

Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga

Hannele Yki-Järvinen

Dieser Beitrag ist ein Nachdruck aus der Online-Version der «EbM-Guidelines – Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis». <https://www.ebm-guidelines.ch>

Wichtiges in Kürze

Orale Antidiabetika stellen nur einen Aspekt der medikamentösen Therapie von Typ-2-Diabetes dar (Einstellung des Blutzuckerspiegels, Beeinflussung der Blutfettwerte, des Blutdrucks und der Blutgerinnung).

Die orale Medikation sollte früh begonnen werden. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, wird eine medikamentöse Behandlung empfohlen, wenn der HbA_{1c}-Wert trotz nicht medikamentöser Massnahmen über 48–53 mmol/mol (6,5–7,0%) liegt.

Kann mit einem Medikament alleine keine Senkung des HbA_{1c}-Werts unter 53 mmol/mol (7,0%) erzielt werden, ist zusätzlich ein anderes Antidiabetikum zu verabreichen, ausser es bestehen Kontraindikationen.

Eine Behandlung mit Insulin muss spätestens dann eingeleitet werden, wenn der HbA_{1c} trotz Medikation mit oralen Antidiabetika oder mit einem injizierbaren GLP-1-Analogen über 7,0% (53 mmol/mol) bleibt. Ein GLP-1-Analogen kann auch mit einer Basalinsulinbehandlung kombiniert werden.

Die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 empfiehlt, den HbA_{1c}-Zielwert (in der Regel im Korridor zwischen 48 und 58 mmol/mol ([6,5–7,5%]) von folgenden Faktoren abhängig zu machen: Patientenpräferenz nach Aufklärung; Alter und Komorbidität; Abwägung zwischen Nutzen (Vermeidung diabetischer Spätschäden) und Schaden (Hypoglykämierisiko, Gewichtszunahme) der Substanzen.

Metformin

Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, ist Metformin das Medikament der ersten Wahl. Es kann auch mit allen anderen Antidiabetika kombiniert werden. Bei einer Langzeitanwendung senkt es die kardiovaskuläre Morbidität. Metformin senkt den Blutzuckerspiegel durch eine Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion. Metformin führt nicht zu einer Hypoglykämie.

Um eine Wirkung zu erzielen, muss die Dosierung entsprechend hoch sein (bis zu 2–2,5 g/Tag). Man gibt anfangs z.B. 500 mg/Tag und steigert dann die Wochendosis um 500 mg/Woche bis zu einer maximalen Dosierung von 2–2,5 g tgl.

Die unangenehmsten Nebenwirkungen von Metformin sind abdominale Beschwerden, die bei etwa 10% der Patienten zu einem Abbruch der Behandlung führen. Diese unerwünschten Wirkungen können durch einschleichende Dosierung abgemildert werden.

Um das Risiko einer Laktatazidose zu minimieren, darf Metformin bei folgenden Patienten nicht verabreicht werden:

- bei eingeschränkter Leberfunktion;
- bei Niereninsuffizienz: Plasma-Kreatinin-Konzentration höher als 150 µmol/l (1,7 mg/dl) oder eGFR <45 ml/min (eine anhaltende Proteinurie macht weiterführende Untersuchungen erforderlich);
- bei Alkoholmissbrauch;
- bei manifester Herzinsuffizienz oder sonstigen Leiden, die zu einer verminderten Gewebeoxygenierung führen.

Fortgeschrittenes Alter ist keine Kontraindikation, doch sollten vor Beginn und während der Behandlung die Kreatininwerte im Normbereich liegen.

Bei schweren Infektionen, elektiven operativen Eingriffen und Traumata muss die Metforminbehandlung unterbrochen werden. Vor der Verabreichung von intravenösen Kontrastmitteln ist sicherzustellen, dass die Nierenfunktion normal ist.

Stimulation der Insulinausschüttung

Sulfonylharnstoffe

Die Sulfonylharnstoffe senken den Blutzuckerspiegel durch eine Stimulierung der Insulinausschüttung; bei langer Anwendung hemmen sie (wahrscheinlich: eingeschränkte Studien-evidenz!) mikrovaskuläre, wahrscheinlich aber nicht makrovaskuläre Veränderungen.

Die Initialdosis kann niedrig gewählt, sollte jedoch rasch bis zur Maximaldosis bzw. bis zum Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts gesteigert werden (tägliche Dosis Glimperid 6 mg, Glibenclamid 10–15 mg, Glipizid 40 mg. Bei diesen Dosierungen ist eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 1,5–2,0% zu erwarten). Liegt der HbA_{1c}-Wert über 86 mmol/mol (10%), ist mit einer

oralen Monotherapie keine zufriedenstellende Blutzuckereinstellung mehr zu erreichen.

Unerwünschte Wirkungen treten kaum auf. Es kann jedoch zu einer protrahierten Hypoglykämie kommen, vor allem bei älteren Patienten. Glimperid wird normalerweise 1-mal pro Tag gegeben, Glibenclamid 2-mal tgl. und Glipizid 3-mal tgl. Glipizid hat eine kürzere Wirkungsdauer als Glibenclamid. Wenn Hypoglykämien auftreten, sollten die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimperid) abgesetzt werden.

Während einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen nimmt das Körpergewicht parallel zur Korrektur der Blutzuckerwerte zu, da es zu einer Abnahme der Glukosurie kommt (etwa 1,5 kg/1% HbA_{1c}-Reduktion).

Schwere Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation für die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen.

Wechselwirkungen mit vielen Medikamenten sind möglich.

Andere Substanzen, welche die Insulinausschüttung stimulieren

Nateglinid und Repaglinid sind kurz wirkende Phenylalaninderivate, die die Insulinsekretion steigern und die vor den Mahlzeiten eingenommen werden sollten. Ihre Wirkung auf die diabetesinduzierten vaskulären Veränderungen wurde bisher nicht untersucht.

Es gibt keine Studienevidenz für einen Vorteil dieser Wirkstoffe im Vergleich zu den älteren Sulfonylharnstoffen.

Eine mit Glibenclamid (10 mg) vergleichbare Wirkung kann mit Nateglinid 3 × 120 mg oder Repaglinid 3 × 4 mg (DACH: maximale Tagesdosis 16 mg) erzielt werden.

DPP-4 Hemmer (Gliptine) und GLP-1-Analoga

Gliptine

Zu den Gliptinen zählen *Sitagliptin*, *Vildagliptin*, *Saxagliptin*, *Linagliptin* und *Alogliptin*. Diese Wirkstoffe hemmen den Abbau des GLP-1 («glucagon-like-peptide»)-Hormons, das die Insulinausschüttung stimuliert und die Glukagonproduktion hemmt. GLP-1 wird von den L-Zellen des Dünndarms sezerniert, wenn der Blutzuckerspiegel steigt. Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen verursachen

DPP-4-Hemmer im Rahmen einer Monotherapie keine Hypoglykämie und ihr Effekt auf das Körpergewicht ist neutral. Ihr Nachteil ist allerdings ein begrenzter Effekt auf die Hyperglykämie (etwa 0,6% HbA_{1c}-Reduktion bei einem Ausgangswert von 8,0% [64 mmol/mol]).

Kombination mit allen anderen Antidiabetika möglich. Bei einer Behandlung mit Linagliptin ist bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Gliptinen wurden bislang keine relevanten unerwünschten Wirkungen beschrieben.

In den bisher vorliegenden Endpunktstudien mit Gliptinen konnte kein Nutzen im Hinblick auf mikro- oder makrovaskuläre Folgeschäden des Diabetes mellitus nachgewiesen werden.

GLP-1-Analoga

Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid und Dulaglutid sind GLP-1-Analoga, die subkutan verabreicht werden, je nach Substanz 1- oder 2-mal täglich oder 1-mal wöchentlich.

Der Wirkmechanismus ist dem der Gliptine ähnlich, nur wird mit der Injektionslösung eine bessere Verstärkung der GLP-1-Wirkung erzielt. Dadurch kommt es zu einem deutlicheren Abfall des HbA_{1c}. Zusätzlich wird die Entleerung des Magens verlangsamt. Dieser Effekt ist wohl eine der Ursachen für eine mögliche Gewichtsreduktion, er führt aber auch zu Übelkeit und Brechreiz (bei etwa 40% der Patienten, vor allem zu Beginn der Behandlung). Über einen Effekt auf das ZNS wird auch der Appetit unterdrückt.

Eine GLP-1-Analoga-Therapie reduziert das Körpergewicht signifikant.

GLP-1-Analoga können statt Insulin verwendet werden, wenn trotz einer Therapie mit oralen Antidiabetika die HbA_{1c}-Konzentration 53 mmol/mol (7,0%) übersteigt. Sie können sowohl mit einem Sulfonylharnstoff als auch mit Metformin bzw. auch mit beiden Medikamenten oder mit Insulin kombiniert werden. Wenn die GLP-1-Analoga-Therapie bei einem insulinbehandelten Patienten begonnen wird, muss man damit rechnen, dass die Insulindosis zur Vermeidung von Hypoglykämien reduziert werden muss.

Unter den GLP-1-Analoga hat Liraglutid eine Reduktion des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt.

Glitazone

Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität, insbesondere in der Leber.

Senkt auch den Fettgehalt der Leber.

Die kardiovaskuläre Wirkung ist möglicherweise günstig. Hierfür liegt aber derzeit keine belastbare Studienevidenz vor.

Kann in der Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika eingesetzt werden.

Besonders wirksam bei Patienten mit hohem Taillenumfang und Fettleber.

Zu Beginn der Behandlung dürfen beim Patienten keine Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz bestehen, da Pioglitazon Flüssigkeitsretention und eine Herzinsuffizienz verursachen kann.

Eine Flüssigkeitsretention (mit Ödembildung) findet sich bei 5% der Patienten. Fast immer kommt es zu einer klinisch nicht signifikanten Verminderung der Hämoglobinkonzentration (0,5–1 g/dl).

Glitazone führen zu einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen.

Bei Patienten mit Insulinresistenz und einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese reduzierte Pioglitazon in der IRIS-Studie das Herzinfarktrisiko. Ob das Ergebnis auf Patienten mit Diabetes mellitus übertragbar ist, wird kontrovers diskutiert.

Aufgrund einer EMA-Warnung (leicht erhöhtes Risiko für Blasenkarzinome) sollte Pioglitazon nur Patienten ohne entsprechende Risikofaktoren verschrieben werden, und nur, wenn sie (durch regelmässige Kontrollen nachgewiesen) eindeutig davon profitieren. Für Deutschland gibt es einen Rote-Handbrief, dort werden die Kosten für Pioglitazon von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht mehr übernommen, da kein Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Optionen gesehen wird.

SGLT2-Hemmer

Natrium-Glukose-Co-Transport-2 (SGLT2)-Inhibitoren sind selektive Inhibitoren von SGLT2, einem Transportprotein für die Rückresorption von Glukose und Natrium im proximalen Tubulus der Nieren. Sie senken den Blutzuckerspiegel durch eine vermehrte Glukosurie. Es kommt auch zu vermehrter Natriurese und Diurese, in der Folge auch zu einer Blutdrucksenkung. Bei Niereninsuffizienz verringert sich ihr Effekt.

Zu den SGLT2-Inhibitoren zählen Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin.

Für Empagliflozin (10 und 25 mg, beide gleich effektiv) konnte gezeigt werden, dass es kardiovaskuläre Ereignisse reduziert, insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Empagliflozin reduziert auch die Entwicklung einer Niereninsuffizienz und deren Progression bei Typ-2-Diabetikern mit einer GFR von >30 ml/min zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns.

SGLT2-Hemmer können mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden, ebenso mit Insulin bei Typ-2-Diabetes.

Die durchschnittliche HbA_{1c}-Senkung beträgt etwa 7 mmol/mol (0,7%) bei einem Ausgangswert von 64 mmol/mol (8,0%).

Wird bei mässiger Niereninsuffizienz oder schwerer Leberschädigung nicht empfohlen.

Die Substanzen führen zu vermehrtem Auftreten von Infektionen im Genitalbereich, z.B. Vulvovaginitis oder Balanitis.

Guar

In DACH ungebräuchlich bzw. nicht im Handel. Guar ist ein gelbildendes Faserprodukt. Zu den Mahlzeiten eingenommen verlangsamt es die Resorption der Kohlenhydrate durch den Darm, was zu einer leichten Absenkung der Blutglukosewerte führt.

Meteorismus, aufgetriebener Bauch und Durchfall sind die schwerwiegendsten Nebenwirkungen. Um diese zu verhindern, sollte die Dosis anfangs niedrig sein (z.B. 2,5 g/Tag) und dann einschleichend bis auf 15 g/Tag erhöht werden.