

# Behandlung von Typ-2-Diabetikern in der Praxis

## Hoher Stellenwert der SGLT2-Hemmer und GLP-1-Analoga

**Während sich international noch viele Fachgesellschaften vor einer Empfehlung drücken, welches Antidiabetikum für die Kombination mit Metformin gewählt werden sollte, falls dieses bei Typ-2-Diabetes nicht mehr ausreicht, gibt die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) klare Antworten auf diese Frage. Am Prevention Summit in Zürich erläuterte Prof. Roger Lehmann, welchen Stellenwert die neueren Diabetesmedikamente haben.**

### Renate Bonifer

Im Durchschnitt müsse ein 50-jähriger Typ-2-Diabetiker mit sechs Lebensjahren weniger rechnen als ein Gleichaltriger ohne Diabetes, sagte Prof. Roger Lehmann am Prevention Summit in Zürich (1). Einen grossen Anteil am lebensverkürzenden Potenzial des Diabetes haben kardiovaskuläre Schäden, denn «68 Prozent der über 65-Jährigen mit Diabetes sterben an einer kardiovaskulären Ursache», so der Referent. In vielen früheren Studien zeigte sich zwar, dass eine gute Blutzuckereinstellung mit weniger Herzinfarkten und anderen kardiovaskulären Ereignissen verknüpft war, dieser Effekt verhalf den Typ-2-Diabetikern aber letztlich nicht zu einem längeren Leben (2).

## MERKSÄTZE

- ❖ SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind für viele Typ-2-Diabetiker gut geeignet.
- ❖ Die Auswahl des passenden ersten Kombinationspartners für Metformin orientiert sich in der Praxis im Wesentlichen an vier Kriterien: Insulinstatus, Nierenfunktion, kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz.

Als einzige Ausnahme erwähnte Lehmann die 2008 publizierte Steno-2-Studie, in der eine aufwendige, intensive Diabetestherapie mit kardiovaskulär nützlichen Interventionen (inkl. Rauchstopp, Blutdrucksenkung, Lipidkontrolle etc.) bessere Resultate lieferte als die damals konventionelle Therapie für Typ-2-Diabetiker (3).

Vor zwei Jahren belegte die EMPAREG-Studie für den SGLT2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance®) erstmals sowohl einen kardiovaskulären Nutzen als auch die potenziell lebensverlängernde Wirkung eines Antidiabetikums (4). Mit Empagliflozin starben im Studienzeitraum von median rund 3 Jahren 5,7 Prozent der Probanden, mit Placebo waren es 8,3 Prozent. Das absolute Risiko, in diesen 3 Jahren zu versterben, sank mit dem Medikament um 2,6 Prozent (relatives Risiko [RR]: -32%). Auch die renalen Parameter waren mit Empagliflozin besser als ohne (5).

Für den SGLT2-Hemmer Canagliflozin (Invokana®) wurde kürzlich eine ähnliche Studie publiziert (6), wobei für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Effekt, sondern nur ein positiver Trend nachweisbar war. Die renalen Parameter waren auch hier statistisch signifikant besser mit dem SGLT2-Hemmer als mit Placebo. Auch für den GLP-1-Rezeptor-Agonis-

ten (GLP-1-RA) Liraglutid belegt eine Studie den statistisch signifikanten Nutzen im Sinne einer lebensverlängernden Wirkung (7). Nach median rund 4 Jahren waren mit Liraglutid 1,4 Prozent weniger Patienten verstorben als mit Placebo (8,2% vs. 9,6%; RR: -15%).

### Auswahlkriterien für die Praxis

Roger Lehmann erinnerte zunächst daran, dass GLP-1-RA und DPP4-Hemmer letztlich den gleichen Wirkmechanismus haben; beide erhöhen die Insulinausschüttung und reduzieren die Glukagonsekretion: «Es ergibt also keinen Sinn, sie zu kombinieren.» SGLT2-Hemmer haben einen anderen Wirkmechanismus und setzen die Glukoserückgewinnung in der Niere teilweise ausser Kraft. Dadurch werden etwa 70 Gramm Glukose pro Tag über den Urin ausgeschieden, bei sehr hohen Blutzuckerspiegeln auch mehr.

Als erster Schritt muss der individuelle Zielwert für den HbA<sub>1c</sub>-Wert gewählt werden; die SGED empfiehlt einen Zielwertkorridor zwischen 6 und 8. Tipps für das Ermitteln des individuellen Zielwerts finden sich auf der Homepage der Schweizerischen Gesellschaft für Diabetologie und Endokrinologie ([www.sgedssed.ch](http://www.sgedssed.ch); Rubrik: Empfehlungen für Allgemein-Internisten [8]). Für die Auswahl des individuell richtigen Antidiabetikums sind auch die Präferenzen des Patienten wichtig: keine Hypoglykämien, keine Gewichtszunahme, Tabletten anstelle einer Injektion (und wenn schon, dann lieber nur wöchentlich als täglich) sowie möglichst wenige Tabletten pro Tag. Insuline, Sulfonylharnstoffe und Glinide erhöhen das Risiko für Hypoglykämien, während das bei SGLT2-Hemmer, GLP-1-RA und DPP-4-Hemmern sowie bei Alpha-Glukosidase-Hemmern und Glitazonen kein Problem ist. Gli-

Tabelle:

**Erster Kombinationspartner zu Metformin**

Kriterium	erster Kombipartner zu Metformin	bevorzugt*
Insulinmangel	lang wirksames Basisinsulin	Insulin degludec, Insulin glargin
Nierenfunktion	eGFR < 30 ml/min: DPP-4-Hemmer eGFR < 60 ml/min und > 30 ml/min: SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA	Sitagliptin  Empagliflozin oder Liraglutid
kardiovaskuläre Erkrankung	SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA	Empagliflozin oder Liraglutid
Herzinsuffizienz	SGLT2-Hemmer	Empagliflozin

\* Diese Substanzen sind gemäss den Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Diabetologie und Endokrinologie in der jeweiligen Medikamentengruppe in Bezug auf die aktuell bessere Datenlage bezüglich kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Endpunkte zu bevorzugen. Empfehlungen der SGED/SSD: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Version 30. März 2017. <http://sgedssed.ch>, Download vom 25. Juli 2017

nide, Alpha-Glukosidase-Hemmer und Glitazone werden in der Schweiz nur selten eingesetzt; sie haben einen Marktanteil von weniger als 5 Prozent, wie Roger Lehmann berichtete. Für die Praxis empfehlen die Schweizer Diabetologen, sich auf Metformin und DPP4-Hemmer (wegen des nicht vorhandenen Hypoglykämierisikos) sowie die SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA (wegen des kardiovaskulären Nutzens) zu konzentrieren und die individuelle Auswahl anhand von vier Fragen zu treffen.

**Frage 1: Insulinmangel?**

Mindestens 25 Prozent aller Patienten brauchten Insulin, sagte Lehmann. Der Insulinmangel äussert sich als symptomatische Hyperglykämie mit metabolischer Dekompensation (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Volumen-depletion). Lehmann empfahl als Basalinsulin das Insulin degludec (Tresiba®), weil damit in der im Juni 2017 publizierten DEVOTE-Studie (9) im Vergleich mit Insulin glargin U100 (Lantus®) schwere Hypoglykämien seltener auftraten (4,9% vs. 6,6%). Reicht das Insulin nicht aus, könne man dazu ein Mischinsulin geben oder das Kombinationsprodukt Insulin degludec mit Liraglutid (Xultophy®).

**Frage 2: Nierenfunktion?**

Man dürfe dieses Problem nicht unterschätzen, gab Lehmann zu bedenken, denn zirka ein Viertel aller Typ-2-Diabetiker habe eine eGFR < 60 ml/min. Die Auswahl der Antidiabetika gemäss reduzierter Nierenfunktion unterteilte er in drei Gruppen:

- ❖ *eGFR < 60 ml/min und > 45 ml/min* Betrifft rund 14 Prozent aller Patienten: Metformin, früh kombinieren mit SGLT2-Hemmer oder mit GLP-1-RA (beide nephroprotektiv); falls nötig zusätzlich DPP-4-Hemmer (Sitagliptin [Januvia®, Xelevia®]) zum SGLT2-Hemmer oder Basalinsulin zum GLP-1-RA kombinieren.

- ❖ *eGFR < 45 ml/min und > 30 ml/min* Betrifft rund 6 Prozent aller Patienten: halbe Dosis Metformin, früh kombinieren mit SGLT2-Hemmer oder mit GLP-1-RA; falls nötig zusätzlich DPP-4-Hemmer zum SGLT2-Hemmer oder Basalinsulin zum GLP-1-RA kombinieren.

- ❖ *eGFR < 30 ml/min* Betrifft etwa 2 bis 3 Prozent aller Patienten: DPP-4-Hemmer, gegebenenfalls plus Basalinsulin.

**Frage 3: Kardiovaskulärer Status?**

Die meisten Typ-2-Diabetiker hätten eine kardiovaskuläre Erkrankung, aber viele davon ahnten noch nichts davon, sagte Lehmann. Er bezifferte den Anteil der symptomatischen Patienten auf zirka 20 bis 25 Prozent; wahrscheinlich habe aber die Hälfte aller Patienten bereits eine (noch) asymptotische kardiovaskuläre Erkrankung.

Für all diese Patienten empfahl er eine frühe Kombination von Metformin plus SGLT2-Hemmer, und zwar vorzugsweise Empagliflozin (Jardiance®), weil für diese Substanz die besten Daten vorliegen, oder – falls der BMI über 28 liegt – Metformin plus GLP-1-RA, und hier, wiederum wegen der vorhandenen Daten, das Liraglutid (Victoza®).

Auch für Typ-2-Diabetiker ohne kardiovaskuläre Erkrankung empfahl Lehmann diese Kombinationsoptionen, obwohl man ihnen wegen der fehlenden kardiovaskulären Erkrankung auch DPP4-Hemmer geben könnte.

**Frage 4: Herzinsuffizienz?**

Die Frage nach einer bestehenden Herzinsuffizienz beziehungsweise einem hohen Risiko dafür betrifft nicht wenige Typ-2-Diabetiker. Zirka 10 Prozent aller Patienten haben Symptome einer Herzinsuffizienz, und zirka 25 Prozent der älteren Typ-2-Diabetiker könnten asymptotische Herzinsuffizienzpatienten sein, wie Lehmann vermutete. So zeigte sich in einer Echokardiografiestudie in den Niederlanden, dass bei über 60-jährigen Patienten zwar nur 5 Prozent eine reduzierte Auswurfleistung aufwiesen, ein weitaus grösserer Teil jedoch eine diastolische Dysfunktion (erhaltene Auswurfleistung bei reduzierter Füllung wegen mangelnder Ventrikel-Compliance) – das sei typisch für Diabetiker, sagte der Referent. In dieser Situation seien eindeutig die SGLT2-Hemmer zu empfehlen, die von Kardiologen bereits auch als «smart diuretics» bezeichnet würden. ❖

**Renate Bonifer**

Referat von Prof. Roger Lehmann: «Diabetes Typ 2: Bedeutung der SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga für den Praxisalltag», am Prevention Summit, 15. Juni 2017 in Zürich.

Literatur unter [www.arsmedici.ch](http://www.arsmedici.ch)

## Literatur:

1. Seshasai RK et al.: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 829–841.
2. Turnbull FM et al.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288–2298.
3. Gæede P et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
4. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
5. Wanner C et al.: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334.
6. Neal B et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; published online June 12, 2017.
7. Marso SP et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
8. [http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6\\_empfehlungen\\_fachpersonen/63\\_praxis-empfehlungen/Therapie\\_Typ2\\_Diabetes\\_2013.pdf](http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/63_praxis-empfehlungen/Therapie_Typ2_Diabetes_2013.pdf)
9. Marso SP et al.: Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; published online June 12, 2017.