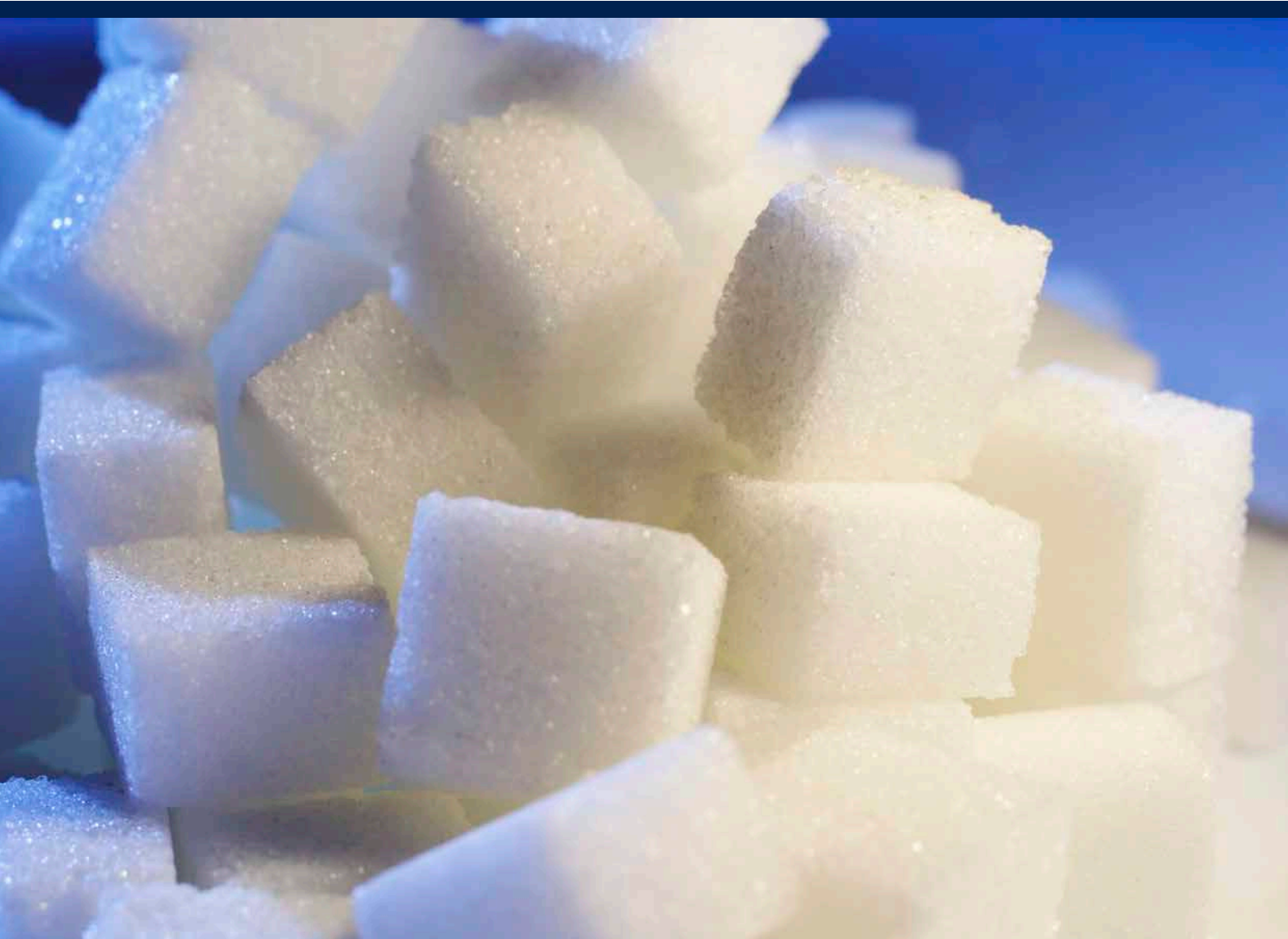


Medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (DMP-Trainer)

Lehrtext



1. Einleitung	3
2. Nicht medikamentöse Alternativen	3
3. Antihyperglykämische Therapie	4
3.1 Biguanide (Beispiel: Metformin)	4
3.2 Alpha-Glukosidase-Hemmer (AGI) (Beispiel: Acarbose, Miglitol)	5
3.3 Sulfonylharnstoffe (SH) (Beispiel: Glimperid, Glibenclamid) und Glinide (SH-Analoga) (Beispiel: Repaglinid, Nateglinid)	5
3.4 Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren: Gliptine (Beispiel: Sitagliptin, Vildagliptin)	6
3.5 Inkretinmimetika/GLP-1-Analoga (Exenatide, Liraglutid)	7
3.6 SGLT 2 - Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin)	9
3.7 Insulin	10
3.8 Endpunkt HbA1c-Wert-Senkung	12
3.9 Hypoglykämien	12
4. Weitere therapeutische Ansätze bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	13
4.1. Antihypertensive Therapie	13
4.2 Nierenerkrankungen bei Diabetes/diabetische Nephropathie	14
4.3 Lipidsenkung	14
4.4 Diabetische Polyneuropathie (dPN)	15
5. Interaktionen	16
Impressum	18

Hinweis:

Wenn aus Gründen der Lesbarkeit die männliche Form eines Wortes genutzt wird („der Arzt“), ist selbstverständlich auch die weibliche Form („die Ärztin“) gemeint.

1. Einleitung

In Bayern werden derzeit etwa 475.000 Typ-2-Diabetiker von über 8.200 koordinierenden Ärzten im Disease Management Programm (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 betreut. Vergleicht man dies mit den anderen strukturierten Behandlungsprogrammen (Asthma/COPD, Koronare Herzkrankheit KHK, Brustkrebs und Diabetes mellitus Typ 1), so ist die Teilnehmerzahl bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes mit deutlichem Abstand am größten. Dies ist nicht erstaunlich, gilt diese Volkskrankheit in Deutschland doch als die häufigste der chronischen Erkrankungen.

Aus diesem Grund ist startete im letzten Jahr die Fortbildungsreihe „DMP-Trainer“ mit einem Modul zum DMP Diabetes mellitus Typ 2. Dieses gab einen Überblick über alle wichtigen Themen wie Einschreibungsvoraussetzungen und Diagnosestellung, empfohlene Therapiestrategien und Prävention sowie die Behandlung von Begleit- und Folgeerkrankungen.

Zu dieser Indikation liegt nun eine neue Fortbildung vor, die dieses Mal den Fokus auf ein spezielles Thema legt: Auf vielfachen Wunsch der bisherigen Nutzer des DMP-Trainers steht bei diesem Modul das Thema Medikation im Mittelpunkt. Auf den folgenden Seiten werden die wichtigsten Wirkstoffe in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 vorgestellt und ihre Wirkweise, Dosierung und Kontraindikationen behandelt. Zur Online-Fortbildung gehören neben diesem Lehrtext auch Multiple-Choice-Fragen über die medizinische Versorgung von Typ-2-Diabetikern im DMP. Diese dienen nicht nur der Selbstkontrolle, denn mit mindestens 70 Prozent richtiger Antworten können Fortbildungspunkte bei der Landesärztekammer erworben werden. Zudem ist dieses Modul in Bayern natürlich als Fortbildung für koordinierende Ärzte im DMP Diabetes mellitus Typ 2 anerkannt.

2. Nicht medikamentöse Alternativen

Studien belegen, dass nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Schulungen zur Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion den HbA1c-Wert um bis zu zwei Prozent senken können. Zusätzlich wird die Insulinsensitivität gesteigert. Daher gilt es, zunächst diese Maßnahmen anzustreben und erst, wenn diese nicht ausreichen, auf eine medikamentöse Therapie überzugehen. Bei etwa 25 Prozent der neu diagnostizierten Diabetiker lässt sich durch Ernährung, Bewegung und Selbstkontrolle in den ersten drei Jahren ein HbA1c von unter sieben Prozent erreichen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kommt diesem Sachverhalt insofern nach, als die Verordnung oraler Antidiabetika durch die aktuell gültige Fassung der Arzneimittelrichtlinie (AMR) auf die Patientengruppen beschränkt wird, bei denen andere Maßnahmen erschöpft sind und erfolglos bleiben (Anlage III Ziffer 11 nach Paragraph 16 AMR).

Wird nach drei Monaten der HbA1c-Zielwert von 6,5 Prozent (nach Leitlinien und Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften) oder der in Abhängigkeit von Komorbiditäten oder Compliance festgelegte individuelle Zielwert nicht erreicht, soll leitliniengemäß mit einer medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 begonnen werden.



3. Antihyperglykämische Therapie

3.1 Biguanide (Beispiel: Metformin)

Das Mittel der ersten Wahl stellt Metformin dar, das seit mehr als 40 Jahren zur Verfügung steht, sofern keine Einschränkungen durch Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestehen. Der Wirkmechanismus des Biguanids Metformin ist auch heute noch nicht vollständig geklärt. Er beruht wahrscheinlich auf mehreren Wegen: Die Insulinresistenz in Leber und Muskulatur wird vermindert, während die Insulinsekretion aus den pankreatischen Betazellen nicht beeinflusst wird. Es kommt zu einer verminderten Lipidoxidationsrate und der Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion. Metformin beeinflusst den Ablauf der Atmungskette negativ (es blockiert den Elektronentransport) und kann insbesondere dann, wenn auch andere Hypoxie-fördernde Faktoren vorliegen, einen Adenosin-Triphosphat-(ATP)-Mangel hervorrufen und so kompensatorisch den anaeroben Glukoseabbau fördern. Eine gesteigerte Anhäufung von Laktat mit dem schweren Krankheitsbild der Laktatazidose kann die Folge sein.

Metformin hat als einziges Antidiabetikum einen durch Studien belegten positiven Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall und koronare Ereignisse. Neben der antihyperglykämischen Wirkung zeigt Metformin auch einen vasoprotektiven Effekt. Dieser ist wahrscheinlich unter anderem darauf zurückzuführen, dass Lipidparameter beeinflusst werden (signifikanter Anstieg von High Density Lipoprotein – HDL – und Abfall von Very Low Density Lipoprotein – V-LDL), die Thrombozytenaggregation günstig beeinflusst wird oder auch Mechanismen greifen, die zu einer sogenannten Plaquestabilisierung führen. Metformin wird ohne Metabolisierung renal eliminiert. Wie auch

bei den anderen antihyperglykämischen Wirkstoffen ist die Höhe der Senkung des HbA1c-Wertes abhängig vom Ausgangswert. Metformin wirkt aber unabhängig vom Körpergewicht. Metformin führt in der Monotherapie zu einer Gewichtsabnahme. Zu Beginn der Therapie treten häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Eine allmähliche Erhöhung der Dosis wirkt sich positiv darauf aus. Maximal beträgt die Tagesdosis drei Gramm. Die selten auftretende schwerwiegende Nebenwirkung, die metforminassoziierte Laktatazidose, tritt nahezu immer bei Nichtbeachtung der Kontraindikationen auf. Die Auswertung einer Cochrane Übersichtsarbeit von 2006 sah keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko unter Metformin, denn die Inzidenz unter Metformin betrug 6,3 Fälle pro 100.000 Patientenjahre, jene unter einer antidiabetischen Therapie ohne Metformin lag hingegen bei 7,8 Fällen pro 100.000 Patientenjahre.

Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 60 Milliliter pro Minute) wird als absolute Kontraindikation gewertet. Aber auch eine respiratorische Insuffizienz, schwere Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz und Pankreatitis müssen abgewogen werden. Metformin ist bei Alkohol Missbrauch ebenfalls kontraindiziert. 48 Stunden prä- und postoperativ sowie vor und nach Kontrastmittel soll die Therapie ausgesetzt werden. Neuere Studien weisen auf eine positive Wirkung hinsichtlich des Krebsrisikos hin. Metformin kann mit Insulin, DPP-4-Inhibitoren, Inkretinmimetika, Gliniden und Sulfonylharnstoffen (SH) kombiniert werden. Aufgrund des Wirkmechanismus eignet sich Metformin insbesondere zur Absenkung des Nüchternblutzuckerspiegels.

3.2 Alpha-Glukosidase-Hemmer (AGI) (Beispiel: Acarbose, Miglitol)

Die antihyperglykämische Wirkung dieser Wirkstoffklasse beruht auf der Hemmung der Glucosidase im Dünndarm, wodurch Oligo- und Disaccharide dann nicht mehr enzymatisch gespalten werden. Da nur Monosaccharide leicht aus dem Dünndarm ins Blut gelangen, kommt es folglich zu einer reduzierten Resorption von Kohlenhydraten und einer Verminderung des postprandialen Blutzuckeranstiegs. Parallel dazu wird auch eine Hypertriglyceridämie verbessert. Im tieferen Darmabschnitt erfolgt eine Hydrolyse des Wirkstoffes durch Darmbakterien und Enzyme. Die Wirkung erfolgt in Abhängigkeit von der Dosis primär auf den postprandialen Blutzuckerspiegel. Die Insulinsensitivität und Betazellfunktion werden nicht verbessert. AGIs können in der Monotherapie oder in Kombination mit allen verfügbaren Therapieprinzipien angewendet werden und haben einen additiven antihyperglykämischen Effekt. Ein Therapieversagen im Sinne eines grundsätzlichen Wirkverlustes tritt nicht auf.

Eine einschleichende Aufdosierung auf eine Maximaldosis von 300 Milligramm für beide AGIs – Acarbose und Miglitol – hilft unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) zu vermeiden. Die

häufigsten Nebenwirkungen sind auf den Gastro-Intestinal-Trakt bezogen, zum Beispiel Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen (Poly- und Disaccharide können dann erst im Kolon unter Gasbildung vergärt werden). Kontraindiziert sind AGI bei chronischen Darmerkrankungen mit Verdauungs- und Resorptionsstörungen. Generell führen diese Wirkstoffe nicht zu einer Gewichtszunahme und weisen grundsätzlich keine Hypoglykämiegefahr auf. Kommt es in der Kombination mit anderen Antidiabetika zum Auftreten einer Hypoglykämie, kann diese oral nur mit Glukose (kein Haushaltszucker!) behandelt werden, da die Glukose-Resorption nicht beeinträchtigt wird.

Acarbose kann die Progression einer gestörten Glukosetoleranz in einen Diabetes mellitus Typ 2 verzögern. Eine Therapie bei noch nicht manifestem Diabetes mellitus Typ 2 sollte aber dennoch nicht erfolgen, da nicht vollständig geklärt ist, ob der Diabetes mellitus Typ 2 dadurch lediglich maskiert wird. Studien, die einen Effekt auf klinische Endpunkte belegen, liegen nicht vor.

3.3 Sulfonylharnstoffe (SH) (Beispiel: Glimperid, Glibenclamid) und Glinide (SH-Analoga) (Beispiel: Repaglinid, Nateglinid)

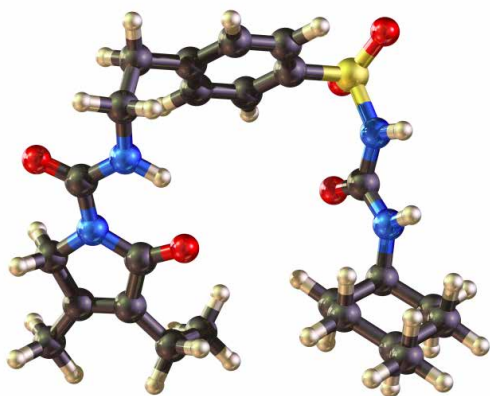
Die Sulfonylharnstoffe (SH) Glimperid, Glibenclamid sowie die SH-Analoga Repaglinid und Nateglinid (Glinide) sind betazytotrop wirkende Arzneistoffe, die durch Hemmung der ATP-abhängigen Kalium-Kanäle (KATP-Kanäle) an der Betazellplasmamembran die Sekretion von Insulin stimulieren. Dadurch kommt es zu einer Öffnung spannungsabhängiger L-Typ-Calcium-Kanäle und einer gesteigerten Exozytose von Insulin. Zusätzlich wird das Ansprechen der Betazellen auf den Glukosereiz verbessert. Der betazytotrope Effekt tritt dosisabhängig, aber Glukose-unabhängig bei Hypo-, Normo- und Hyperglykämien ein. Der Wirkmechanismus der SH und SH-Analoga bedingt grundsätzlich auch eine Gewichtszunahme und birgt Potential für das Auftreten von Hypoglykämien. In den Studien waren die SH-Analoga den SH hinsichtlich der blutzuckersenkenden Wirkung nicht überlegen.

Nach Leitlinie können bei Unverträglichkeit von oder Kontraindikation gegen Metformin die SH und SH-Analoga in Monothera-

pie (Ausnahme Nateglinid: Zulassung nur in Kombinationstherapie) oder dann auch bei unzureichender Wirkung in Kombinationstherapie mit AGI, Insulin, DPP-4-Inhibitoren, Inkretinanaloga und Metformin eingesetzt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Kombination mit Metformin wird allerdings kontrovers diskutiert.

Die Metabolisierung erfolgt primär in der Leber. Für Glimperid und Glibenclamid wird nach Leitlinie unter Berufung auf Herstellerangaben, die einmal tägliche Einnahme empfohlen, da für die mehrmalige Gabe keine Vorteile belegt sind. Die Maximaldosis beträgt für Glimperid sechs Milligramm, für Glibenclamid 10,5 Milligramm. Zu beachten ist die nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung: Der Effekt mit einer geringeren Dosis ist jeweils immer am stärksten. Mit Zunahme der Dosis wird die Wirkung nur noch mäßig verstärkt, die Nebenwirkungsrate steigt aber deutlich.

Die SH-Analoga sind in ihrer Molekülstruktur den SH ähnlich, aber chemisch gesehen keine SH. Sie zeichnen sich im Gegensatz zu den langwirksamen SH durch einen schnelleren Wirkungseintritt, kurze Wirkungsdauer und schnelle Elimination aus. Die Einnahme der Glinide unmittelbar vor den Hauptmahlzeiten verfolgt vor allem das Ziel, den postprandialen Anstieg der Blutglukose zu senken und postprandiale Hypoglykämien zu vermindern. Die Maximaldosis kann bei Repaglinid auf maximal 16 Milligramm mit maximaler Einzeldosis von vier Milligramm und Nateglinid maximal dreimal 180 Milligramm gesteigert werden.



Da die Ausscheidung von Repaglinid hauptsächlich über die Galle erfolgt (nur acht Prozent einer Repaglinid-Dosis werden über die Nieren eliminiert), wirkt sich eine Nierenfunktionsstörung auf die Elimination nicht aus. Repaglinid kann daher auch bei schwereren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden. Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Ausnahme: Re-

paglinid), ein Diabetes mellitus Typ 1, die Ketoazidose sowie Schwangerschaft und Stillzeit stellen Kontraindikationen für die Anwendung von SH und SH-Analoga dar.

Bedingt durch ihren Wirkmechanismus eignen sich die SH und Glinide insbesondere zur Absenkung des postprandialen Blutzuckerspiegels. Langwirksame SHs senken zusätzlich auch den Nüchternblutzucker. Die kurzwirksamen SH-Analoga können Vorteile haben, wenn aufgrund der kurzen Wirkdauer unerwünschte Überlagerungen (zum Beispiel durch die Kombination mit einem Nachtinsulin) vermieden werden.

Die Wirksamkeit für makrovaskuläre Komplikationen konnte für SH und SH-Analoga in Studien nicht nachgewiesen werden (UKPDS und ADVANCE). Unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen finden sich schneller Sekundärversager als zum Beispiel unter Metformin. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat den vom G-BA gefassten Beschluss zur Verordnungseinschränkung der Glinide beanstandet, da es die fehlenden Endpunktstudien zur Wirksamkeit der Glinide nicht als Argument für die Unzweckmäßigkeit gelten ließ. Dieser ist somit derzeit nicht rechtskräftig und die Glinide bleiben nach aktuellem Stand (10/2011) verordnungsfähig.

Seit dem 01. Juli 2016 sind die Glinide entsprechend der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie grundsätzlich von der Verordnung ausgeschlossen. Ausgenommen hiervon ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.

3.4 Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren: Gliptine (Beispiel: Sitagliptin, Vildagliptin)

Eine relativ neue Klasse oraler Antidiabetika, die DPP-4-Inhibitoren oder auch Gliptine, hemmen, wie der Name schon sagt, den Abbau der endogenen Inkretine durch das Enzym DPP-4. Dadurch wird der Spiegel des kurzlebigen Glucagon-Like-Peptide-1 erhöht und es kommt glukoseabhängig zu einer gesteigerten Insulinsynthese und -freisetzung aus den Betazellen des Pankreas. Zusätzlich wird bei höheren Insulinspiegeln die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt und die Glucagonfreisetzung aus den Alphazellen des Pankreas gesenkt. Außerdem wird die Betazellsensitivität erhöht. Im Vergleich zu den SHs, die Insulin auch bei niedrigen Glukosespiegeln freisetzen, erfolgt die Wirkung

der Gliptine in Abhängigkeit des Glukosespiegels nur bei hyperglykämischen Blutzuckerspiegeln. Bei Anstieg des Glukosespiegels über den Normwert wird die Insulinfreisetzung durch GLP-1 und GIP verstärkt angeregt. Das stärkere Ansteigen des Insulin/Glucagon-Quotienten während der Hyperglykämie führt zu einer Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion, sowohl nüchtern als auch postprandial, und damit zu einer geringeren Glykämie. Sitagliptin weist ein breiteres Zulassungsspektrum auf und umfasst die Monotherapie sowie die orale Zwei- und Dreifachkombination mit Metformin und SHs. Auch die Kombination mit Insulin ist möglich. Vildagliptin und Saxagliptin haben derzeit die

Zulassung lediglich für eine orale Zweifachkombination mit Metformin, SH oder Thiazolidinedionen, wenn damit allein nur eine nicht ausreichende Einstellung erzielt werden kann (mit einer Zulassungserweiterung ist bald zu rechnen). Selbstverständlich gelten hiervon unabhängig die Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse der Arzneimittelrichtlinie. Eine Vergleichsstudie mit Vildagliptin gegen Metformin in der Monotherapie bei therapie-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte die Nichtunterlegenheit nicht sichern.

Die empfohlene Standarddosis liegt bei 100 Milligramm Sitagliptin einmal täglich. Für Vildagliptin gilt die Empfehlung von zweimal täglich 50 Milligramm bei Kombination mit Metformin und einmal 50 Milligramm in Kombination mit SH. Saxagliptin wird einmal täglich zu 5 Milligramm gegeben. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Werden die DPP-4-Inhibitoren insbesondere mit Sulfonylharnstoffen kombiniert, muss die SH-Dosis eventuell verringert werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Ein intrinsisches Hypoglykämierisiko liegt nicht vor, es war in den Studien vergleichbar mit Placebo. Die Arzneistoffe werden hepatisch/biliär metabolisiert und renal ausgeschieden.

Leichte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance über 50 Milliliter pro Minute) erfordern keine Dosisanpassung. Eine Dosisreduktion auf 50 Milligramm Sitagliptin einmal täglich gilt für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 30$ bis < 50 ml/min), eine Reduzierung auf 25 Milligramm bei schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), die eine Hämö- oder Perito-

nealdialyse erfordert. Während Vildagliptin bei Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden soll, kann Sitagliptin auch bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung gegeben werden. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wird es nicht empfohlen. Saxagliptin sollte auch bei mäßiger Leberfunktionseinschränkung nur vorsichtig eingesetzt werden. Insgesamt sind die DPP-4-Inhibitoren nach derzeitigem Kenntnisstand gut verträglich. Es zeigte sich eine leicht erhöhte Inzidenz eines Infektionsrisikos (Nasopharyngitis und Harnwegsinfekte). Berichte über das Auftreten von Pankreatitiden müssen beachtet und Patienten darüber aufgeklärt werden, dass starke Bauchschmerzen ein charakteristisches Symptom sein können. Die Zulassungsstudien gegen Placebo zeigten eine mäßige HbA1c-Reduktion in der Monotherapie zwischen minus 0,5 bis minus 0,9 Prozent. In Studien waren die Gliptine insgesamt anderen Antidiabetika nicht unterlegen.

Die Add-On-Therapie führte zu positiven Effekten auf den HbA1c-Wert, nüchtern- und postprandiale Blutzuckerspiegel. Die Gliptine zeigten sich in den Studien generell gewichtsneutral oder nur mit geringer Gewichtszunahme. Ergebnisse zu klinischen Endpunkten wie diabetesbezogene Komplikationen oder kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität liegen, ebenso wie Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit, noch nicht vor. So gibt es erste Sicherheitsbedenken, ob eine DPP-4-Hemmung das Risiko für Neoplasien, speziell Pankreaskarzinome, steigert. Leitliniengemäß sollten die DPP-4-Hemmer als Second-Line-Therapeutika bei relevanten Nebenwirkungen, Unverträglichkeit oder unzureichendem Therapieerfolg eingesetzt werden.

3.5 Inkretinmimetika/GLP-1-Analoga (Exenatide, Liraglutid)

Zeitgleich mit dem ersten DPP-4-Hemmer Sitagliptin kam im April 2007 das erste Inkretinmimetikum Exenatide auf den Markt. Diese auch GLP-1-Analoga genannten Wirkstoffe ähneln in ihrer Struktur dem physiologischen GLP-1 (Glucagon-like-peptide) und entfalten ihre Wirkung entsprechend nur bei erhöhten Glukosespiegeln. Sie verstärken die Insulinsekretion durch die Betazellen des Pankreas, unterdrücken die Glucagonsekretion und in der Folge kommt es zu einer geringeren Glukoseseekretion aus der Leber. Durch eine verlangsamte Magenentleerung wird die Aufnahmegeschwindigkeit der Glukose in die Blutbahn reduziert und zusätzlich wird der Appetit vermindert. Insgesamt zeigt sich ein positiver Effekt auf das Körpergewicht. Die zwei verfügbaren

Wirkstoffe Exenatide und Liraglutid werden als Peptid subcutan (s.c.) injiziert.

Beide Vertreter sind für die Zwei- und Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und/oder SH zugelassen. Zusammen mit SH soll aufgrund potentieller Hypoglykämien eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Exenatide hat die Zulassung als Add on zu einem Basalinsulin in Kombination mit oder ohne Metformin und/oder Glitazon erhalten. Die entscheidenden Vorteile bezüglich der Gewichtsreduktion und Hypoglykämiefreiheit können so verloren gehen. Ein Hypoglykämierisiko liegt bei den GLP-1-Analoga nicht vor. Exenatide soll standard-

mäßig zweimal täglich 60 Minuten vor einer Mahlzeit (Frühstück oder Abendessen) appliziert werden, wodurch auch eine positive Wirkung auf den postprandialen Blutzuckerspiegel erreicht wird. Liraglutid wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten alle 24 Stunden injiziert. (Anmerkung: Von der FDA wurde der Zulassungsantrag einer besonderen galenischen Formulierung für eine einmal wöchentliche Gabe von Exenatide positiv bewertet.)

Zu Beginn der Therapie können bei bis zu 50 Prozent der Patienten gastrointestinale UAWs (wie Übelkeit, Durchfall und Brechreiz) auftreten, die sich durch einschleichende Dosierung mildern lassen. Bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Grunderkrankungen sollte daher keine Anwendung erfolgen. Die Metabolisierung erfolgt renal, bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist der Einsatz kontraindiziert. Die Erfahrung mit beiden Wirkstoffen bei mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist begrenzt, ebenso bei Grunderkrankungen des Gastrointestinaltrakts (GIT). Auch für ältere Patienten über 75 Jahre sowie für Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) von unter 25 liegen nur eingeschränkt Erfahrungen vor. Durch die verzögerte Magenentleerung ist bei einer Komedikation von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (Maß für die Sicherheit zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung. Je größer die therapeutische Breite, umso sicherer ist das Arzneimittel) Vorsicht geboten. Ein Protonenpumpen-Inhibitor soll entweder eine Stunde vor oder vier Stunden nach Gabe des Inkretinmimetikums genommen werden. Im Gegensatz zu Insulin kann eine tägliche Blutzuckerselbstkontrolle entfallen, da sie für die Dosiseinstellung grundsätzlich nicht erforderlich ist.

Für die GLP-1-Analoga liegen derzeit noch keine Langzeitdaten vor. Es fehlt außerdem an Studien zu klinischen Endpunkten. Inwieweit das immunogene Potential durch Antikörperbildung langfristig klinische Auswirkungen hat, ist derzeit noch nicht ganz geklärt. (Exenatide zeigte in drei placebokontrollierten Studien bei 38 Prozent der Studienteilnehmer nach 30 Wochen einen niedrigen Antikörper-Titer, bei sechs Prozent höhere Titer, wovon die Hälfte mit verminderter Wirksamkeit verbunden war. Bei Liraglutid entwickelten 8,6 Prozent Antikörper ohne klinischen Effekt im Studienzeitraum.)

Aktuell werden, ähnlich wie bei den DPP-4 Hemmern, Sicherheitsbedenken zur Anwendung der Inkretinmimetika diskutiert. Bereits in den Zulassungsstudien sowie nach Markteinführung wurde über das Auftreten von Pankreatitiden berichtet. Zudem

werden auch Karzinome (Pankreas und Schilddrüse) mit der Anwendung von GLP-1-Analoga in Verbindung gebracht. Die Autoren einer zu diesem Thema veröffentlichten Beobachtungsstudie/Übersichtsarbeit raten zur Vorsicht bei der Anwendung. Patienten sollten deshalb die charakteristischen Symptome der Pankreatitiden kennen: anhaltende, schwere abdominale Schmerzen. Wird eine Pankreatitis vermutet, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Eine aktuelle „Drug-Safety-Mail“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) bestätigt für Exenatide die von der FDA beobachteten Fälle von Pankreas-Karzinomen. Für Liraglutid wurde kürzlich von der FDA ein Risikoverfahren in Hinblick auf die Sammlung und Auswertung von Pankreatitiden und thyroideale C-Zell-Tumore eingeleitet. Bereits im Tiermodell erhob sich der Verdacht auf kanzerogenes Potenzial.

Für Exenatide gibt es, ebenso wie für Sitagliptin, einen Therapiehinweis des G-BA. Danach sollte „der Einsatz von Exenatide Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Daneben müssen die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI über 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen wäre. Exenatide ist rund drei- bis viermal teurer als die Therapie mit in vergleichenden Studien eingesetzten Insulin-Analoga und rund fünfmal teurer als eine Therapie mit Humaninsulin in einer durchschnittlichen Insulindosis. Die Therapiehinweise sind bei allen Patienten zu beachten.

Anhand von Liraglutid sollen die Zulassungsstudien näher betrachtet werden.

Die sogenannten „LEAD Trials“ sind fünf ähnlich konzipierte kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien über 26 bis 52 Wochen mit insgesamt knapp 4.000 Patienten. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c-Werts. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil von Patienten mit HbA1c-Werten unter sieben Prozent und die Veränderung des Körpergewichtes. Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt und der mittlere BMI lag zwischen 30 und 34 Kilogramm pro Quadratmeter. Eine sechste Studie mit Exenatide als aktiver Vergleichs substanz wurde nachgeliefert. Die LEAD-6-Studie war eine offene und randomisierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid (1,8 Milligramm einmal täglich) mit Exenatide (zehn Mikrogramm zweimal täglich) verglich. Darin führte die

Behandlung mit Liraglutid zu einer signifikant größeren HbA1c-Senkung von 1,12 Prozent verglichen mit 0,79 Prozent in der Exenatide-Gruppe.

Zusammenfassung der Ergebnisse des primären Endpunkts:

- In der LEAD-1-Studie wurde Liraglutid gegen Rosiglitazon und Placebo zusätzlich zur Basistherapie mit Glimepirid getestet. Die HbA1c-Senkung war für Liraglutid (1,2 Milligramm und 1,8 Milligramm Dosierung) signifikant höher als unter Placebo und Rosiglitazon.
- In der LEAD-2-Studie erreichte die Kombination aus Liraglutid plus Metformin eine ähnliche Glukose-Kontrolle wie Glimepirid plus Metformin.
- In der einzigen Monotherapiestudie LEAD 3 war Liraglutid (1,2 Milligramm und 1,8 Milligramm Dosierung) Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Senkung signifikant überlegen (minus 0,51 Prozent Glimepirid (acht Milligramm); minus 0,84 Prozent Liraglutid (1,2 Milligramm); minus 1,14 Prozent Liraglutid (1,8 Milligramm)). Das Körpergewicht verminderte sich bei Liraglutid (minus 1,8 bis 2,8 Kilogramm) im Vergleich zu einer leichten Zunahme unter Glimepirid (plus ein Kilogramm).
- Auch in den Kombinationsstudien LEAD 4 (Basistherapie: Metformin und Rosiglitazon plus entweder Add-On Liraglutid

(1,2 und 1,8 Milligramm) oder Placebo) und LEAD 5 (Basistherapie: Metformin und Glimepirid plus entweder Add-On Liraglutid (nur die 1,8 Milligramm Dosierung) oder Insulin glargin oder Placebo) wurde eine signifikant stärkere HbA1c-Senkung für Liraglutid erreicht.

Die Abbruchraten waren über alle Studien im Liraglutid-Arm höher. Es traten vor allem initial gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit und Diarrhö auf. Ähnlich wie auch unter Exenatide sind Pankreatitiden beschrieben. Seltene, aber schwere UAWs traten in Form von Neoplasien (vor allem Schilddrüsen- und Prostatakarzinome) auf. Kanzerogenes Potential zeigte sich schon im Tiermodell. Nach den Autoren des europäischen Beurteilungsberichtes (EPAR) bleibt bei der derzeitigen Datenlage offen, ob der GLP-1-Rezeptoragonist einen wachstumsfördernden oder einen direkten karzinogenen Effekt hat. Die Antikörperbildung lag für Liraglutid mit 8,6 Prozent deutlich unter der von Exenatide, was in der Veröffentlichung durch die 97-prozentige Analogie zum natürlichen GLP-1 begründet wird. Im Arzneiverordnungsreport 2010 wird Liraglutid mit der Kennung (B) als Verbesserung pharmakodynamischer oder -kinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien bewertet und als Therapiealternative für stark übergewichtige Patienten angesehen.

3.6 SGLT 2 - Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin)

Der Vollständigkeit sei an dieser Stelle die neueste Substanzklasse der Antidiabetika erwähnt. Durch Hemmung des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2) an der Niere, welcher für die Reabsorption der Glucose aus dem Harn in den Blutkreislauf verantwortlich ist, führen die sogenannten SGLT2-Hemmer zu einer verstärkten Ausscheidung der Glucose über den Harn. Ihre Wirkungen sind im Unterschied zu anderen Antidiabetika von Insulin unabhängig. SGLT2-Hemmer können zudem das Körpergewicht senken. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören ein

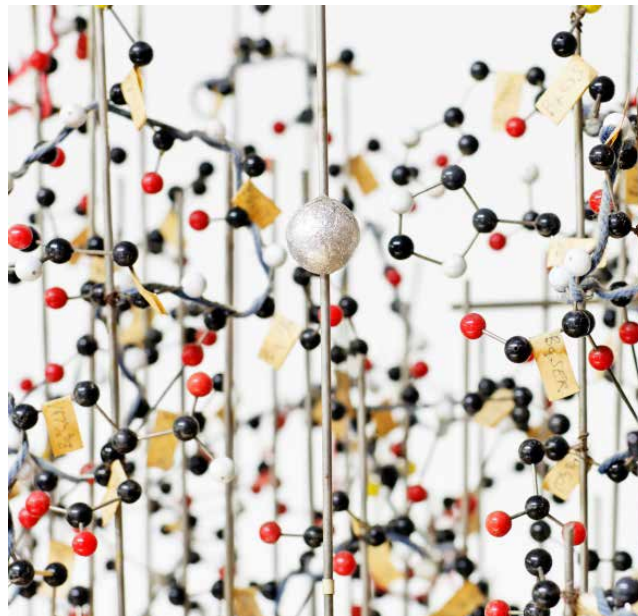
Scheidenpilz bei Frauen, eine Eichelentzündung bei Männern, Harnwegsinfektionen, häufiges Wasserlassen und eine vermehrte Urinausscheidung. Mehrheitlich sind die möglichen UAWs eine Folge der erhöhten Glucosekonzentration im Urin. In Deutschland stehen mit Dapagliflozin (Forxiga[®], Xigduo[®] (in Kombination mit Metformin)) und Empagliflozin (Jardiance[®], Synjardy[®] (in Kombination mit Metformin)) zwei Vertreter dieser Wirkstoffklasse zur Verfügung. Selten kann es zu einer Ketoazidose kommen.

3.7 Insulin

Die stärkste HbA1c-Wert-Senkung wird unter einer Insulintherapie erzielt. Insulin korrigiert den Insulinmangel und supprimiert die basale Hyperglykämie bei Diabetes mellitus Typ 2, die durch die hepatische Glukoseproduktion unterhalten wird. Positive Effekte werden auch auf die Blutfette und Gerinnungsfaktoren erzielt. Darüber hinaus wird die gesteigerte Lipolyse korrigiert. Das Signifikanzniveau für makrovaskuläre Endpunkte wurde in Studien zu Insulin nicht erreicht, für mikrovaskuläre Endpunkte zeigten sich zum Beispiel in der UKPDS-Studie signifikant bessere Ergebnisse. Neben der Gewichtszunahme sind Hypoglykämien grundsätzlich die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Sie treten häufiger als unter der oralen Therapie auf.

Die Therapiemöglichkeiten sind vielfältig. Generell wird unterschieden zwischen der konventionellen Insulintherapie (CT), der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) sowie der Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika. Die Auswahl ist individuell und angepasst an die Patientenbedürfnisse zu treffen. Jede Insulintherapie muss unter einer Blutzuckerselbstkontrolle stattfinden. Evidenzbasierte Endpunktstudien, die belegen, dass die eine einer anderen Therapieform überlegen ist, gibt es nicht.

Generell werden bei der CT morgens etwa zwei Drittel der Gesamtdosis als Mischinsulin vor dem Frühstück (Spritz-Ess-Abstand von zirka 30 Minuten) und abends (ein Drittel als Verzögerungsinsulin) vor dem Zubettgehen injiziert. Dafür ist ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Essenszeiten und kontrollierter Bewegung notwendig. Die Pharmakokinetik von Normalinsulin zeichnet sich im Vergleich zu physiologischem Insulin durch einen langsameren Wirkeintritt und eine verlängerte Wirkung aus. Es erfordert die Applikation 30 Minuten vor dem Essen und gegebenenfalls eine erneute kohlehydrathaltige Mahlzeit nach wenigen (vier bis fünf) Stunden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Dies ist jedoch hinsichtlich der Gewichtsproblematik oft ungünstig. Primär werden in der CT Mischinsuline angewendet, die sich aus neutralem Protamin-Hagedorn-(NPH)-Insulin und Normalinsulin in verschiedenen Mischungsverhältnissen von 90 bis 50 Prozent NPH zu 10 bis 50 Prozent Normalinsulin zusammensetzen. Statt Normalinsulin werden auch die neueren Insulinanaloga -lispro und -aspart mit NPH-Insulin gemischt. Ein Vorteil dieser Insuline gegenüber herkömmlichen Mischinsulinen ist nicht belegt. Die kurzwirksamen Insulinanaloga (-lispro, -aspart und -glulisin) haben die Eigenschaft, die Aggregationsnei-



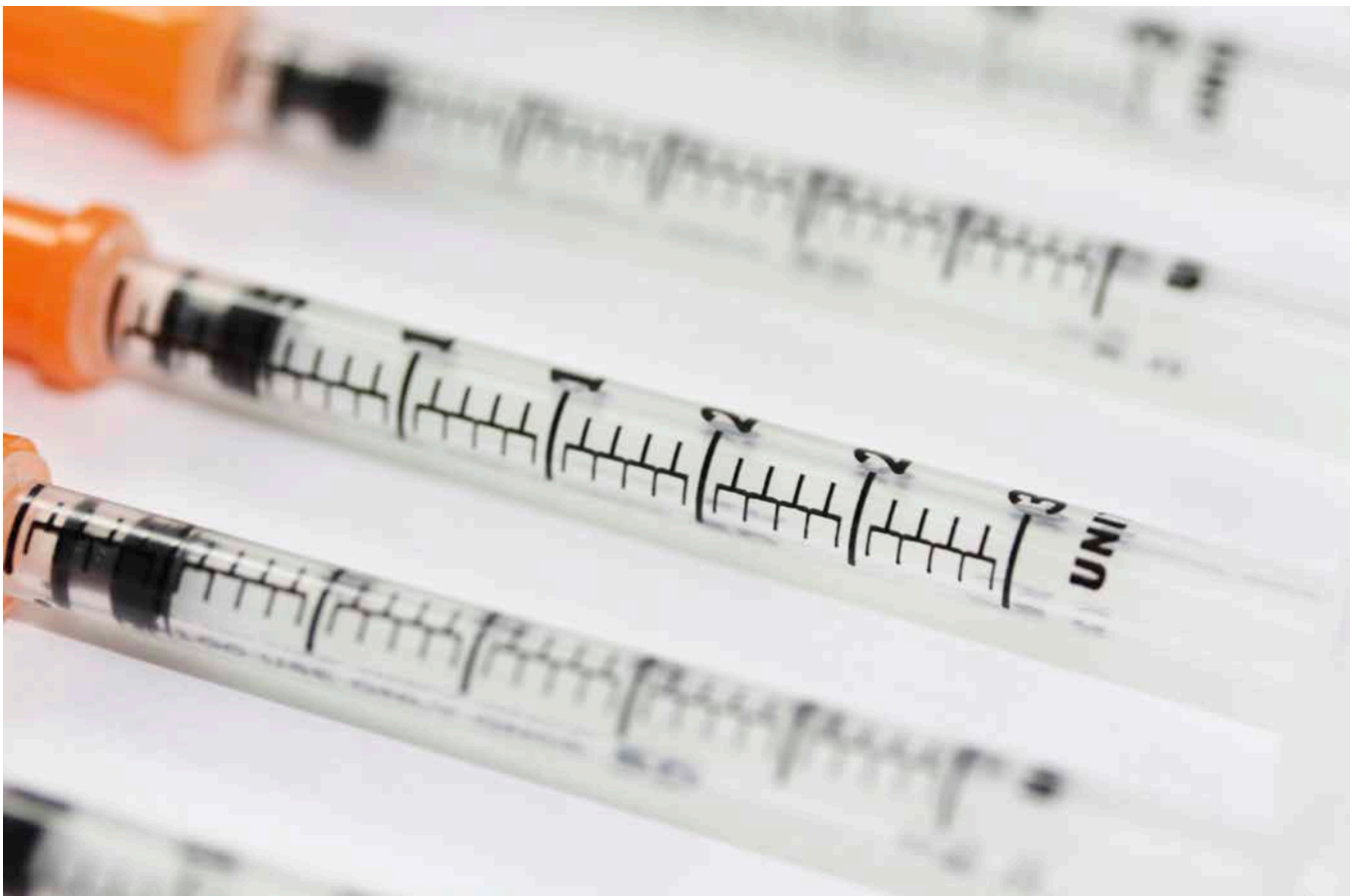
gung der Insulinmoleküle zu vermindern, wodurch die Abdiffusion aus dem subkutanen Depot beschleunigt wird. Normalinsulin und die kurzwirksamen Insulinanaloga wirken sich ähnlich auf den HbA1c und Nüchternblutzucker aus und weisen eine bessere postprandiale Glukosesenkung auf.

In der Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika liegen umfangreiche Erfahrungen mit Sulfonylharnstoffen und Metformin vor. Metformin hat sich durch die Einsparung an der Insulinmenge und den positiven Effekt auf das Gewicht auch bei adipösen Patienten mit deutlicher Insulinresistenz als besonders günstig gezeigt. Daten zu klinischen Endpunktdaten liegen allerdings nicht vor. Auch die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (SH) erfordert deutlich weniger Insulin, um die gleiche Stoffwechsellage zu erreichen. Das Therapieschema lässt sich einfach durchführen: Üblicherweise werden ein- bis zweimal täglich SHs eingenommen und abends vor dem Schlafengehen ein langwirksames Insulin. Stellt zum Beispiel die Nüchternhyperglykämie ein Problem dar, werden NPH-Insulin oder langwirkende Insulinanaloga zum Abendessen oder vor dem Schlafengehen empfohlen, wobei die oralen Antidiabetika am Tag weiter eingenommen werden. Das Risiko nächtlicher Hypoglykämien kann grundsätzlich durch langwirkende SH (Glibenclamid, Glimepirid) erhöht werden. Insulin kann grundsätzlich mit Vertretern aller Klassen der oralen Antidiabetika kombiniert werden.

Die ICT sollte initiiert werden, wenn eine CT oder die Kombination mit oralen Antidiabetika für eine zufriedenstellende Stoffwechseleinstellung nicht mehr ausreichen. Sie erlaubt eine etwas größere Flexibilität bezogen auf Tagesablauf und Ernährung. Es müssen aber aktuelle Stoffwechsellage, geplante Ernährung und körperliche Tätigkeiten bekannt sein, und der Patient ein gewisses Maß an Disziplin und Bereitschaft zeigen. Zu Beginn der Therapie werden lediglich präprandial kurzwirksame Insuline appliziert, zunächst ohne die spätabendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins. Viele Patienten benötigen dann aber abends eine NPH-Gabe, um eine adäquate Nüchternblutglukose zu erreichen. Die spätabendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins erfolgt entweder in Form von NPH-Insulin oder langwirksamer Insulinanaloga. Das Basis-Bolus-Prinzip der ICT ist durch die Trennung des basalen und mahlzeitabhängigen Insulinbedarfs gekennzeichnet. Dabei werden 50 Prozent des Tagesinsulinbedarfs als Basis gegeben (Verzögerungsinsulin oder langwirksame Insulinanaloga), der Rest als Normalinsulin oder kurzwirksame Analoga zu den Mahlzeiten beziehungsweise als Korrektur von Hyperglykämien.

Der Vorteil der Insulinanaloga liegt darin, dass ein Spritz-Ess-Abstand nicht notwendig ist, wodurch der Patient mehr Flexibilität hat und Zwischenmahlzeiten nicht notwendig sind. In Studien konnte zwischen den Insulinanaloga und Humaninsulinen kein Unterschied bei der HbA1c-Wert-Senkung festgestellt werden. Für Insulin glargin zum Beispiel zeigte sich in Studien jedoch eine geringere nächtliche Hypoglykämierate. Insulin detemir zeigt den gleichen Effekt auf den HbA1c-Wert, die Gewichtszunahme fiel jedoch signifikant geringer als bei NPH-Insulin aus.

Zu den langwirksamen Insulinanaloga gibt es derzeit noch keine harten klinischen Endpunktstudien (Morbidität/Mortalität). Eine Studie im direkten Vergleich von Insulin glargin und Insulin detemir zeigte keinen Unterschied bei der HbA1c-Wert-Senkung und vergleichbare Hypoglykämieraten. Die Leitlinie empfiehlt den Einsatz der Analoga besonders bei Patienten mit Hypoglykämien unter NPH-Insulin oder die einer einfachen Handhabung bedürfen. Allerdings wird der Einsatz der langwirksamen und auch kurzwirksamen Analoga grundsätzlich durch die Arzneimittelrichtlinie (AMR) und auch durch einzelne Krankenkassenrabattverträge eingeschränkt.



3.8 Endpunkt HbA1c-Wert-Senkung

Die Potenz der einzelnen Antidiabetika hinsichtlich der HbA1c-Wert-Senkung zeigt sich abhängig vom jeweiligen Ausgangswert und ist umso intensiver je höher der Ausgangswert ist. Daher ist eine direkte Vergleichbarkeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse nur bedingt gegeben. Dennoch stellt die AKDÄ einen zusammengefassten Vergleich bezogen auf die Monotherapien an und zeigt den stärksten Effekt bei Insulin mit einer Reduktion des HbA1c-Wertes von 1,5 bis 2,5 Prozent. Etwas schwächer fällt die Reduktion bei Metformin und den SHs mit einem Wert von zirka minus 1,5 Prozent aus. Die Glinide liegen bei minus ein bis minus 1,5 Prozent, Exenatide bei minus 0,5 bis minus ein Prozent. Bezogen auf die HbA1c-Reduktion stehen die Acarbose und die Gliptine mit einem Wert zwischen minus 0,5 und minus 0,9 Prozent auf einer Stufe. Dem Erreichen des Zielwertes von 6,5 Prozent nach Leitlinie sollten schwere UAW wie unter anderem Hypoglykämien und Gewichtszunahme gegenübergestellt und abgewogen werden, wie in jüngeren Veröffentlichungen der ACCORD und ADVANCE-Studien gezeigt wurde. Demnach ist eine intensive HbA1c-Minderung im Vergleich zur Standardtherapie nicht mit einem Vorteil, sondern eher sogar mit einem Nachteil verbunden. Die ACCORD-Studie wurde wegen Übersterblichkeit in der Intensiv-Therapie-Gruppe (fünf Prozent) im Vergleich zur Standardtherapie (vier Prozent) abgebrochen. Eine Gewichtszunahme von mehr als zehn Kilogramm trat im Stan-

dard-Arm bei 14,1 Prozent, im Intensiv-Arm bei 27,8 Prozent auf.

Metformin ist streng genommen die einzige Substanz, für die klinische, harte, makrovaskuläre Endpunkte belegt sind. Eine intensive Blutzuckerkontrolle mit SHs und Insulin hat eine belegte positive Wirkung auf mikro-, aber nicht makrovaskuläre Endpunkte gezeigt. Auch für Insulin gibt es keine Studien, die auf die Erfassung makrovaskulärer Endpunkte gepowert waren. Für die neueren Substanzen fehlen naturgemäß derzeit noch die Langzeitdaten.

Neben dem HbA1c-Wert spielt für die optimale Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten auch die Regulierung postprandialer Hyperglykämien eine wichtige Rolle. Diese sind ein unabhängiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen. Zusätzlich ist die postprandiale Hyperglykämie mit einer verstärkten Arterienverdickung (Intima media) und dem erhöhten Risiko einer Retinopathie assoziiert und fördert Inflammation, oxidativen Stress und arterielle Endothel-Dysfunktion. Die Leitlinie der International Diabetes Federation (IDF) gibt zur Behandlung der postprandialen Hyperglykämie einen Zielwert von unter 7,8 Millimol pro Liter (140 Milligramm pro Deziliter) an. Diese Leitlinie empfiehlt besonders den Einsatz von AGI, Gliniden, DPP-4-Inhibitoren, Inkretinanaloga (Exenatide) oder kurzwirksamem Insulin.

3.9 Hypoglykämien

Von einer Hypoglykämie spricht man grundsätzlich, wenn der Blutzuckerspiegel unter 2,8 Millimol pro Liter absinkt. Als hypoglykämische Warnfunktion zeigen sich körperliche Symptome wie Unruhe, Herzklopfen, Zittern, Heißhunger und Schwitzen. Die Dauer der Insulinbehandlung ist ein Hauptprädiktor für Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Leichtere Hypoglykämien können mit oraler Gabe von Traubenzucker ausgeglichen und behandelt werden. Ein Problem von wiederholt auftretenden leichten Hypoglykämien ist das erhöhte Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen. Eine akute schwere Hypoglykämie wird grundsätzlich mit (vorzugsweise) Glukose oder Glucagon medikamentös behandelt. Glucagon wird mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,5 bis ein Milligramm subcutan, intravenös oder intramuskulär appliziert.



4. Weitere therapeutische Ansätze bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 ist kein isoliertes Krankheitsbild, sondern nahezu immer mit Komorbiditäten beziehungsweise Folgeerkrankungen wie Hypertonie und/oder Koronarer Herzkrankheit (KHK), diabetischer Polyneuropathie und/oder auch diabetischer Nephropathie verbunden.



4.1 Antihypertensive Therapie

Die Leitlinien empfehlen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Blutdruckeinstellung auf einen Wert von unter 140/80 Millimeter Quecksilbersäule. Die bisher verfügbaren Daten lassen keinen Zweifel daran, dass beim Typ-2-Diabetes-mellitus die Blutdrucksenkung kardiovaskuläre Komplikationen verhindert, unabhängig von den eingesetzten Medikamenten. Placebo kontrollierte Studien mit positiven Ergebnissen existieren zu Diuretika (oft kombiniert mit Beta-Blockern), Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren. Zum Erreichen des Zielblutdrucks ist sehr häufig die Kombination von zwei oder mehreren Antihypertensiva erforderlich.

Die Blutdrucksenkung hat neben den kardialen auch nephroprotektive Effekte. Besonders ausgeprägt ist die Nephroprotektion beim Einsatz von ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten. Daher sollen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie bevorzugt ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten (bei einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit) in der Monotherapie eingesetzt werden und regelhaft Bestandteil einer Kombinationstherapie sein (AT1-Blocker sind den ACE-Hemmern hinsichtlich des blutdrucksenkenden Effekts nicht überlegen).

Die Kombination aus ACE-Hemmern und AT1-Blockern zeigte keinen therapeutischen Vorteil, war aber mit mehr UAWs verbunden. In der Schwangerschaft sind beide Wirkstoffklassen kontraindiziert. Calciumantagonisten sind den ACE-Hemmern und AT-1-Blockern bezogen auf den Grad der Blutdrucksenkung unterlegen. In der Kombinationstherapie sind vor allem langwirksame Calciumantagonisten, wie Amlodipin oder Nitrendipin geeignet. Sind ACE-Hemmer und AT1-Blocker kontraindiziert, stellen diese alternativ das Mittel der ersten Wahl dar.

Betablocker werden besonders zur Verhinderung koronarer Komplikationen oder bei einer vorliegenden KHK empfohlen. Unter der Berücksichtigung, dass gegebenenfalls Hypoglykämie maskiert werden können, sollten bevorzugt kardio-selektive Betablocker eingesetzt werden. Alternativ wird in der Kombinationstherapie auch der Einsatz von Diuretika empfohlen, bei einer Serumkreatinin-Konzentration bis 1,8 Milligramm pro Deziliter Thiazide und -Analoga, bei einer stärkeren Nierenfunktionseinschränkung bevorzugt Schleifendiuretika. Zusätzlich wird der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure ASS beziehungsweise bei Unverträglichkeit Clopidogrel) in der Sekundärprophylaxe nach Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

4.2 Nierenerkrankungen bei Diabetes/diabetische Nephropathie

Risikofaktoren für die diabetische Nephropathie, die jedoch beeinflussbar sind und auf deren gute Einstellung zu achten ist, sind ein schlecht eingestellter Blutzucker (Hyperglykämie), die Hypertonie, ein hoher BMI, die Hyperlipidämie und Nikotinabusus. Außerdem sollten Patienten mit einem Diabetes auf Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung kardiovaskulärer und renaler Folgeerkrankungen erlaubt. In der Primärprävention einer Nephropathie wird ein HbA1c-Korridor von 6,5 bis 7,5 Prozent angestrebt. Bei Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ist ein HbA1c zwischen 7,0 bis 7,5 Prozent angezeigt, in der Sekundärprävention, also zur Verhinderung der Progression, ein Zielwert unter 7 Prozent (sofern makroangiopathische Komplikationen und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ausgeschlossen sind).

Bei Vorliegen einer Nierenfunktionseinschränkung sollte eine Komedikation nephrotoxischer Arzneimittel wie zum Beispiel non steroidal anti inflammatory drugs (NSAID) oder Röntgenkontrastmittel nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Der Einsatz oraler Antidiabetika wird durch Nierenfunktionseinschränkungen zum Teil stark limitiert. So sind bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 Milliliter pro Minute fast alle Substanzen ausgeschlossen. Alpha-Glu-

cosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol) werden aufgrund der spärlichen Studienlage und des Nebenwirkungspotentials (Wasser- und Elektrolytverluste bei Diarrhöen) bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen, kontraindiziert sind sie bei einer Kreatinin-Clearance unter 25 Milliliter pro Minute. SH sind unter einer Kreatinin-Clearance von 30 Milliliter pro Minute kontraindiziert.

Für Metformin gilt seit Ende 2014 eine Kreatinin-Clearance von unter 45 Milliliter pro Minute als Kontraindikation. Die NICE-Guideline gibt eine Grenze für die abgeschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von unter 30 Milliliter pro Minute als absolute Kontraindikation, von unter 45 Milliliter pro Minute als Grenze zur Überprüfung der Dosierung an. Repaglinid kann unter Dosisreduktion auch noch bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 Milliliter pro Minute eingesetzt werden. Sitagliptin und Saxagliptin können auch bei mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung unter regelmäßiger Kontrolle eingesetzt werden, müssen jedoch in ihrer Dosis reduziert werden.

Bei unzureichender Einstellung des HbA1c-Wertes, einer verstärkten Hypoglykämieeigung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes sollte ein Patient unabhängig von der Nierenfunktion auf Insulin umgestellt werden.

4.3 Lipidsenkung

Der auf unter 100 Milligramm pro Deziliter festgelegte LDL-Zielwert ist der niedrigste in der Literatur belegte Wert, der in Studien von einem Großteil der eingeschlossenen Teilnehmer mit Standardtherapie erreicht werden kann. Bezüglich des Vorgehens in der Lipidsenkung werden zwei Therapiestrategien verfolgt: die Senkung auf einen Zielwert-LDL unter 100 Milligramm pro Deziliter oder die Strategie der festen Dosis (Hochrisiko-Patienten erhalten eine Standarddosis, zum Beispiel Simvastatin 40 mg/d). Statine sind Arzneimittel der ersten Wahl zur Behandlung erhöhter Gesamt- oder LDL-Cholesterinspiegel. Fibrat und Nikotinsäure sollten primär zur Behandlung einer Triglyceridämie eingesetzt werden. Bei einer eGFR kleiner oder gleich 50 Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter sollte die Lovastatin-, Simvastatin- und Rosuvastatin-Dosierung reduziert werden. Bei Atorvastatin, Fluvastatin und Pravastatin ist keine An-

passung erforderlich. Eine Dosisabsenkung wird auch für Fenofibrat, Gemfibrozil oder Nikotinsäure empfohlen.

Zu beachten ist eine mögliche Erhöhung der Transaminasen durch Statine und Fibrat. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Statin und Fibrat wegen eines erhöhten Risikos von UAW (Rhabdomyolyse) nicht angewendet werden. Eine zunehmende Niereninsuffizienz bringt häufig weitere Folgeerkrankungen mit sich, zum Beispiel Restless-Leg-Syndrom, urämischen Pruritus und sexuelle Funktionsstörungen.

4.4 Diabetische Polyneuropathie (dPN)

Die Häufigkeit der sensomotorischen und autonomen diabetischen Neuropathie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes liegt im Mittel bei etwa 30 Prozent. Ziel der medikamentösen Therapie sind die Schmerzreduktion und die Verbesserung der Lebensqualität. Im Durchschnitt ist mit einer Schmerzreduktion von 30 bis 50 Prozent zu rechnen – unabhängig von der Art des Arzneimittels. Da die Schmerzlinderung subjektiv ist und die Abnahme der Symptomschwere vom Patienten beurteilt wird, muss die Therapie individuell erfolgen. Bei gleicher analgetischer Wirksamkeit sollte bevorzugt das Arzneimittel ausgesucht werden, bei dem das renale und kardiale Risiko möglichst gering ausfällt. Der aktuelle Konsensusentwurf der Leitlinie zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie empfiehlt bei leichten bis mäßigen chronischen Schmerzen den Einsatz von trizyklischen Antidepressiva, Duloxetin (SSNRI), Pregabalin oder Tramadol.

Einige Antidepressiva weisen neben der antidepressiven auch eine analgetische Komponente auf. Zur Behandlung der dPN sind unter anderem die Trizyklika Amitriptylin und Trimipramin sowie der Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Duloxetin zugelassen. Nicht zugelassen sind Citalopram, Fluoxetin und Venlafaxin. Es ist zu beachten, dass die Anwendung von zur Behandlung der dPN nicht zugelassenen Arzneimitteln einen Off-Label-Use darstellt. Wichtige Kontraindikationen für die trizyklischen Antidepressiva sind Glaukom, Thrombose, Prostatahyperplasie, kardiale Reizleitungsstörungen und Herzinsuffizienz sowie ein erhöhtes Sturzrisiko. Vor der Behandlung sollte bei Patienten ab 65 Jahren und bei kardialen Risiko ein EKG abgeleitet werden. Gewichtszunahme, Schwindel, Tremor und kardiale Nebenwirkungen sind häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Es ist wichtig, einschleichend zu dosieren. Blutbildkontrollen und Kontrolle der Transaminasen werden angeraten.

Duloxetin ist auf eine Tagesdosierung von bis zu 60 Milligramm einschleichend zu dosieren. Im Allgemeinen zeigt sich eine gute Verträglichkeit. UAWs äußern sich unter anderem in Form von Mundtrockenheit, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Schwinden und Tremor.

Aus der Gruppe der Antikonvulsiva haben Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin die Zulassung zur Behandlung der dPN. Carbamazepin wirkt auf spannungsabhängige Natriumkanäle

und auf sensibilisierte nozizeptive Neuronen im Nervensystem. Aufgrund potentiell gefährlicher UAWs wird es nach Leitlinien allerdings nicht empfohlen. Ein Versuch kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung jedoch unternommen werden.

Gabapentin und Pregabalin wirken auf eine Untereinheit neuronaler Kalziumkanäle. Durch den reduzierten Kalziumstrom in die Nervenzellen werden die Schmerzmediatoren Glutamat und Substanz P vermindert. Gabapentin ist relativ gut verträglich. In der Aufdosierungsphase sollte eine Kontrolle der Pankreasenzyme erfolgen. Pregabalin, der aktive Metabolit von Gabapentin, verursacht zu Beginn Müdigkeit, Schwindel, periphere Ödeme und Gewichtszunahme, was wiederum ein Risikofaktor für Typ-2-Diabetiker hinsichtlich kardiovaskulärer und makroangiopathischer Komplikationen ist. Pregabalin wird mit hohem Evidenzgrad, Gabapentin allerdings nur mit geringerem Empfehlungsgrad (0) empfohlen.

Traditionelle NSAID sollen nicht angewendet werden, da keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit in der Behandlung der dPN vorliegen. Experimentelle Studien und klinische Erfahrung zeigen kaum Wirkung. Außerdem sind die Langzeit-UAWs zu beachten. Im Rahmen eines Therapiever suches können zur Behandlung der dPN zeitlich begrenzt Paracetamol und Metamizol eingesetzt werden, obwohl keine kontrollierten Studien vorliegen. Leber und auch Nierenfunktionsstörung sind Kontraindikationen. Vorsicht ist geboten bei der Selbstmedikation mit Paracetamol. Bei Metamizol sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Agranulozytose, Leukopenie Thrombozytopenie zu beachten und ein labormedizinisches Monitoring zu empfehlen. Zu Flupirtin liegen keine Studien bei der schmerzhaften dPN vor, zudem steht der Wirkstoff in Verdacht lebertoxisch zu sein und ein gewisses Abhängigkeitspotential aufzuweisen.

Bei starken Schmerzen oder definierten Bedingungen, zum Beispiel Komorbidität, Übergewicht, Kontraindikation für trizyklische Antidepressiva (TZA), können auch Opioide als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Geprüft ist die Wirkung zur Behandlung der dPN für Oxycodon, Morphin und L-Methadon. Tilidin zusammen mit Naloxon kann leitliniengemäß eingesetzt werden, wenn Opioide indiziert sind. Allerdings nur mit einem geringen Empfehlungsgrad, da randomisierte kontrollierte Studien (RCT) fehlen. Für Tramadol wurde durch eine Metaanalyse klei-

nerer Studien die Wirksamkeit für dPN nachgewiesen und es kann zur Behandlung der dPN eingesetzt werden. Mit SSRI oder SSNRI sollte Tramadol nicht kombiniert werden, da eine potentiell erhöhte Gefahr für das Serotonin-Syndrom besteht. Weitere Optionen wie Alpha-Liponsäure, Vitamin B, Mexiletin, Capsaicin

oder Lidocain-Pflaster werden nicht empfohlen, beziehungsweise sollten nicht eingesetzt werden. In der Leitlinie werden primär eine Kombination Opioid plus TZA oder Duloxetin oder Pregabalin empfohlen.

5. Interaktionen

Die Polymedikation stellt (nicht nur) beim multimorbiden Diabetiker ein erhöhtes Risiko für Arzneimittelinteraktionen dar. An einer einfachen Formel lässt sich der Anstieg an theoretisch potentiellen Wechselwirkungen für jedes weitere, zusätzlich verabreichte Medikament berechnen:

$$N_{\text{(Anzahl theoretischer Interaktionen)}} = n_{\text{(Anzahl der Arzneimittel)}} * (n-1) / 2$$

Eine Verringerung der blutzuckersenkenden Wirkung kann generell bei allen Antidiabetika, vor allem bei SHs und Gliniden, die über den Cytochrom-P450-Enzymkomplex metabolisiert werden, durch eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenhormonen, Sympathomimetika oder durch Gewichtszunahme, beispielsweise aufgrund von trizyklischen Antidepressiva, Lithium oder atypischen Neuroleptika, auftreten. Zu einer verstärkten blutzuckersenkenden Wirkung kann es unter ACE-Hemmern, bestimmten langwirksamen Sulfonamiden, Tetracyclinen, Chinolon-Antibiotika und Clarithromycin, Fibraten, Sympatholytika, anabolen Steroiden, Salicylaten oder H2-Blockern kommen. Auch die Gabe von NSAID oder Antikoagulantien in Ko-

mediation zu Antidiabetika kann sich auf den Blutzuckerspiegel auswirken.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Insulintherapie. Unter anderem können orale Antidiabetika, ACE-Hemmer, Alpharezeptorenblocker, Anabolika, Fluoxetin, Tetracyclin oder Methyldopa die Wirkung des Insulins verstärken und so zu Hypoglykämien führen. Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Beta-Sympathomimetika, Lithium oder trizyklische Antidepressiva können die Insulinwirkung abschwächen.

In-vitro-Daten legen nahe, dass die DPP-4-Inhibitoren Vildagliptin und Sitagliptin keine Substrate für Cytochrom P450 Enzyme sind und dadurch mit einem niedrigeren Wechselwirkungsrisiko für viele pharmakokinetische Interaktionen behaftet sind. Das Inkretinmimetikum Liraglutid zeigte in vitro auch wenig Einfluss auf den Cytochrom-P450-Komplex, die verzögerte Magenentleerung kann die Resorption oraler Arzneimittel beeinflussen.





Impressum

Herausgeber:

Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
Elsenheimerstraße 39
80687 München

www.kvb.de

Autorin:

Dr. Larissa Weichenberger

Redaktion:

Qualitätssicherung/DMP

Grafik und Layout:

Stabsstelle Kommunikaton

Bilder:

Getty Images/stk24499 (Seite 13),
iStockphoto.com/ConstantineV (Titelseite),
iStockphoto.com/Viorika (Seite 3),
iStockphoto.com/theasis (Seite 6),
iStockphoto.com/HPuschmann (Seite 10),
iStockphoto.com/TragiclyFlawed (Seite 11),
iStockphoto.com/eROMAZe (Seite 12),
iStockphoto.com/FerhatMatt (Seite 16)

Stand:

August 2016