



C. Stettler

PD Dr med Christoph Stettler
Leitender Arzt Universitätspoliklinik
für Endokrinologie
Diabetologie und Klinische Ernährung
Inselspital/Universität Bern
3010 Bern
Christoph.stettler@insel.ch

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 242-4

FALLBEISPIEL 1

57jähriger Mann, neudiagnostizierter Diabetes Typ 2, übergewichtig (BMI 29 kg/m²), Blutzuckerwerte zwischen 8 und 14 mmol/l ohne Therapie.

Frage: Soll man hier direkt mit einem der neuesten Antidiabetika beginnen?

FALLBEISPIEL 2

64jährige Frau, bisher behandelt mit Metformin 2x1 g/Tag und einem Sulfonylharnstoff in maximaler Dosierung. Leicht übergewichtig (BMI 28 kg/m²), Blutzuckerwerte in den Selbstmessungen permanent über 10 mmol/l, HbA1c bei 10.5%.

Frage: Was setze ich als nächstes ein?

FALLBEISPIEL 3

58jährige Mann, Postautochauffeur, bisher behandelt mit Metformin 2x1 g/Tag, deutlich übergewichtig (BMI über 30 kg/m²), HbA1c bei 7.8%, hatte vor 3 Jahren einen Myokardinfarkt, möchte um jeden Preis Hypoglykämien vermeiden (Beruf) und keinesfalls an Gewicht zunehmen.

Frage: Was setze ich als nächstes ein?

EINLEITUNG

Die Entwicklung verschiedener neuer oraler Antidiabetika in den letzten Jahren hat das Spektrum der Therapiemöglichkeiten beim Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) klar erweitert. Mit den Biguaniden, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen, α -Glucosidase-Inhibitoren und DPP-4-Hemmern stehen mittlerweile sechs verschiedene Substanzgruppen für die orale Therapie zur Verfügung. Die grosse Auswahl erleichtert um-

Wie finde ich mich im Dschungel der oralen Antidiabetika zurecht?

gekehrt nicht unbedingt die Wahl des für den einzelnen Diabetiker richtigen Medikaments. Unbestritten – aber in der Praxis nicht einfach umzusetzen – ist die Empfehlung, dass jede medikamentöse Therapie immer von Lifestyleänderungen begleitet werden soll (Ernährung und körperliche Aktivität). Zudem bleibt – trotz der Vielzahl an Medikamenten – der T2DM auch heute noch eine chronische, langsam fortschreitende Erkrankung ohne definitive Heilung. Präventive Massnahmen zur Verhinderung des T2DM sind deshalb wichtig. Im Folgenden findet sich eine kurze Zusammenfassung der heute in der Schweiz verfügbaren oralen Antidiabetika (Übersicht in **Tabelle 1**), gefolgt von einem möglichen Algorithmus zu deren Einsatz. Grundsätzlich kann vorweggenommen werden, dass alle verfügbaren oralen Antidiabetika isoliert für sich eine Verbesserung des HbA1c um ca. 1% erzielen.

BIGUANIDE

Einzige aktuell aus dieser Stoffgruppe verwendete Substanz ist Metformin, wel-

ches die hepatische Gluconeogenese reduziert und so primär die Nüchternblutzuckerwerte absenkt.¹ Parallel dazu wird aber auch die Glucoseaufnahme in die Muskel- und Fettzellen verbessert. Aufgrund seiner sicheren Wirkungsweise und langjähriger klinischer Erfahrung ist Metformin orales Antidiabetikum der ersten Wahl.² Metformin kann beim T2DM mit allen anderen oralen Antidiabetika und mit Insulin kombiniert werden. Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen und Glitazonen führt Metformin nicht zu einer Gewichtszunahme und als Monotherapie nicht zu Hypoglykämien. Mögliche Nebenwirkungen sind vor allem Durchfall, Blähungen und eine gewisse Nausea, welche bei langsamer Dosissteigerung aber seltener auftreten. Metformin sollte möglichst in der Zieldosis von 2x1 g/Tag verabreicht werden. Die gefürchtete Laktacidose ist bei Beachtung der Kontraindikationen (eingeschränkte Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, schwere Infektionen, schwere Hepatopathie) glücklicherweise höchst selten. Das Risiko kann zusätzlich reduziert werden, wenn Metformin vor Gabe von i.v. Röntgenkontrastmittel sowie vor Operationen temporär sistiert wird.

SULFONYLHARNSTOFFE

Alle Sulfonylharnstoffe stimulieren die β -Zelle zur Insulinausschüttung. Es kommt primär zu einer Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte, die Nüchtern-Blutzuckerwerte werden typischerweise weniger beeinflusst. Sulfonylharnstoffe können entsprechend beim T2DM mit verbleibender β -Zell-Funktion eingesetzt werden, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Biguaniden, Glitazonen, α -Glucosidase-Hemmern oder der neuen DPP-4-Hemmern. Als Nebenwirkung stehen die Hypoglykämien im Vordergrund. Das Risiko ist abhängig von der Wirkdauer der Medikamente sowie von medikamentösen Interaktionen und Einschränkungen in der Ausscheidung der Sulfonylharnstoffe. Als Kontraindikationen für den Einsatz von Sulfonylharnstoffen gelten Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit und Hepatopathie.

Tabelle 1. Übersicht über die oralen Antidiabetika (inkl. GLP-1-Analoga, welche s.c. injiziert werden)

Biguanide (vermindern hepatische Glucoseproduktion)

- Metformin (zB. Glucophage, Metfin, etc.)

Klassische Insulinsekretagoga (verstärken Insulinsekretion der β -Zelle)

- Sulfonylharnstoffe (diverse Präparate)
- Glinide: Nateglinid (Starlix), Repaglinid (Novonorm)

Insulinsensitizer (sog. Glitazone oder Thiazolidinedione, verringern die Insulinresistenz)

- Pioglitazon (Actos)

α -Glucosidase-Hemmer (verzögern die intestinale Glucoseresorption)

- Acarbose (Glucobay)
- Miglitol (Diastabol)

Inkretine

- Gliptine: Sitagliptin (Januvia), Vildagliptin (Galvus), Saxagliptin (Onglyza)
- GLP-1-Analoga: Exenatide (Byetta), Liraglutide (Victoza)

Empfehlungen zum Einsatz von oralen Antidiabetika beim Typ 2 Diabetes mellitus

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie empfiehlt angelehnt an internationale Empfehlungen in ihren aktuellen Richtlinien² das folgende Vorgehen, welches auch in der **Abbildung 1** zusammengefasst ist: Primär soll immer (wenn möglich und verträglich) mit Metformin begonnen werden. Als Zusatztherapie zu Metformin sind grundsätzlich Sulfonylharnstoffe (oder bei schlechter Diabeteskontrolle direkt langwirksames Insulin) empfohlen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion können Glinide als Alternative zu den Sulfonylharnstoffen gegeben werden. Glitazone können in ausgewählten Situationen (z.B. bei schwerer Insulinresistenz oder Hypoglykämiegefahr) als zweite Wahl nach Metformin erwogen werden. Gleiches gilt für die neuen Antidiabetika der Inkretingruppe (Gliptine oder GLP-1-Analoga), insbesondere mit Blick auf die günstigen Effekte letzterer aufs Gewicht.

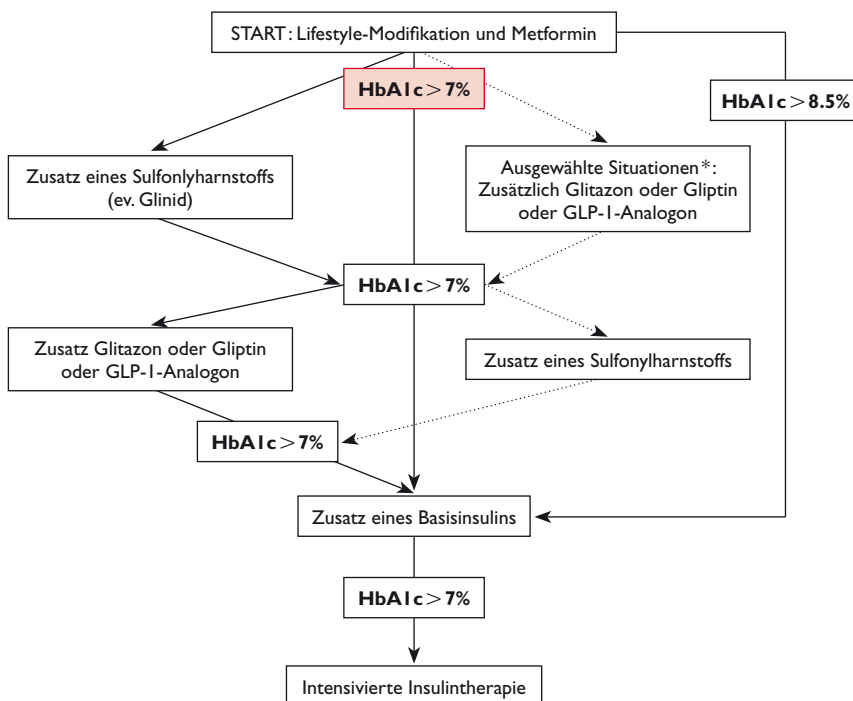


Abbildung 1. Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie zum Einsatz oraler Antidiabetika (Adaptiert von²).

* Ausgewählte Situationen: Vermeiden von Hypoglykämien, Gewichtszunahme; eingeschränkte Nierenfunktion, ausgeprägte Insulinresistenz.

terschiedlich und scheint günstiger für Pioglitazone.³ Unklar ist, ob dieser Unterschied für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko verantwortlich ist, welches kürzliche Studien für Rosiglitazone gezeigt haben.⁴ Beide Medikamente führen zu einer Gewichtszunahme, einerseits durch Vermehrung des subcutanen Fettgewebes, andererseits auch durch Flüssigkeitsretention mit Ausbildung von peripheren Oedemen, was eine Herzinsuffizienz verstärken kann. Die Glitazone können als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Metformin, Gliptinen oder Insulin eingesetzt werden. Bezüglich der Kombinationstherapie mit Insulin ist aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Herzinsuffizienz Vorsicht geboten. Entsprechend sollten Glitazone bei Patienten mit Insulintherapie und Herzinsuffizienz NYHA III-IV nicht eingesetzt werden. Zudem zeigen neuere Studien bei postmenopausalen Frauen vermehrt osteoporotische Frakturen unter Glitazonen.^{5,6} Insgesamt müssen aufgrund dieser neueren Daten die Vorteile der Glitazone (kein Hypoglykämierisiko) bei der Indikationsstellung sicherlich gegen die potenziellen Nachteile abgewogen werden.^a

ALPHA-GLUCOSIDASE-INHIBITOREN

Die Präparate dieser Gruppe (Acarbose und Miglitol) verzögern die Resorption von Glucose aus dem Darm, was primär zu einer Verbesserung der postprandialen Blutzuckerwerte führt. Sie können beim T2DM mit allen anderen oralen Antidiabetika und sowie Insulin kombiniert werden. Kontraindikationen sind die schwere Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit und chronische Darmerkrankungen. Als Nebenwirkungen sind Flatulenz und Diarrhoe Gründe dafür, dass diese Präparate hierzulande eher wenig eingesetzt werden.

GLINIDE

Glinide führen wie die Sulfonylharnstoffe zu einer erhöhten Insulinsekretion der β -Zelle. Da die daraus folgende Insulinsekretion im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen rascher und kürzer ist, beeinflussen Glinide insbesondere die postprandiale Hyperglykämie und wirken weniger auf den Nüchternblutzucker. Glinide können bei T2DM als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Glitazonen und α -Glucosidase-Hemmer eingesetzt werden. Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit und schwere Niereninsuffizienz.

tionen sind Schwangerschaft, Stillzeit und schwere Niereninsuffizienz.

GLITAZONE (AUCH THIAZOLIDINEDIONE)

Die Glitazone wirken über den sog. Peroxisome-Proliferator-Aktivated Receptor γ (PPAR γ) als Insulinsensitizer und reduzieren vor allem die periphere Insulinresistenz. Sie senken sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Blutzuckerwerte. Während beide verfügbaren Präparate (Rosiglitazon und Pioglitazone) das HbA1c vergleichbar senken, ist ihr Effekt auf die Lipidwerte un-

INKRETINE

Klassisch für den T2DM ist eine gegenüber Gesunden verzögerte initiale prandiale Insulinausschüttung mit erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten als Konsequenz. Mitverantwortlich für die rasche Insulinausschüttung nach dem Essen beim Gesunden sind sog. Inkretinhormone, wobei der wichtigste Vertreter das Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) ist. GLP-1 wird nahrungsbhängig aus Zellen des Darms ausgeschüttet und regt die β -Zellen zur Insulinsekretion an, während es gleichzeitig die α -Zellen (Glucagonausschüttung) hemmt. Die Inkre-

a Nachtrag Herbst 2010: Rosiglitazone ist in der Schweiz aus dem Markt zurückgezogen.

tine werden rasch durch die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) abgebaut. Beim T2DM ist diese Inkretinbildung reduziert.⁷ Zwei therapeutische Ansätze sollen den bei T2DM verminderten Inkretineffekt wieder herstellen: einerseits sog. GLP-1-Analoga (Exenatide und Liraglutide) und andererseits die sog. Gliptine (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin), welche die DPP-4 hemmen und damit zu höheren GLP-1-Spiegeln führen. Die DPP-4-Hemmer (Gliptine) können in Tablettenform eingenommen werden und verbessern sowohl die Nüchtern- wie auch die postprandialen Blutzuckerwerte. Die Wirkung der Gliptine ist glucoseabhängig, so dass es bei einer Monotherapie nicht zu Hypoglykämien kommt. Zudem sind sie gewichtsneutral. Selten treten als Nebenwirkungen Nausea, Bauchschmerzen und Erhöhung der Leberwerte auf. Möglich sind Kombinationstherapien mit Metformin und

Sulfonylharnstoffen sowie präparateabhängig auch mit Glitazonen. Gliptine sind jedoch in der Schweiz aktuell nicht zur Kombination mit Insulin zugelassen. Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit und Transaminasenerhöhung sowie (präparateabhängig) die Niereninsuffizienz. Exenatide (Byetta) und Liraglutide (Victoza) gehören zu den GLP-1-Analoga und müssen beide subcutan gespritzt werden, weshalb hier

nicht auf sie eingegangen wird. Obwohl die Inkretine gegenüber oralen Antidiabetika Vorteile aufweisen (Hypoglykämierisiko, Gewichtsverlauf), so ist doch generell zu beachten, dass noch keine Langzeitdaten vorliegen und die Medikamente deshalb zurückhaltend, unter regelmässigen Kontrollen und in ausgewählten Fällen eingesetzt werden sollten (**Abbildung 1**).

Bibliographie

- 1 Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *NEJM* 1996;334:574-9.
- 2 Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED). Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. *Schweiz Med Forum* 2009; 9:50-5.
- 3 Yki-järvinen H. Thiazolidinediones. *NEJM* 2004;351: 1106-18.
- 4 Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM* 2007;356:2457-71.
- 5 Kahn SE, Zinman B, et al. Rosiglitazone-Associated fractures in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2008;31: 845-51.
- 6 Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:129-37.
- 7 Nauck MA, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.