

Typ-2-Diabetes

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Mehr als nur HbA_{1c}-Senkung

Typ-2-Diabetes ist eine chronisch progressive Erkrankung, die sowohl mit mikrovaskulären als auch makrovaskulären Komplikationen einhergeht. In den letzten Jahren ist eine neue Generation von Antidiabetika mit neuen Wirkmechanismen auf den Markt gekommen, welche genau dieses Problemfeld adressiert. Dies war Gegenstand eines von AstraZeneca unterstützten Satellitensymposiums am Kongress für Hausarztmedizin (KHM) in Luzern.

Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ein Hauptgrund für Todesfälle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Ein 50-jähriger Mensch mit Diabetes ohne Anzeichen einer vaskulären Krankheit wird 6 Jahre früher als jemand ohne Diabetes sterben, stellte **Dr. med. Beat Schwegler**, Zuger Kantonsspital, einleitend fest. Bei Frauen ist der Anteil an kardiovaskulären Todesfällen unter Diabetikerinnen sogar noch grösser. Die Hazard Ratio für kardiovaskulären Tod beträgt mehr als 2, für die Gesamtmortalität fast 2. Eine intensivierte Therapie hilft Folgeschäden zu reduzieren. So ging eine Senkung des mittleren HbA_{1c} um 1% in der UKPDS-Studie (1) mit einer Senkung der Gesamtmortalität um 14%, der mit Diabetes assoziierten Mortalität um 21% einher. Das Risiko für tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkt wurde um 14%, das Risiko für tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfall um 12% gesenkt. Zudem verrin-

gerte sich das Risiko für eine Herzinsuffizienz um 16%. Mikrovaskuläre Endpunkte wurden sogar um 37% reduziert. Selbst bei Patienten mit hohem HbA_{1c} besteht die Tendenz, zu geringe Dosen von zu wenig wirksamen Medikamenten einzusetzen. Die Therapie wird meistens erst intensiviert, wenn die Medikation keinen Effekt mehr zeigt. Je länger aber der Diabetes unkontrolliert bleibt, desto weniger effektiv sind spätere Therapieinterventionen zur Verminderung von vaskulären Spätkomplikationen, so der Referent. Die ADA/EASD empfehlen deshalb eine Therapieintensivierung, wenn das HbA_{1c}-Ziel nach ca. 3 Monaten nicht erreicht wurde (2). Eine retrospektive Kohortenstudie mit über 80000 Patienten zeigte signifikante Verzögerungen der Therapieintensivierung im Praxisalltag (3). Die Dauer bis zum ersten Einsatz eines zweiten oralen Antidiabetikums betrug 18 Monate, bis zum dritten oralen Antidiabetikum ungefähr sieben Jahre, bei gleichzeitig unzureichend eingestelltem HbA_{1c} (>8%).

Moderne und innovative Diabetes-therapie mit SGLT2-Hemmern

Die erste Massnahme ist immer die Anpassung der Lebensweise, d. h. gesundes Essen, Gewichtskontrolle, erhöhte körperliche Aktivität und Diabetesschulung. Die medikamentöse Monotherapie besteht aus Metformin. Die duale Kombinationstherapie ist mit mehreren Antidiabetika möglich. Eine Expertengruppe empfiehlt neu die SGLT2-Hemmer direkt nach Metformin. Sie stellen einen neuen Therapieansatz durch reduzierte Rückresorption von Glucose und erhöhter Urinausscheidung dar. Dadurch werden täglich etwa 280kcal in Form von Glucose aus dem System eliminiert. SGLT2-Hemmer weisen ein geringes Hypoglykämiepotential auf, sie sind von mittlerer Wirksamkeit zur Senkung von HbA_{1c} und bewirken eine Gewichtsreduktion. Die Gewichtsabnahme mit Dapagliflozin plus Metformin beträgt beinahe 3kg nach 24 Wochen und mehr als 4.5kg nach 2 Jahren (4). Der Gewichtsverlust geht dabei vor allem auf die Abnahme an Fettmasse zurück. Dapagliflozin als Zusatz zu Metformin ergibt im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff als Zusatz eine weitere Senkung von HbA_{1c} um 0.30% nach 208 Wochen. Zudem wurde der arterielle Blutdruck um 3.67mmHg gesenkt. In Zulassungsstudien senkte Dapagliflozin HbA_{1c}-Ausgangswerte von 9 bis 11% um 0.8 bis 1.3%. Die Gewichtsreduktion betrug bei einem Ausgangsgewicht von 94 bis 120kg 2 bis 5kg. Im Vergleich dazu senkte Empagliflozin HbA_{1c} bei einem Ausgangswert von 7.9 bis 8.4% um 0.38 bis 0.74%. Die Gewichtsabnahme betrug mit Empagliflozin bei einem Ausgangsgewicht von 77.1 bis 96.5kg 1.63 bis 2.90kg.

Neben Dapagliflozin stehen mit Empagliflozin und Canagliflozin je zwei weitere SGLT2-Hemmer zur Verfügung.

SGLT2-Hemmer modulieren viele kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutdruck und arterielle Steifheit, sie senken Albuminurie oder die Plasmaspiegel von Insulin, Glucose und Harnsäure und beeinflussen den Fettstoffwechsel günstig (5). SGLT2-Hemmer verursachen sowohl eine Glykosurie als auch eine Natriurese, die sowohl das Ausmass der Hyperglykämie, das Körpergewicht, den Blutdruck als auch die Proteinurie senken. Es ist daher wahrscheinlich, dass sie einen günstigen Einfluss auf Herzinsuffizienz haben. Sie dürften damit eine

	KHK	HI	Hypoglykämie	Anderes
Metformin	⊙(UKPDS)	indiziert	Niedriges Risiko	–
Acarbose	⊙(MERIA, STOP-NIDDM), ACEongoing	Kann verwendet werden	Niedriges Risiko	–
Pioglitazon	⊙(PROactive)	Kontraindiziert > NYHA I	Niedriges Risiko	Flüssigkeitsretention
DPP4-Hemmer	⊙kein KV Schaden	Zunahme HI? Nicht Sitagliptin ⊙	Niedriges Risiko	–
GLP-1 Rezeptor Agonisten	Eintreffende KV Outcome Daten (⊙ ELIXA, ⊙ LEADER)	Kann verwendet werden?	Niedriges Risiko	Herzfrequenz erhöht
SGLT2-Hemmer	⊙EMPA-REG Outcome	Kann/sollte verwendet werden	Niedriges Risiko	LDL-C erhöht, Urogenitalinfektionen
Sulfonylharnstoffe	⊙(UKPDS) ⊙Neutral (DIGAMI2)	(Nicht empfohlen)?	Stark erhöhtes Risiko (KV bezogenes Risiko in ORIGIN)	Verhindert ischämische Präkonditionierung(?)
Insulin	⊙(UKPDS) ⊙ einige unerwünschte Effekte (DIGAMI2)	?, aber neutral mit Insulin glargin	Stark erhöhtes Risiko (niedrig-assoziiertes KV Risiko in ORIGIN)	Potentielle Flüssigkeitsretention

Tab. 1: Antihyperglykämische Medikation

breitere Rolle bei Patienten mit Herzinsuffizienz inne haben (6).

Häufigste unerwünschte Nebenwirkungen sind Urogenitalinfektionen, die bei allen drei zugelassenen SGLT2-Hemmern vorkommen.

Kardiovaskuläre Endpunktstudien

Studien mit kardiovaskulärem Endpunkt wurden mit den DPP4-Inhibitoren Saxagliptin (SAVOR TIMI53, HR 1.0), Alogliptin (EXAMINE, HR 0.96) und Sitagliptin (TECOS, HR 0.98) durchgeführt. Sämtliche DPP4-Hemmer waren im Hinblick auf den kombinierten primären kardiovaskulären Endpunkt nicht inferior zu Placebo. Auch Lixisenatid, ein GLP-1 Rezeptor Agonist, veränderte in der ELIXA-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kürzlich erlittenem akuten Koronarsyndrom die Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen oder anderen schweren Ereignissen nicht.

Im Gegensatz dazu wurde mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin in der Studie EMPA-REG (7) eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität gefunden. Ähnliche Outcome-Studien sind auch mit Canagliflozin und mit Dapagliflozin im Gange. Die endgültigen Resultate werden in den Jahren 2017 bis 2019 erwartet.

Eine Metaanalyse und systematischer Review zu den kardiovaskulären Outcomes mit SGLT2-Hemmern deutet daraufhin, dass diese Medikamente als Klasse das Risiko für MACE (Major Adverse Cardiac Events) senken (8). Eine weitere Metaanalyse mit Dapagliflozin ergab eine bedeutende Reduktion des Risikos für Myokardinfarkt (HR 0.57; KI 95% 0.34–0.95) und eine sehr deutliche Senkung des Risikos für Herzinsuffizienz (HR 0.36; KI 95% 0.16-0.84). In der Studie wurde kein erhöhtes Risiko für MACE im Vergleich zu den Kontrollen in irgendeiner der untersuchten Populationen festgestellt (9). Im Unterschied zur EMPA-REG Studie, einer Sekundärpräventionsstudie, waren in der Studie mit Dapagliflozin ein Drittel der Patienten mit und zwei Drittel ohne kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen. Die HR betrug über alle Risikogruppen 0.77, bei denen mit einer Anamnese für kardiovaskuläre Ereignisse 0.80. Zudem wurde kein erhöhtes Risiko für MACE bei Patienten, die ein Hypoglykämieereignis erlitten im Vergleich zu solchen ohne Hypoglykämie, festgestellt.

In der kürzlich veröffentlichten LEADER Studie (10) wurde eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse auch mit dem GLP-1 Rezeptor Agonisten Liraglutid beobachtet. Die HR für das primäre Outcome (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher

	Dapagliflozin Forxiga®	Canagliflozin Invokana®	Empagliflozin Jardiance®
Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> – Als Monotherapie, falls ungenügende BZ-Einstellung unter Diät und Bewegung – Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin, DPP4-Inhibitoren (mit oder ohne Metformin, SU)) – Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) 	<ul style="list-style-type: none"> – Als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden können – Kombination mit Metformin u/o SU – Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) 	<ul style="list-style-type: none"> – Als Monotherapie bei Patienten, bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht eingesetzt werden kann. – Kombination mit Metformin (alleine oder mit SU) – Mit Insulin (mit oder ohne Metformin u/o SU)
Dosis	5 mg bis 10 mg/d Bei Krea-Cl <60 ml/min: nicht empfohlen	100 mg bis 300 mg/d Bei Krea-Cl <60 ml/min: 100 mg/d Bei Krea-Cl <45 ml/min: nicht empfohlen	10 mg/d Bei Krea-Cl <45 ml/min: nicht empfohlen
NW	dito	Vulvovaginitis/Balantitis HWI Durst, Polyurie (Nykturie) Orthostatische KL-Dysregulation, Senkung BD	dito
Preis	5 mg 2.66 CHF/d 10 mg 2.66 CHF/d	100 mg: 2.53 CHF/d 300 mg 3.44 CHF/d	10 mg: CHF 2.54/d

Tab. 2: Übersicht SGLT2-Hemmer (11)

Schlaganfall) betrug in dieser Studie 0.87 (KI 95% 0.78-0.97).

Vorsichtsmassnahmen beim Einsatz von SGLT2-Hemmern

SGLT2-Hemmer sollten nicht bei Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Vor geplanten operativen Eingriffen sollte die Therapie abgesetzt werden. Ein Absetzen der Therapie ist auch bei verringerter Insulinsekretion (zu wenig Kohlenhydrate, extreme körperliche Anstrengung) und bei reduzierter Glukoneogenese (exzessiver Alkoholkonsum) angezeigt.

Notfallstationen sollten bei der Therapie mit SGLT2-Hemmern auf die Möglichkeit einer euglykämischen diabetischen Ketoazidose hingewiesen werden (12).

Antihyperglykämische Medikation bei T2DM im Zusammenhang mit KHK und Herzinsuffizienz

Eine zusammenfassende Übersicht über die verschiedenen medikamentösen Möglichkeiten zur antidiabetischen Behandlung, die entsprechenden klinischen Outcomes im Hinblick auf ihren Einfluss auf die koronare Herzkrankheit, sowie ihr Einsatz bei Herzinsuffizienz und das Risiko für Hypoglykämien ist in der Tab.1 wiedergegeben.

Übersicht über die verfügbaren SGLT2-Hemmer

Indikation, Dosierung, Nebenwirkungen und die Preise der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin, Canagliflozin und Empagliflozin sind in der Tab. 2 zusammengefasst.

Literatur:

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310:83-88
2. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42
3. Khunti K et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80'000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411-3417
4. Bolinder J et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over two years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 159-69
5. Inzucchi SE et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100
6. Rajasekaran H et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int.* 2016;89:524-526
7. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2015;373:2117-2128
8. Wu JH et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-419
9. Sonesson C et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:37.
10. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes *NEJM* 2016 Jun 13 (Epub ahead of print)
11. Standl E et al. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes *Circ. Res.* 2016;118:1830-1843
12. http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/65_medikamenten-infos/Stellungnahme_Ketoazidose-SGLT2_DEF_15-07-28.pdf; 9.8.2016

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium «T2DM-Therapie heute: mehr als nur HbA_{1c}-Senkung», KHM Luzern, 23.06.2016

Redaktion: Thomas Becker

unterstützt von **AstraZeneca AG**, Grafenauweg 10, 6301 Zug

© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach