

# Therapieoptionen bei Diabetes mellitus Typ 2 – ein Update

OÄ Dr. Silke Böcskör

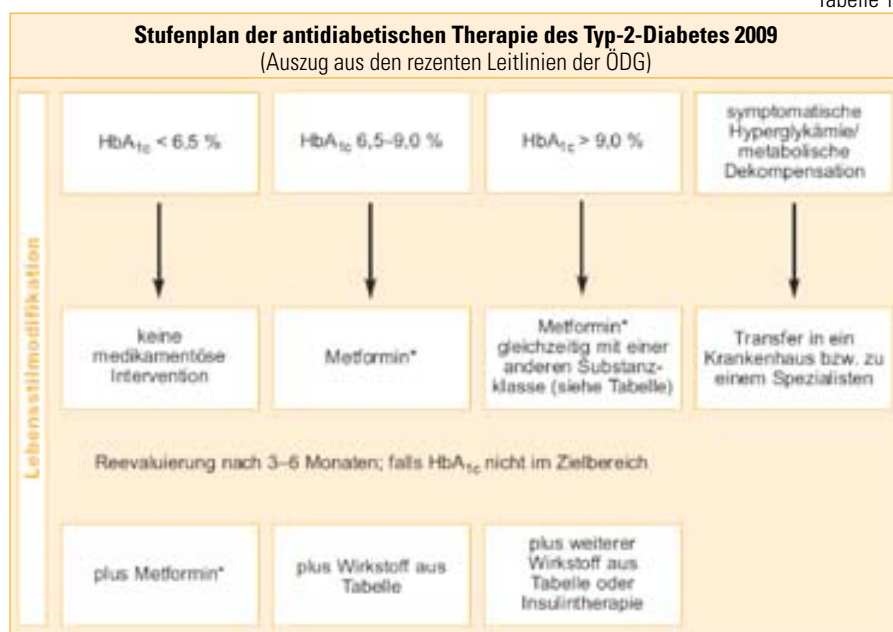
Im folgenden Artikel möchte ich einen Überblick der derzeit verfügbaren oralen antidiabetischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 geben.

In den 50er-Jahren kamen die ersten oralen Antidiabetika mit Biguaniden und Sulfonylharnstoffen auf den Markt, in den folgenden Jahrzehnten wurden die Sulfonylharnstoffe zwar laufend ergänzt, die Entwicklung neuer Substanzklassen benötigte jedoch mehr als 40 Jahre. Ende der 90er wurden die Glinide und Glitazone eingeführt, das neue Jahrtausend brachte die DPP-4-Hemmer und die GLP-1-Analoga. Diese neuen Substanzklassen brachten Hoffnung auf eine Verbesserung der Diabetestherapie.

Vereinfacht gesagt liegen dem T2DM pathogenetisch eine Betazell dysfunction und die Insulinresistenz zu Grunde. Dies führt zu einer verminderten Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen und zu einer verminderten Hemmung der Gluconeogenese. Beide Mechanismen haben eine Erhöhung der Blutzuckerspiegel zur Folge. Die Betazellen können auf einen prandialen Glucoseschub weder schnell noch adäquat Insulin freisetzen, sodass es zu einem pathologischen Anstieg der postprandialen Blutzuckerwerte kommt. Im Lauf der Zeit nimmt die Funktion und Zahl der Betazellen weiter ab, wodurch sich allmählich ein absoluter Insulinmangel entwickelt.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte immer zuerst eine Modifikation des sogenannten Lebensstils, die eine intensive Schulung, Verhaltenstherapie, Ernährungs- und Bewegungstherapie beinhaltet, angeraten werden, und zwar

Tabelle 1



unabhängig vom HbA1c! Bei einem HbA1c < 6,5% ist laut Leitlinien zunächst keine zusätzliche medikamentöse Therapie erforderlich. Bei HbA1c-Werten zwischen 6,5%-9,0% wird zusätzlich Metformin als Monotherapie empfohlen. Bei HbA1c-Werten >9% ist eine initiale Kombinationstherapie erforderlich, wobei zu Metformin, im Gegensatz zu früheren Empfehlungen, eine Substanz aus jeder Klasse kombiniert werden kann (Tabelle 1).

Eine Reevaluierung des HbA1c sollte alle drei Monate erfolgen. Sind die Werte nicht im Zielbereich, kann eine orale Tripeltherapie oder eine Insulintherapie (basal, prandial, konventionell) eingeleitet werden. Wie schon erwähnt können Gliptine und GLP-1 Analoga zu verschie-

denen Phasen begonnen werden. Als Ziel für die antihyperglykämische Therapie ist ein HbA1c-Wert unter 6,5% anzustreben, wobei das eher für neu manifestierte Patienten gilt. Höchste Vorsicht ist aber bei einer zu strikten Einstellung geboten. Hypoklykämien sind unbedingt zu vermeiden! Bei langjähriger Erkrankungsdauer ist wahrscheinlich ein Therapieziel von unter 7,0% ausreichend.

Der Zielwert für die Nüchternblutglukose beträgt unter 110 mg/dl und die postprandiale Blutglukose (2h-Wert) in der Selbstmessung nicht höher als 135 mg/dl.

Wesentlich in der Therapie ist des Weiteren die Optimierung des Blutdrucks und der Lipide, Nikotin sollte beendet,

und körperliche Aktivität 30-60 Minuten drei- bis siebenmal /Woche begonnen werden!

Ziel ist es, immer ein Therapiekonzept gemeinsam mit dem Patienten zu etablieren, ihm eine gute Lebensqualität zu geben und Gewichtszunahme, schwere Hypoglykämien und die diabetesassoziierten Folgeerkrankungen zu vermeiden. V.a. die diabetische Nephropathie macht in vielen Fällen eine Adaptation des therapeutischen Regimes erforderlich (Tabelle 2).

## Therapieoptionen

### Biguanide (Metformin)

Unter Beachtung der Risiken und Nebenwirkungen hat sich Metformin als das orale Basistherapeutikum bei Typ-2-Diabetes durchgesetzt.

Wirkmechanismus ist die Verminderung der Insulinresistenz an Leber und Muskulatur, während die Betazellsekretion nicht gesteigert wird. Es kommt zur Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion und zu vermehrter Glukoseaufnahme im Muskel. Auf Grund des Wirkmechanismus besteht unter der Monotherapie kein gesteigertes Hypoglykämierisiko, und im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen und vor allem den Glitazonen kommt es zu keiner Gewichtszunahme. Metformin kann beim T2D mit allen anderen oralen Antidiabetika und auch Insulin kombiniert werden. Eine seltene Nebenwirkung ist die Laktatazidose, wobei diese insbesondere bei Patienten mit einer hohen Komorbidität auftritt. Eine Kontraindikation besteht bei einer GFR < 60ml/min sowie bei schweren Lebererkrankungen, Alkoholabhängigkeit, höhergradiger Herzinsuffizienz oder respiratorischer Insuffizienz, die zu hypoxischen Zuständen führen können, konsumierenden Erkrankungen mit Mangelernährung, Schwangerschaft und Stillzeit. Perioperativ sollte es erst wieder bei Kreislaufstabilität gegeben werden.

Zur Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhoe, Flatulenz, Inappetenz, Nausea) empfiehlt es sich, die Metformindosis langsam zu steigern, die maximal effektive Dosis beträgt 2000mg/Tag. Manchmal kann auch ein Wechsel auf ein anderes Metforminpräparat sinnvoll sein.

### Alpha-Glukosidase-Hemmer

Wirkmechanismus ist eine Hemmung der Spaltung von Di- und Oligosacchariden in Monosaccharide. Der postprandiale Blutzuckeranstieg und die Menge des aufgenommenen Zuckers werden dadurch reduziert. Es zeigt sich auch ein günstiger Effekt auf die Lipide mit einer Erhöhung des HDL-Cholesterins und einer Senkung des LDL-Cholesterins.

Acarbose/Miglitol kann zu jeder Therapie kombiniert werden, häufige Therapieuntreue entsteht durch ausgeprägte gastrointestinale Nebenwirkungen (Flatulenz, Diarrhoe). Bei chronischer Niereninsuffizienz GFR < 30 ml/min darf Acarbose nicht mehr gegeben werden, ebenso bei Lebersynthesstörungen, Darmerkrankungen und konsumierenden Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

Die üblichen Dosierungen liegen für die Arcabose bei 3x50-100mg/Tag (max.3x200mg/Tag) und für Miglitol 3x50-100mg/Tag.

### Glitazone

Wirkmechanismus ist nach Bindung an nukleäre PPAR-Gammarezeptoren die Verminderung der peripheren und zentralen Insulinresistenz an Skelettmuskulatur, Fettgewebe und der Leber. Es kommt zu einer Senkung der Nüchtern- wie auch der postprandialen Blutzuckerwerte.

Rosiglitazon wurde auf Grund einer möglichen Risikoerhöhung für Myocardinfarkte vom Markt genommen, für Pioglitazon gibt es in einer Studie Hinweise auf positive Effekte auf das kardiovaskuläre Outcome, auf die Verzögerung der Diabetesmanifestation und auf die Stabilisierung der Stoffwechseleinstellung bei neu diagnostiziertem T2-Diabetes.

Als Nebenwirkung kann Gewichtszunahme, verstärkte Ödemneigung mit Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz auftreten. Kontraindikationen sind neben Schwangerschaft und Stillzeit, Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen, wobei unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und regelmäßiger klinischer Kontrolle bei normalem pro-BNP die Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz erwogen werden kann. Bei Patienten mit NASH können auch Verbesserungen der Leberwerte verzeichnet werden.

Zusätzlich besteht eine erhöhte Rate an peripheren (nicht osteoporosetypischen) Frakturen v.a. bei postmenopausalen Frauen. Pioglitazon kann unabhängig von der Nierenfunktion eingesetzt werden. Die Dosierung beträgt 15-45mg 1x täglich.

### Sulfonylharnstoffe

Voraussetzung für einen Therapieeffekt der Sulfonylharnstoffe ist eine funktionierende Betazelle. Sulfonylharnstoffe stimulieren dosisabhängig die Sekretion von Insulin durch die Betazellen, es kommt primär zu einer Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte, die Nüchtern-Blutzuckerwerte werden typischerweise weniger beeinflusst. Sie haben ihre Wirkung unabhängig vom aktuellen Blutglukoselevel, mögliche Nebenwirkungen sind Hypoglykämien sowie Gewichtszunahme. Auf Grund des betazyotropen Effekts kommt es rascher als mit anderen OADs zu einem Wirkversagen. SH können mit allen anderen OADs kombiniert werden, wobei die gleichzeitige Gabe mit Gliniden auf Grund der ähnlichen Wirkungsweise nicht indiziert ist. Eine Kombination mit Insulin, v.a. mit einem Bedtime-Insulin, ist möglich.

Meist kann mit der Hälfte der Maximaldosis ca. 80% des möglichen Therapieeffektes erzielt werden, daher lohnt sich ein maximales Ausdosieren nur selten. SH sollten ab einer GFR<30ml/min nicht mehr gegeben werden, Gliquidon kann ohne Dosisanpassung gegeben werden.

Auch bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion besteht eine erhöhte Hypoglykämiegefahr durch Kumulation, da alle SH hepatisch metabolisiert werden. Weitere KI sind Schwangerschaft und Stillzeit.

Gliclazid zeigt sich im klinischen Alltag, betreffend Auslösen schwerer Hypoglykämien, als relativ sicher, gefolgt von Glimepirid.

### Glinide

Der Wirkmechanismus ist wie bei den SH die dosisabhängige Freisetzung von Insulin aus den Betazellen des Pankreas. Der Wirkeintritt ist jedoch schneller und die Wirkdauer deutlich kürzer, sodass sie direkt vor den Mahlzeiten eingenommen werden. Ihr Vorteil liegt in der größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsauf-

Tabelle 2

nahme, denn bei Wegfall einer Mahlzeit kann auch die entsprechende Dosis des Medikaments ausgelassen werden (no meal-no pill). Daher ist auch die Hypoglykämiegefahr eher geringer als bei den SH. Glinide können mit allen OADs (ausser SH) und einem Bedtime-Insulin kombiniert werden.

In Österreich erhältlich ist Repaglinid (Tageshöchstdosis max.3x4mg), dieses wird hepatisch metabolisiert, bei Niereninsuffizienz soll die Dosis ab einer GFR <30ml/min reduziert werden. Weitere KI sind Schwangerschaft und Stillzeit.

**DPP-4-Inhibitoren/Gliptine**

Beim T2DM geschieht die initiale prandiale Insulinausschüttung verzögert, was erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte zur Folge hat. Mitverantwortlich für die rasche Insulinausschüttung sind die Inkretine, die die Betazellen aktivieren und die Insulinausschüttung fördern, andererseits auch auf die Alphazellen wirken und die Glukagonausschüttung hemmen. Die Inkretine werden rasch durch die Dipeptidylpeptidase-4 enzymatisch abgebaut und inaktiviert. Das wichtigste Inkretin aus therapeutischer Sicht ist das GLP-1, welches durch den verzögerten Abbau durch die DPP-4 Hemmer vermehrt zur Verfügung steht. Die Wirkung der DPP-4-Hemmer besteht daher in einer Steigerung der physiologischen Insulinsekretion sowie einer Hemmung der Glukagonsekretion sowie einer verzögerten Magenentleerung.

Bei normoglykämischer Stoffwechsellage wird kein zusätzliches Insulin freigesetzt, daher besitzen Gliptine kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Sie verbessern sowohl die Nüchtern- wie auch die postprandialen Blutzuckerwerte, ein weiterer großer Vorteil ist die Gewichtsneutralität.

Zurzeit sind Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, weitere Präparate befinden sich in der Pipeline. Sie werden in Kombinationstherapie, vor allem in Kombination mit Metformin gegeben, sind aber auch bei Metforminunverträglichkeit in Kombination mit Sulfonylharnstoffen wirkungsverstärkend. Sitagliptin ist auch in der Kombiantionstherapie mit Insulin zugelassen.

DPP-IV-Hemmer können bis zu einer GFR von 50ml/min uneingeschränkt gegeben werden, bei eingeschränkter

Klasse	HbA <sub>1c</sub>	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin*	↓↓	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	GI-Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)				
Alpha-Glukosidase-Inhibitoren	↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI-Nebenwirkungen
DPP-4-Hemmer	↓ bis ↓↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
Inkretinmimetika	↓↓	nein	Gewichtsreduktion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
Insulin	↓↓↓	ja	keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
<b>Insulinsekretagog:</b>				
• Sulfonylharnstoffe	↓↓	ja	Gliclazil & Glimepirid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	mögliche Gewichtszunahme
• Glinide	↓ bis ↓↓	ja	verbesserte postprandiale Reduktion, BZ-Kontrolle	3 x tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Thiazolidindione	↓↓	nein	mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse (Pioglitazon)	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen
↓ = 1,0% HbA <sub>1c</sub> -Senkung    ↓↓ = 1,0-2,0% HbA <sub>1c</sub> -Senkung    ↓↓↓ = 2,0% HbA <sub>1c</sub> -Senkung <small>* bei SH = 22 kg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Übergewicht; Wirkstoff einer anderen Substanzklasse aus Tabelle; Reevaluation alle 3 Monate; falls HbA<sub>1c</sub> nicht im Zielbereich, über weiteren Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie</small>				

Lebersyntheseleistung sollten sie nicht angewandt werden. Das generelle Nebenwirkungsprofil erscheint günstig, Berichte über eine erhöhte Rate an Pankreatitisfällen konnten bisher für Sitagliptin und Vildagliptin nicht bestätigt werden, allergische Reaktionen kamen in Einzelfällen vor.

**GLP-1-Rezeptoragonisten**

Seit etwa 2007 in Österreich verfügbar, konnten sich die GLP-1-Mimetika leider auf Grund der restriktiven Refundierungssituation noch nicht etablieren. Die derzeit zugelassenen Medikamente dieser Klasse sind Exenatide und Liraglutid. Exenatide muß zweimal täglich subkutan verabreicht werden, Liraglutid nur einmal täglich. Länger wirksame Darreichungsformen mit nur einmal wöchentlicher Gabe sind in klinischer Erprobung.

GLP-1 Mimetika wären durchaus Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer und massiver Insulinresistenz wegen Adipositas; sie können das HbA1c rasch ohne Hypoglykämiegefahr absenken und führen in den meisten Fällen zu kontinuierlicher Gewichtsreduktion. Sie werden als Kombinationstherapie mit Metformin gegeben, Exenatide ist auch für die Kombination mit Metformin und Pioglitazon zugelassen. Liraglutid erscheint besser verträglich und tendenziell stärker wirksam. Für Exenatide sollte bis zu einer Kreatinin-

Clearance von 50 ml/min eine Dosisreduktion erfolgen. Unter 30 ml/min wird der Einsatz nicht empfohlen.

Zusammenfassend sind zu den bereits etablierten Wirkstoffen zahlreiche moderne Medikamente hinzugekommen, die in Hinblick auf das günstige Nebenwirkungsprofil, der Sicherheit vor schweren Hypoglykämien, der Gewichtsneutralität und der wenigen Kontraindikationen als günstig erscheinen. Überraschungen im positiven als auch im negativen Sinn können natürlich noch auftreten. Eine optimale antidiabetische Therapie mit Vorteilen in jeder Hinsicht, ohne Kontraindikationen und Nebenwirkung, gibt es bereits: das ist körperliche Aktivität in Kombination mit ausgewogener, gesunder und nicht übermäßiger Ernährung.

*OÄ Dr. Silke Böcskör  
 Herz-Jesu Krankenhaus  
 Baumgasse 20A  
 1030 Wien  
 Tel.: +43 1 712 2684 -0  
 Fax: +43 1 712 2684 -8650  
 silke.boeskoer@kh-herzjesu.az*