

Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

# Bedeutung alter und neuer Substanzen

**Die ideale Substanz zur Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2 sollte den Blutzucker effektiv senken ohne Hypoglykämien hervorzurufen. Diese Substanz sollte zudem keine anderen relevanten Nebenwirkungen aufweisen, vor allem im Bezug auf das bereits erhöhte kardiovaskuläre Risiko oder das in dieser Gruppe von Patienten ebenfalls erhöhte Krebs- und Pankreatitisrisiko.**

Noch nie in der Geschichte der Medizin hatten wir so viele Präparate zur Therapie des Typ 2 Diabetes zur Verfügung. Neben dem Metformin, verfügen wir in der Schweiz über drei Sulfonylharnstoffe (Glimepirid, Gliclazid, Glibenclamid) und die kurz wirksamen Glinide (Nateglinid, Repaglinid), die über den gleichen Mechanismus wirken wie die Sulfonylharnstoffe. Ausser diesen älteren und bewährten Präparaten gibt es das nur noch begrenzt einsetzbare Pioglitazon als insulin sensitizer, die Acarbose als intestinal wirkender Alpha-Glukosidase-Inhibitor sowie sechs Substanzen, die die Wirkung des Incretins GLP-1 verstärken, von denen vier zu der Klasse der Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin) gehören und zwei als direkte GLP-1 Agonisten (Liraglutid, Exenatid) wirken.

## Welches Präparat für wen, oder was ist das individuelle Therapieziel?

Vor der Auswahl des für den jeweiligen Patienten besten Medikamentes sollte aber das Therapieziel definiert werden (Tabelle 1). Für einen 45-jährigen Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes ist das therapeutische Ziel ein anderes als für einen 75-Jährigen mit bereits bestehender koronarer Herzkrankheit. Bei einem relativ jungen Patienten ohne weitere Komorbiditäten ist eine intensivierete Diabetestherapie mit einem Ziel-HbA1c von <7% anzustreben, um langfristig mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu verhindern [1, 2].

Je höher das HbA1c vor Therapiemodifikation, desto grösser ist der relative Nutzen einer HbA1c Senkung, auch wenn diese das erwünschte Ziel (HbA1c <7%) nicht erreicht. Das heisst, die Reduktion des mittleren HbA1c von 9,5% auf lediglich 8,0% senkt das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen um ca. 50%, was einen für den Patienten sehr bedeutsamen Gewinn bedeutet [1]. Angesichts dieser Daten sollten Arzt und Patient nicht den Mut verlieren und besonders bei hohem HbA1c jede Reduktion dieses Wertes als Erfolg betrachten. Eine weitere Senkung des mittleren HbA1c auf 7% bringt eine zusätzliche Risikoreduktion von 20–30%. Ein mittlerer HbA1c von weniger als 7% kann das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen noch einmal geringgradig aber signifikant reduzieren, wie in der grossen UKPDS Studie gezeigt wurde [1].

Aber, dieses ambitionierte Ziel ist nur dann sinnvoll wenn keine relevanten Hypoglykämien auftreten und die Lebenserwartung des Patienten sowie allenfalls existierende Komorbiditäten eine so langfristig angelegte Therapiestrategie wie die Vermeidung von mikrovaskulären Spätkomplikationen des Diabetes rechtfertigt. Die



PD Dr. med. Henryk Zulewski  
Basel

Grenzen einer intensivierten Diabetestherapie bei Patienten mit lange bestehendem, schlecht kontrolliertem Diabetes sowie kardiovaskulären Vorerkrankungen wurden in den letzten Jahren in grossen prospektiven Studien aufgezeigt [3, 4]. Hier hat eine forcierte Senkung des HbA1c unter 7% mit Insulin keinen zusätzlichen Nutzen gebracht und in einer Studie (ACCORD-Studie) kam es zu vermehrtem Auftreten schwerer Hypoglykämien und erhöhter Mortalität [4]. Angesichts dieser Daten tritt heute eine stärker individualisierte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in den Vordergrund allgemeiner Empfehlungen [5] (Tab. 1).

## Die alten Antidiabetika

Die ältesten Substanzen zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, die bei uns verwendet werden sind das Metformin sowie die Sulfonylharnstoffe und, bei Versagen dieser Therapie, auch das Insulin. Diese Präparate sind auch in der grossen prospektiven UKPDS Studie untersucht worden und waren in der Wirksamkeit den Blutzucker bzw. langfristig das HbA1c zu senken absolut vergleichbar.

## Metformin

Der Nutzen des Metformins, das seit Jahrzehnten im Gebrauch ist, wurde vielfach belegt und ist allgemein akzeptiert als Präparat der ersten Wahl. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion sowie einer leichten Verbesserung der Glukoseaufnahme in den Muskel. Die limitierenden Faktoren bei der Therapie mit Metformin sind vor allem die gastrointestinalen Nebenwirkungen, die sich durch sehr langsame Aufdosierung (starten mit 500 mg abends) häufig vermeiden lassen, sowie die Gefahr einer Laktatazidose bei Niereninsuffizienz, da Metformin in erster Linie renal eliminiert wird. Bei einer Creatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min sollte dieses Präparat in der Regel nicht mehr eingesetzt werden. Im begründeten Einzelfall, bei Fehlen anderer Komorbiditäten und unter regelmässiger Kontrolle könnte auch eine Metformintherapie bei einer Creatinin-Clearance von 45–60 ml/min gegeben werden. Aufgrund des Wirkungsmechanismus treten relevante Hypoglykämien bei Metformin praktisch nicht auf.

## Sulfonylharnstoffe und Glinide

Bei den Sulfonylharnstoffen gibt es keine grossen Unterschiede bezüglich ihrer Wirksamkeit den Blutzucker zu senken aber durchaus

bedeutsame Unterschiede in ihrem Risiko Hypoglykämien hervorzurufen (Tab. 2). In einer primär in Europa, Asien und Australien durchgeführten Studie mit über 11'000 Patienten (mittleres HbA1c 7,5% bei Einschluss in die Studie) konnte eine kleine aber signifikante Reduktion aller makro- und mikrovaskulären Komplikationen nach 5 Jahren intensiver Therapie mit Gliclazid gezeigt werden [6]. Relevante Hypoglykämien traten relativ selten auf und angesichts der grossen Anzahl von Patienten hat diese Studie auch die allgemeine Sicherheit des Gliclazids als Sulfonylharnstoff unterstrichen. In einer anderen multizentrischen Beobachtungsstudie wurde das Hypoglykämierisiko von Sulfonylharnstoffen unter Fastenbedingungen beim Ramadan untersucht und auch hier zeigte sich, dass unter Glibenclamid und Glimepirid doppelt so viele schwere Hypoglykämien beobachtet wurden wie mit Gliclazid [7]. In einer weiteren prospektiven Vergleichsstudie wurde ein DPP4 Antagonist (Vildagliptin) mit Gliclazid verglichen [8] bei ca. 1000 Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von ca. 8,5% und die Häufigkeit von hypoglykämischen Ereignissen war nach einem Jahr in beiden Gruppen sehr klein; ca. 1 (Vildagliptin) bis 2 mal (Gliclazid) pro 100 Patientenjahre bei einem mittleren HbA1c von ca. 7,6% am Ende der Studie.

Die Glinide sind sehr viel kürzer wirksam (ca. 4 h) als die SU, senken weniger stark das HbA1c und müssen jeweils zu Kohlenhydrate enthaltenden Mahlzeiten eingenommen werden. Sie spielen in der Diabetestherapie eine untergeordnete Rolle, können aber aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (hepatische Inaktivierung, sehr kurze Halbwertszeit) in besonderen Situationen wie einer Niereninsuffizienz eingesetzt werden.

Angesichts der langen Erfahrung und Vorliegen von grossen Endpunkt-Studien, die die Wirkung und Sicherheit von Sulfonylharnstoffen belegen, bleiben diese Medikamente nach Metformin die zweite Wahl für viele Patienten mit Typ 2 Diabetes. Ein praktisches Problem stellen jedoch die jüngsten Veränderungen bei den Richtlinien zum Autofahren dar, bei denen alle Substanzen, die potentiell eine Hypoglykämie auslösen könnten in einen Topf geworfen wurden, verbunden mit der Verpflichtung des Patienten den Blutzucker vor Antritt einer Autofahrt zu kontrollieren ([www.sgedssed.ch/fileadmin/files/dokumente/d\\_Richtlinien\\_Autofahren\\_2011.pdf](http://www.sgedssed.ch/fileadmin/files/dokumente/d_Richtlinien_Autofahren_2011.pdf)).

### Acarbose

Der Alpha-Glucosidase-Inhibitor Acarbose verzögert die Resorption der Kohlenhydrate durch Blockade des entsprechenden Verdauungsenzyms. Die HbA1c senkende Wirkung ist schwächer als mit Metformin oder SU und die Nebenwirkungen wie Flatulenz und Durchfall limitieren den Einsatz dieser Substanz.

### Pioglitazon

Das Pioglitazon ist das einzige in der Schweiz auf dem Markt verbliebene Glitazon, das wegen Nebenwirkungen (erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen, Wasserretention und Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme, Blasenkarzinom) nur noch eingeschränkt für 2 Jahre verwendet werden kann.

### GLP-1 Analoga und Gliptine als neuere Substanzen

Beide Substanzklassen basieren direkt oder indirekt auf einer Verstärkung der Wirkung des glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), das in den L-Zellen des Darmes produziert wird und die Verbindung

Ziel einer Diabetestherapie für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2	
<b>HbA1c</b>	<7.0%
Präprandiale Plasmaglukose	4–8 mmol/l
Anpassung der individuellen Ziele abhängig von <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Diabetesdauer</li> <li>▶ Lebenserwartung</li> <li>▶ Komorbiditäten</li> <li>▶ Bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen oder fortgeschrittene mikrovaskuläre Komplikationen</li> <li>▶ Hypoglykämiegefahr</li> </ul>	
Strengere (z.B. bei Schwangerschaft) oder weniger strenge Ziele können für individuelle Patienten angebracht sein	
Messung von postprandialen Werten (2 h pp) Kann als therapeutisches Ziel sinnvoll sein wenn bei guten präprandialen Werten ein inadäquat hohes HbA1c besteht	<10 mmol/l

Hypoglykämierisiko von Sulfonylharnstoffen			
Substanz	Hypoglykämie-Risiko	Wirkdauer in Stunden	Aktive Metaboliten
Glibenclamid (Daonil®)	++++	18–24	++
Glimepirid (Amaryl®)	+++	>24	+
Gliclazid (Diamicon®)	++	18–24	–

zwischen Nahrungsaufnahme und Hormonsekretion im Pankreas herstellt. Das besondere am GLP-1 ist das sehr günstige Wirkungsspektrum mit Stimulation der Insulinsekretion ohne das Risiko von Hypoglykämien. Die Wirkung von GLP-1 auf die Insulinsekretion ist streng abhängig vom Blutzuckerwert und kann bei tiefem Blutzucker auch mit hohen i.v. verabreichten GLP-1 Dosen nicht gesteigert werden[9]. Ein weiterer günstiger Effekt ist die Hemmung der Glukagonsekretion, sodass insgesamt primär eine Verbesserung der postprandialen Blutzuckerwerte erzielt werden kann. Zudem führt das GLP-1 zu einer Verzögerung der Magenentleerung sowie Reduktion der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, was auf einen zentralnervösen Angriffspunkt hindeutet.

Zu den verfügbaren Präparaten gehören das sogenannte GLP-1 Analogon Exenatid (Byetta®), das subcutan 2 x täglich oder neu 1 x/Woche (Bydureon®) zu applizieren ist, das Liraglutid (1 x/Tag s.c.) und die oral zu verabreichenden Gliptine Vildagliptin (Galvus®), Sitagliptin (Januvia®), Saxagliptin (Onglyza®) und Linagliptin (Trajenta®).

Während das Exenatid und Liraglutid direkt den GLP-1 Rezeptor stimulieren, basiert die Wirkung der sogenannten Gliptine auf der Blockade des Enzyms Di-Peptidyl-Peptidase-4, das für den Abbau des nativen GLP-1 verantwortlich ist (Halbwertszeit <2 min.), weshalb die Gliptine auch DPP4-Antagonisten genannt werden.

### Wirkung von Gliptinen und GLP-1 Analoga auf HbA1c

Die Wirksamkeit der Gliptine und der GLP-1 Analoga ist vergleichbar mit den herkömmlichen oralen Antidiabetika, dem Metformin und den Sulfonylharnstoffen. Die effektive Senkung des HbA1c hängt ab vom Ausgangswert und ist umso grösser je höher

**TAB. 3 Hypoglykämierisiko von Sulfonylharnstoffen**

	Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)	Vildagliptin (Galvus®)	Saxagliptin (Onglyza®)	Linagliptin (Trajenta®)	Exenatid (Byetta®, Bydureon®)	Liraglutid (Victoza®)
<b>Dosis/d</b>	25–100 mg	1–2 x 50 mg	1 x 2,5-5 mg	1 x 5 mg	2 x 5–10 µg sc  1 x 2 mg sc pro Woche	1 x 0,6 bis 1,8 mg sc
<b>Metabolismus/ Ausscheidung</b>	primär renal	primär meta- bolisiert	primär meta- bolisiert über CYP3A4/5	mit Fäces	primär renal	primär meta- bolisiert
<b>Dosisanpassung bei Niereninsuffi- zienz</b>	Ja	Ja	Ja	nein	ab CrCl von <30 ml/min	
<b>Besonderheiten</b>				Mittelstarker Hemmer der CYP3A4		

das initiale HbA1c war. In randomisierten Studien war die mittlere HbA1c Senkung etwas schwächer mit den Gliptinen im Vergleich mit den GLP-1 Analoga (Reduktion des HbA1c um ca. -0,97 mit GLP-1 Analogon versus -0,74 mit Gliptinen) wie in einer Metaanalyse vor kurzem gezeigt wurde [10, 11]. Die in der Schweiz verfügbaren Gliptine unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit das HbA1c zu senken aber sehr wohl in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (Tab. 3).

In der Wirksamkeit das HbA1c zu senken ist keine der Substanzen besser als das Metformin oder die Sulfonylharnstoffe, sie können aber mit diesen bewährten Medikamenten durchaus kombiniert werden. Gliptine können auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen noch einen relevanten HbA1c senkenden Effekt haben [11]. Bei einer derartigen Kombination bieten sich Kombinationspräparate an, in der Regel DPP4-Antagonist kombiniert mit Metformin. Sobald allerdings ein Sulfonylharnstoff zusammen mit einem Gliptin oder einem GLP-1 Analogon gegeben wird, muss auch mit Hypoglykämien als Nebenwirkung gerechnet werden, womit dann ein spezifischer Vorteil dieser neuen Substanzen wegfällt.

**Nebenwirkung von Gliptinen und GLP-1 Analoga**

Die wichtigsten Nebenwirkungen bei den GLP-1 Analoga sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, was in bis zu 45% der Patienten beobachtet wurde und in einem kleinen Teil zum Therapieabbruch führt. Bei dem 1 x/Woche zu applizierenden Bydureon® scheint Übelkeit und Erbrechen weniger stark ausgeprägt zu sein, was in erster Linie mit den tieferen Peak-Konzentration des Exenatids nach Injektion erklärt ist. Bei den Gliptinen ist bisher sehr wenig von relevanten Nebenwirkungen bekannt, aber diese Substanzen sind erst relativ kurz auf dem Markt und müssen daher besonders beobachtet werden. Es häufen sich Berichte über Fälle von Pankreatitis unter diesen neuen Substanzen. Bisher konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, ob es wirklich mehr Pankreatitiden unter Therapie mit Gliptinen oder GLP-1 Analoga gibt [12, 13]. Die Erfahrungen mit den Glitazonen (Rosiglitazon und Pioglitazon) haben uns aber gelehrt, dass durchaus relevante Nebenwirkungen, die auch zum Rückzug eines Medikamentes führen können, noch viele Jahre nach deren Markteinführung beobachtet werden können. Und, sehr grosse, prospektive Studien mit harten Endpunktdaten,

wie sie existieren für die alten Antidiabetika, gibt es für die neuen Präparate noch nicht.

**Gewichtsneutrale Wirkung von Gliptinen und GLP-1 Analoga**

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen, Glitazonen oder Insulin führen diese neuen Substanzen nicht zu einer Gewichtszunahme sondern können im Vergleich mit diesen Medikamenten sogar zu einer leichten Gewichtsabnahme führen. Dieser Vorteil wird auch sehr häufig als Verkaufsargument gebraucht und verdient daher eine nähere Betrachtung. Der

Unterschied im Gewichtsverlauf beträgt ca. 0,5–2,5 kg für die Gliptine (im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen) und 4–5 kg in 12–24 Monaten für das Exenatid (im Vergleich zu Insulin). Welche Bedeutung hat dieser Gewichtsverlust bei gleich gutem HbA1c? Ist dieser Gewichtsverlust relevant für die Entwicklung von Spätkomplikationen, insbesondere makrovaskulären Komplikationen? Der Aspekt des Gewichts wurde in der grossen UKPDS Studie untersucht mit dem Ergebnis, dass es für die Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen keinen Unterschied machte ob die Patienten einen BMI aufwiesen von weniger als 30 kg/m<sup>2</sup> oder mehr als 30 kg/m<sup>2</sup> [14]. Eine Gewichtsreduktion kann natürlich auch günstige Effekte auf den Blutdruck und den Lipidstoffwechsel haben. Doch nicht selten brauchen Patienten mit Typ 2 Diabetes bei Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie, eine spezifische hierauf gerichtete medikamentöse Therapie einschliesslich der Statine, die dann wirksamer sein dürfte als der mögliche Effekt einer moderaten Gewichtsreduktion.

Die persönliche Satisfaktion des Patienten/der Patientin, dass er/sie etwas Gewicht verloren hat mag die Motivation steigern, die Empfehlungen zur gesunden Lebensführung besser zu befolgen und so als Instrument von empowerment genutzt werden, auch wenn wir hier den Boden einer evidence-based-medicine verlassen. Bei besonderen Patienten, mit massivem Übergewicht können mit Hilfe eines GLP-1 Analogon im Einzelfall deutliche Reduktionen des Gewichts von bis zu 15 kg und mehr erreicht werden. Diese vereinzelten, klinischen Erfahrungen sollten aber nicht Grundlage für eine generelle Empfehlung sein bei jedem übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein derartiges Präparat einzusetzen, zumal diese Medikamente pro Tag mehr als doppelt soviel kosten wie die anderen oralen Antidiabetika.

**Individualisierung der medikamentösen Therapie und Rolle der GLP-1 Analoga und Gliptine**

Basierend auf existierende Daten und langjährige Erfahrung bleiben Metformin und Sulfonylharnstoffe (z.B. ein Gliclazid) die Medikamente der ersten Wahl für die medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Sollten diese Substanzen nicht eingesetzt werden können, bieten sich die Gliptine als gute Alternative an. Dieses kann der Fall sein zum Beispiel bei älteren Patienten, die wegen eingeschränk-