebensumständen anpassen Insulinmangel abklären
- Bei eGFR < 30 ml/min mit DPP4-Hemmern und/oder Insulin behandeln
- Bei Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin) oder GLP1-Agonist (Liraglutid) bevorzugen
- Bei Herzinsuffizienz den Einsatz von SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin) erwägen