

## Medikamente bei Typ-2-Diabetes – Seite 42

- Heute werden Antidiabetika nicht nur aufgrund ihrer Blutzucker-senkenden Eigenschaften beurteilt, sondern insbesondere anhand ihrer Kapazität, makrovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall zu verhindern.
- Metformin, GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Hemmer gelten aktuell als Antidiabetika der ersten Wahl. Meistens wird bei Typ-2-Diabetes initial Metformin verschrieben, da für diesen relativ gut verträglichen Wirkstoff langjährige klinische Erfahrung vorhanden ist.
- GLP-1-Rezeptoragonisten führen zu einer deutlichen Abnahme von HbA1c und Körpergewicht, wirken sich (mit Ausnahme von Exenatid) kardiovaskulär günstig aus, verursachen aber häufig gastrointestinale Nebenwirkungen.
- SGLT2-Hemmer reduzieren ebenfalls das Gewicht und sind kardiovaskulär vorteilhaft; für mehrere ist insbesondere auch eine günstige Auswirkung bei Herzinsuffizienz nachgewiesen.
- Bleibend erhöhte Blutzuckerwerte erfordern nicht selten eine Behandlung mit Insulin. DPP4-Hemmer kommen allenfalls als gut verträgliche Antidiabetika der zweiten oder dritten Wahl in Betracht.

## Tirzepatid – Seite 46

- Wie zum Beispiel Semaglutid (Ozempic®) wirkt Tirzepatid (Mounjaro®) als GLP-1-Rezeptoragonist. Zusätzlich hat das Medikament aber noch eine agonistische Wirkung an Rezeptoren des «Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids» (GIP).
- Entsprechend der Mehrzahl der GLP-1-Agonisten wird Tirzepatid einmal wöchentlich subkutan injiziert.
- Tirzepatid ist in grossen randomisierten Studien mit verschiedenen anderen antidiabetischen Therapien (und mit Placebo) verglichen worden. Nach 40 bis 52 Wochen Behandlung ergab das Medikament eine Senkung des HbA1c um 2,0 bis 2,5% und eine Abnahme des Gewichts um 7 bis 12 kg. Die Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse sind noch nicht bekannt.
- Wie die GLP-1-Rezeptoragonisten verursacht Tirzepatid sehr häufig Brechreiz, Erbrechen und Durchfall sowie noch weitere gastrointestinale Beschwerden. Es kann die Resorption und Wirksamkeit anderer, gleichzeitig verabreichter Medikamente beeinträchtigen.
- Ein vielversprechendes Medikament, dessen Stellenwert allerdings zurzeit noch nicht genügend definiert ist.

## Arzneimittelprobleme – Seite 47

### Nitrofurantoin kann pulmonale und hepatische Nebenwirkungen verursachen

Eine britische Publikation erinnert an die seit Jahren bekannten seltenen Reaktionen auf Nitrofurantoin. Dieses Medikament kann zu gefährlichen pulmonalen Überempfindlichkeitsreaktionen führen. Ein letaler Verlauf mit Atemversagen ist möglich. Nitrofurantoin kann ferner verschiedene Formen von Leberkomplikationen verursachen.

### Quetiapin als Schlafmittel ungeeignet

Quetiapin wird manchmal «off line» als Schlafmittel verabreicht. Gemäss einer Analyse dänischer Daten steht es aber im Verdacht, zu einer Zunahme gefährlicher Herz-Kreislaufkomplikationen zu führen. Quetiapin eignet sich nicht als Schlafmittel.

### Auch Topiramats in der Schwangerschaft problematisch

Die Auswertung von Registern aus den skandinavischen Ländern zeigt, dass die Verabreichung von Topiramats in der Schwangerschaft ähnlich häufig kongenitale Fehlbildungen und Störungen der neuronalen Entwicklung verursacht wie Valproat. Beide Medikamente sollten deshalb in der Schwangerschaft vermieden werden.

# Medikamente bei Typ-2-Diabetes

Markus Häusermann

Die überwiegende Mehrzahl der Diabeteskranken – rund 6% der Schweizer Bevölkerung – leidet an einem Typ-2-Diabetes. Diese Krankheit stellt ein globales Gesundheitsproblem mit immensen Kosten dar, das primär auf einer schon lange vor Krankheitsausbruch messbaren *Insulinresistenz* beruht, die später von einer progredienten *Störung der Insulinsekretion* gefolgt ist. Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, die sehr oft mit Übergewicht, Hypertonie und Hypercholesterinämie assoziiert ist und in unterschiedlichem Ausmass vererblich ist. Ein Typ-2-Diabetes ist ein gewichtiger Risikofaktor für *makrovaskuläre Herz-Kreislaufkomplikationen* wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und periphere arterielle Verschlusskrankheit und auch eine wichtige Ursache von kardiovaskulär bedingten Todesfällen. Für die Prognose des Typ-2-Diabetes ist daher auch die Behandlung aller Herz-Kreislauf-Risikofaktoren von zentraler Bedeutung. Die meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes benötigen neben der Blutzuckernormalisierung auch eine antihypertensive, eine lipidsenkende und bei höchstem Risiko auch eine antithrombotische Therapie.<sup>1</sup> Chronisch erhöhte Blutzuckerwerte führen auch zu *mikrovaskulären Spätkomplikationen* – also zu diabetischer Nephropathie, diabetischer Neuropathie und diabetischer Retinopathie. Auch zur Verhütung dieser Komplikationen ist neben einer möglichst optimalen Blutzuckereinstellung die Therapie anderer Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie) und die Nikotinabstinenz essentiell.<sup>2</sup>

Der folgende Text konzentriert sich auf die Behandlung des *Typ-2-Diabetes*; die Prinzipien einer modernen Behandlung des *Typ-1-Diabetes* sollen in einer späteren Nummer dargestellt werden.

## Antidiabetika der ersten Wahl

Früher war die antidiabetische Behandlung ausschliesslich auf die Normalisierung des Blutzuckers ausgerichtet. Tatsächlich handelt es sich beim Blutzucker um einen recht aussagekräftigen *Surrogatendpunkt* – lebensgefährliche Komplikationen (Ketoazidose bei Typ-1-Diabetes, hyperosmolares Koma bei Typ-2-Diabetes) können dank der Senkung abnormer Blutzuckerwerte verhindert werden. Langfristig muss der Nutzen der Behandlung jedoch anhand der erwähnten vaskulären Komplikationen beurteilt werden. Antidiabetika werden deshalb heute hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf *klinisch relevante Endpunkte*, d.h. auf die erwähnten makrovaskulären Komplikationen geprüft.<sup>3,4</sup>

## Metformin

Die antidiabetische Wirkung von Metformin (Glucophage® u.a.) beruht wahrscheinlich auf mehreren, nicht restlos

geklärten Mechanismen: wichtig erscheinen die Hemmung der Glukoneogenese in der Leber, die Verbesserung der peripheren Insulinempfindlichkeit und die Reduktion der intestinalen Glukoseresorption. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen und Insulin verursacht Metformin allein weder Hypoglykämien noch Gewichtszunahme und kann bei Übergewichtigen kardiovaskuläre Komplikationen verhindern.<sup>5</sup>

Metformin gilt deshalb weltweit als *das* Antidiabetikum der ersten Wahl. Diese Sonderstellung verdankt Metformin teilweise auch dem Umstand, dass praktisch alle neueren Antidiabetika als Zusatz zu einer Metformin-Basistherapie ausgetestet worden sind. Neuerdings wird teilweise empfohlen, schon primär mit Metformin *und* einem SGLT2-Hemmer oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten zu behandeln.

*Unerwünschte Wirkungen:* Metformin verursacht häufig gastrointestinale Probleme (Durchfall, Geschmacksstörungen, Brechreiz) und soll deshalb initial niedrig dosiert und die Dosis allmählich gesteigert werden. Das Medikament führt zu einer Malabsorption von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure; die B<sub>12</sub>-Spiegel sollten regelmässig kontrolliert werden.<sup>6</sup> Nicht selten ist eine B<sub>12</sub>-Substitution notwendig. Gemäss einer neuen Kohortenstudie könnten Männer, die mit Metformin behandelt werden, vergleichsweise häufiger männliche Nachkommen mit genitalen Missbildungen zeugen.<sup>7</sup>

Die wichtigste *Kontraindikation* ist eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz. Bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 30-45 ml/min soll Metformin nur in reduzierter Dosis (500 bis 1000 mg/Tag) gegeben werden. Kontraindiziert ist das Medikament bei einer eGFR unter 30 ml/min. Bei akuten Magen-Darm-Erkrankungen, grösseren chirurgischen Eingriffen oder anderen Risikosituationen für die Nierenfunktion soll Metformin pausiert werden. Werden diese Regeln beachtet, so besteht kein nennenswertes Risiko, dass es zu der früher gefürchteten Laktatazidose kommt.<sup>8</sup>

## GLP-1-Rezeptoragonisten

GLP-1 («Glucagon-like peptide-1») ist ein «Sättigungshormon», das bei Nahrungszufuhr im Darm freigesetzt wird. Es hemmt die Magenentleerung, stimuliert bei erhöhtem Blutzucker die Insulinsekretion, hemmt die Glukagonausschüttung und erzeugt ein Sättigungsgefühl. Das natürliche GLP-1 kann nicht therapeutisch genutzt werden, da es innerhalb von kurzer Zeit durch die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) abgebaut wird. Mit *Exenatid* wurde erstmals ein gentechnisch hergestelltes Polypeptid verfügbar, das die Wirkung von GLP-1 imitiert, aber von DPP4 nicht inaktiviert wird.

**Tabelle 1: Antidiabetika der ersten Wahl**

Wirkstoffe	Marken	Dosierung	Besonderes**	Kosten***
<b>Metformin</b>	Glucophage u.a.	2x500-1000 mg/Tag per os		8
<b>GLP-1-Rezeptoragonisten</b>				
Exenatid	Byetta	2x 5-10 µg/Tag sc	Nachweis kardiovaskulärer Vorteile fehlt	122
Exenatid retardiert	Bydureon	1x 2 mg/Wo sc		125
Liraglutid	Victoza	1x 0,6-1,8 mg/Tag sc	Generell bei Übergewicht zugelassen (Saxenda)	120
Dulaglutid	Trulicity	1x 0,75-4,5 mg/Wo sc		124
Semaglutid (Injektion)	Ozempic	1x 0,25-2 mg/Wo sc	Generell bei Übergewicht zugelassen (Wegovy)	130
Semaglutid (oral)	Rybelsus	1x 3-14 mg/Tag per os		122
Tirzepatid	Mounjaro	1x 2,5-15 mg/Wo sc	Dualer GLP-1/GIP-Agonist	...
<b>SGLT2-Hemmer*</b>				
Canagliflozin	Invokana	1x 100-300 mg/Tag per os		78
Dapagliflozin	Forxiga	1x 5-10 mg/Tag per os	Bei Herzinsuffizienz zugelassen	56
Empagliflozin	Jardiance	1x 10-25 mg/Tag per os	Bei Herzinsuffizienz zugelassen	55
Ertugliflozin	Steglatro	1x 5 mg/Tag per os		58

\* Die SGLT2-Hemmer sind ausserdem in Kombinationspräparaten (bes. mit Metformin) erhältlich

\*\* Für die hier genannten Antidiabetika ist (mit Ausnahme von Exenatid) nachgewiesen, dass sie gefährliche kardiovaskuläre Komplikationen verhüten können, siehe Text!

\*\*\* Ungefährte monatliche Kosten für übliche Dosen, in CHF

Neuere, besonders langwirkende GLP-1-Rezeptoragonisten sind *Liraglutid*, *Dulaglutid* und *Semaglutid* (siehe Tabelle 1). Semaglutid ist als bisher einziger GLP-1-Rezeptoragonist auch zur oralen Verabreichung erhältlich. *Lixisenatid* hat eine kürzere Halbwertszeit und ist in der Schweiz nur in Kombination mit Insulin-Glargin (*Suliqua*®) erhältlich. Ausserdem ist eine Kombination von Liraglutid mit Insulin-Glargin (*Xultophy*®) verfügbar. Alle GLP-1-Rezeptoragonisten sind *eingeschränkt kassenzulässig*, insbesondere nur für Personen mit einem BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>. Neu ist zudem *Tirzepatid* zugelassen, das zusätzlich als Rezeptoragonist am «Glucose-dependent insulinotropic polypeptide» (GIP) wirkt (separater Text in dieser Nummer).

GLP-1-Rezeptoragonisten senken einen erhöhten Blutzucker ohne Hypoglykämiegefahr, hemmen den Appetit und senken das Körpergewicht. Übliche Dosen dieser Medikamente reduzieren die HbA1c-Werte um 1,0 bis 1,8%. Für die aktuell wichtigsten GLP-1-Rezeptoragonisten ist dokumentiert, dass sie die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität und die Inzidenz von Myokardinfarkten und Schlaganfällen senken. Auch die Progredienz zu einer Makroalbuminurie wird verlangsamt.

Aktuell sind zwei GLP-1-Rezeptoragonisten auch bei übergewichtigen Personen *ohne Diabetes* zugelassen (Liraglutid: Saxenda® und Semaglutid: Wegovy®).

**Unerwünschte Wirkungen:** Besonders initial sind gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) *sehr häufig*. Weitere Magen-Darm-Symptome (Dyspepsie, Meteorismus, Obstipation, Bauchschmerzen u.a.) sind möglich. Ausserdem wurden Fälle von Cholelithiasis und Cholangitis sowie die Verschlechterung einer diabetischen

Retinopathie beobachtet.<sup>10,11</sup> Ob GLP-1-Rezeptoragonisten eine akute Pankreatitis oder Karzinome verursachen können, ist zurzeit nicht restlos geklärt.

**Kontraindikationen** sind die seltene «multiple endokrine Neoplasie Typ 2» und das medulläre Schilddrüsenkarzinom.

### SGLT2-Hemmer

SGLT2 («Sodium-glucose cotransporter 2») ist das wichtigste Transportprotein für die Rückresorption von Glukose und Natrium durch die proximalen Nierentubulusepithelzellen. Die antidiabetische Wirkung von SGLT2 beruht auf der Hemmung dieses Transportproteins. Daneben haben die SGLT2-Hemmer vor allem am Myokard und an den Gefässen weitere Effekte, die bis anhin nicht im Detail verstanden sind. Seit 2014 mit *Canagliflozin* der erste SGLT2-Hemmer eingeführt wurde, sind in der Schweiz noch drei weitere SGLT2-Hemmer («Gliflozine») – *Dapagliflozin*, *Empagliflozin* und *Ertugliflozin* – zugelassen worden (siehe Tabelle 1).

Die SGLT2-Hemmer senken den Blutzucker nur mässig; das HbA1c wird im Mittel um 0,6% gesenkt. Sie bewirken eine osmotische Diurese und eine vermehrte Natriurese. Dadurch reduzieren sie das Körpergewicht, die gesamte und die kardiovaskuläre Mortalität und die Inzidenz von Myokardinfarkten. Nachgewiesen ist auch, dass sie die Progression einer Niereninsuffizienz verlangsamen (auch ohne Diabetes).<sup>12</sup> Im Gegensatz zu den GLP-1-Agonisten ist für die SGLT2-Hemmer bisher nicht nachgewiesen, dass sie auch Schlaganfälle verhindern. Für *Dapagliflozin* und *Empagliflozin* ist gezeigt worden, dass sie nicht nur bei Diabetes, sondern generell bei *Herzinsuffizienz* (mit erhaltener

oder reduzierter Auswurfraction) das Risiko einer Zunahme der Insuffizienz und die kardiovaskuläre Mortalität senken.<sup>13</sup> Diese Wirkstoffe haben deshalb zu einer bedeutenden Verbesserung der Herzinsuffizienz-Therapie geführt. Weiter vermindern sie die Gefahr von Hyperkaliämien über ein breites Spektrum von Nierenerkrankungen und Begleitmedikationen, ohne Hypokaliämien zu verursachen.<sup>14</sup>

Dapagliflozin und Empagliflozin sind zusätzlich auch bei Personen *ohne Diabetes* zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen.

**Unerwünschte Wirkungen:** Unter SGLT2-Hemmern sind Harnwegsinfekte und urogenitale Mykosen häufig. Zu Beginn einer Therapie ist besonders bei älteren Individuen, die eine mässig reduzierte Nierenfunktion aufweisen oder Diuretika einnehmen, mit dem Risiko eines Volumendefizits zu rechnen. Dies kann orthostatische Symptome und eine Abnahme der eGFR verursachen. Gefährliche Infekte wie eine Urosepsis oder eine nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän) sind selten. Ebenfalls selten ist eine «euglykämische» Ketoazidose als Folge des renalen Glukoseverlusts. Unter Canagliflozin sind gehäuft Frakturen und bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko vermehrt Amputationen (besonders der Zehen) beobachtet worden.

**Kontraindikationen:** Nicht empfohlen sind die SGLT2-Hemmer im Allgemeinen bei einer eGFR unter 20 ml/min; bei guter Verträglichkeit können diese Medikamente trotz progredienter Niereninsuffizienz unter der Therapie weiter verabreicht werden. Die blutzuckersenkende Wirkung ist allerdings schon bei einer eGFR unter 45 ml/min stark reduziert; die kardio- und nephroprotektive Wirkung bleibt aber bestehen.

## Insulin

Eine Behandlung mit Insulin ist nicht selten auch bei einem Typ-2-Diabetes notwendig: ein Insulinmangel kann schon primär oder – häufiger – nach längerer Krankheitsdauer vorhanden sein. Seit in den 1980er Jahren erstmals gentechnologisch hergestelltes Humaninsulin verfügbar wurde, sind weiterentwickelte Präparate eingeführt worden, die kurz, mittellang oder lang wirksam sind. Diese sind immer noch ausschliesslich parenteral anzuwenden und kommen dann zum Einsatz, wenn die Blutzuckerziele anders nicht erreicht werden können. Ihre Wirkung ist dosisabhängig, weshalb Blutzucker-Selbstkontrollen und entsprechende Dosisanpassungen notwendig sind. Hypoglykämien sind dennoch ein wesentliches Problem einer Insulintherapie. Insulin führt auch oft zu einer Gewichtszunahme, beeinflusst aber die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen und einer Nephropathie nicht. Eine Internet-Tabelle (Tab. 1i) vermittelt eine Übersicht zu den aktuell verfügbaren Insulinpräparaten. Ausführlichere Hinweise zur Insulintherapie würden den Rahmen des vorliegenden Textes sprengen.

## Weitere Antidiabetika

### Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe waren die ersten oralen Antidiabetika, die verfügbar wurden. Sie senken den Blutzucker, indem sie die Insulinsekretion im Pankreas unabhängig von der Glukosekonzentration stimulieren. Deshalb können sie zu einer Gewichtszunahme und (vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion) zu lang dauernden, gefährlichen *Hypoglykämien* führen. Sie beeinflussen die kardiovaskulären Endpunkte nicht und werden deshalb nicht mehr an vorderer Stelle eingesetzt. Eine Nischenindikation für Sulfonylharnstoffe sind gewisse monogenetische Diabetesformen («MODY»).<sup>15</sup> Da Gliclazid (Diamicron® u.a.) am wenigsten Gewichtszunahme und Hypoglykämien verursacht, sollten keine anderen Sulfonylharnstoffe mehr verwendet werden.

### Repaglinid

Von den «Gliniden», die praktisch gleich wie die Sulfonylharnstoffe wirken, ist in der Schweiz nur noch Repaglinid (NovoNorm® et al.) auf dem Markt. Es stimuliert die Insulinsekretion im Pankreas mit kurzer Wirkdauer und kann deshalb zur Senkung des postprandialen Blutzuckers eingesetzt werden. Die Wirkung auf die kardiovaskulären Endpunkte ist neutral. *Unerwünschte Wirkungen* sind analog den Sulfonylharnstoffen Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Repaglinid wird nur noch selten verwendet.

### Pioglitazon

Von den Thiazolidindionen («Glitazonen») ist nur Pioglitazon (Actos® u.a.) weiterhin in der Schweiz erhältlich. Es senkt den Blutzucker via Erhöhung der Insulinempfindlichkeit von Fettgewebe und Muskulatur. Seine Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte können als marginal vorteilhaft interpretiert werden.<sup>16</sup> Es wirkt sich möglicherweise bei der Diabetes-assoziierten Fettlebererkrankung günstig aus.<sup>17</sup> Problematisch sind die zahlreichen *unerwünschten Wirkungen*: Gewichtszunahme, Wasserretention mit Ödemen und allenfalls einer Zunahme einer Herzinsuffizienz. Letztere gilt nun explizit als Kontraindikation. Weitere, als weniger häufig oder selten taxierte unerwünschte Wirkungen sind: erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko bei Frauen, Blasenurothel-Karzinom, Hypoglykämie, Visusstörungen, Hepatotoxizität. Angesichts der unbefriedigenden Nutzen/Risiko-Bilanz von Pioglitazon sollte das Medikament vermieden werden.

### DPP4-Hemmer

Die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4), die wie oben erwähnt zum raschen Abbau von GLP-1 führt, kann mit den DPP4-Hemmern («Gliptinen») gehemmt werden. So kommt eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung des körpereigenen GLP-1 zustande. Daraus ergibt sich eine Senkung des Blutzuckers: ähnlich, aber weniger ausgeprägt als mit GLP-1-Rezeptoragonisten. Die in der Schweiz erhältlichen DPP4-Hemmer – Alogliptin (Vipidia®), Linagliptin (Trajen-

ta®), Saxagliptin (Onglyza®), Sitagliptin (Januvia® et al.) und Vildagliptin (Galvus® et al.) – unterscheiden sich nicht wesentlich. Sie sind oral wirksam, bewirken keine Hypoglykämien und verursachen keine Zunahme des Körpergewichts. Ein günstiger Einfluss auf Herz-Kreislaufkrankungen oder auf die diabetische Nephropathie sind aber nicht nachgewiesen. *Unerwünschte Wirkungen* sind Cholezystitis und andere biliäre Probleme. Eine Häufung von Pankreatitiden ist nicht überzeugend nachgewiesen. Saxagliptin kann eine Herzinsuffizienz verschlechtern,<sup>18</sup> die anderen Medikamente dieser Klasse sind diesbezüglich neutral. Als vergleichsweise gut verträgliche Medikamente kommen heute DPP4-Hemmer als Antidiabetika der zweiten oder dritten Wahl in Betracht.

### Finerenon

Finerenon (Kerendia®) ist ein neuer nicht-steroidaler Mineralokortikoid-Antagonist, der die Progression einer diabetischen Nephropathie verzögern soll. Der Wirkstoff wurde vor kurzem in dieser Zeitschrift besprochen;<sup>19</sup> sein Stellenwert ist noch ungenügend definiert.

## Empfehlungen für die Praxis

Die Fachgesellschaften verschiedener Länder veröffentlichen regelmässig aktualisierte Therapieempfehlungen. Umfassende, frei zugängliche Informationen finden sich insbesondere in einer neuen Publikation der Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetes und in verschiedenen Publikationen der europäischen und amerikanischen Gesellschaften.<sup>9,20,21</sup>

### Allgemeine Prinzipien

Mehr denn je gilt heute eine individualisierte Behandlung als entscheidend für das Wohl der Diabeteskranken: Dabei sind einerseits nicht-medikamentöse Massnahmen (Ernährungstherapie, Normalisierung des Körpergewichts, körperliche Aktivität), andererseits die Berücksichtigung anderer kardiovaskulärer Risiken (Dyslipidämie, Hypertonie) von entscheidender Bedeutung.

### Insulintherapie

Bei einem neu entdeckten Diabetes muss man zuerst einen *Insulinmangel* ausschliessen. Hinweise darauf sind das plötzliche Auftreten einer symptomatischen Hyperglykämie mit Polyurie, Polydipsie und Asthenie (Typ-1-Diabetes?), unfreiwilligem Gewichtsverlust, Ketonurie und sehr hohen Blutzuckerwerten. Im Zweifel ist es nie falsch, die Blutzuckersenkung mit Insulin einzuleiten; falls es sich später zeigt, dass kein Insulin notwendig ist, kann man auf andere Antidiabetika umstellen.

### Blutzuckerziel

Als Regel gilt, einen *HbA1c-Wert von unter 7%* anzustreben. Wenn sich dies nicht oder nur mit vielen unerwünschten Wirkungen erreichen lässt, können besonders bei älteren Menschen im Einzelfall Werte zwischen 7 und 8%

akzeptiert werden. Wiederholte, schwere Hypoglykämien sollten jedenfalls vermieden werden.

### Initiale Therapie

Sofern keine Insulintherapie notwendig ist und keine fortgeschrittene Niereninsuffizienz besteht (eGFR < 30 ml/min), soll als erstes Medikament *Metformin* eingesetzt werden. Gute Gründe, auf dieses seit Jahren bewährte und kostengünstige Medikament zu verzichten, liegen aktuell nicht vor. In der Schweiz wird empfohlen, zunächst die Metformin-Dosis zu optimieren und dann *sogleich* (unabhängig von den HbA1c-Werten) entweder einen GLP-1-Rezeptoragonisten oder einen SGLT2-Hemmer hinzuzufügen.<sup>20</sup> Dies gilt in besonderem Masse, wenn bereits eine Herz-Kreislaufkrankheit oder eine Nephropathie besteht. International sind die Empfehlungen der Fachgremien zwar nicht ganz einheitlich, eine schon initial kombinierte Therapie ist aber in der Regel die favorisierte Option.

Ist Metformin kontraindiziert oder nicht verträglich, so kann die Therapie mit einem SGLT2-Hemmer begonnen werden.<sup>22</sup> Dabei ist jedoch zu beachten, dass auch SGLT2-Hemmer bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (eGFR < 25 ml/min) kontraindiziert sind.

### Erweiterte Therapie und Kontrollen

Bei ungenügendem Erfolg einer anfänglichen Therapie mit einem bis zwei Antidiabetika ist eine *Dreiertherapie* mit Metformin, einem GLP-1-Rezeptoragonisten und einem SGLT2-Hemmer indiziert. Obwohl diese Kombination nicht in randomisierten Studien untersucht worden ist, erscheint sie aufgrund der klinischen Erfahrungen als zurzeit wirksamste Therapie. (In der Schweiz muss vorläufig bei den Krankenkassen die Kostenübernahme für diese Dreierkombination speziell beantragt werden.)

Bleiben die Blutzuckerwerte hoch, so ist auch eine *Insulin-Behandlung* notwendig (siehe auch Abb.1i online).

Wichtig ist, dass Kontrollen zunächst alle drei Monate, bei stabiler Situation alle 6 bis 12 Monate stattfinden, damit die Therapie nach Bedarf angepasst werden kann. Dabei ist auch wichtig, Diabeteskranken immer wieder erneut für eine geeignete Lebensweise und die Einnahme der Medikamente zu motivieren.

### Schwangerschaft

Bei vorbestehendem Typ-2-Diabetes oder bei einem Schwangerschaftsdiabetes kann bei guter Verträglichkeit mit Metformin behandelt werden. Besonders gegen das Ende der Schwangerschaft finden sich aber nicht selten erhöhte Blutzuckerwerte unter Metformin. Dann ist eine Insulintherapie indiziert.<sup>23</sup>

## Literatur & Ergänzungen

Die Literaturhinweise und die ergänzenden Elemente finden Sie online an folgender Internet-Adresse:

[https://www.infomed.ch/pk\\_template.php?pkid=1232](https://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=1232)



## Medikamente bei Typ-2-Diabetes

- 1 Handelsman Y, Anderson JE, Bakris GL, Ballantyne CM, Beckman JA, Bhatt DL, Bloomgarden ZT, Bozkurt B, Budoff MJ, Butler J, Dagogo-Jack S, de Boer IH, DeFronzo RA, Eckel RH, Einhorn D, Fonseca VA, Green JB, Grunberger G, Guerin C, Inzucchi SE, Jellinger PS, Kosiborod MN, Kushner P, Lepor N, Mende CW, Michos ED, Plutzky J, Taub PR, Umpierrez GE, Vaduganathan M, Weir MR. DCRM Multispecialty Practice Recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases. *J Diabetes Complications*. 2022 Feb;36(2):108101. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108101. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34922811; PMCID: PMC9803322. [\[Link\]](#)
- 2 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580-91. doi: 10.1056/NEJMoa0706245. PMID: 18256393. [\[Link\]](#)
- 3 Steinberg J, Carlson L. Type 2 Diabetes Therapies: A STEPS Approach. *Am Fam Physician*. 2019 Feb 15;99(4):237-243. PMID: 30763055. [\[Link\]](#)
- 4 Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshes AL. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2021 Jan 19;131(2):e142243. doi: 10.1172/JCI142243. PMID: 33463546; PMCID: PMC7810496. [\[Link\]](#)
- 5 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1558. PMID: 9742977. [\[Link\]](#)
- 6 Bell DSH. Metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1423-1428. doi: 10.1111/dom.14734. Epub 2022 May 20. PMID: 35491956. [\[Link\]](#)
- 7 Wensink MJ, Mathiesen ER, Lindahl-Jacobsen R, Eisenberg ML. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring. *Ann Intern Med*. 2022 Sep;175(9):W107. doi: 10.7326/L22-0233. PMID: 36122399. [\[Link\]](#)
- 8 Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other anti-diabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2086-91. doi: 10.2337/dc08-1171. Epub 2008 Sep 9. PMID: 18782901; PMCID: PMC2571051. [\[Link\]](#)
- 9 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Das SR, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Kosiborod M, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S158-S190. doi: 10.2337/dc23-S010. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Jan 26;: PMID: 36507632; PMCID: PMC9810475. [\[Link\]](#)
- 10 He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Li W, Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394. [\[Link\]](#)
- 11 Yoshida Y, Joshi P, Barri S, Wang J, Corder AL, O'Connell SS, Fonseca VA. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2022 Aug;36(8):108255. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108255. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35817678 [\[Link\]](#)

- 12 Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396. [\[Link\]](#)
- 13 Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):2024-2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011. PMID: 35613023. [\[Link\]](#)
- 14 Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, Langkilde AM, Mahaffey KW, McGuire DK, Neal B, Perkovic V, Pong A, Sabatine MS, Raz I, Toyama T, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zinman B, Heerspink HJL. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation*. 2022 May 10;145(19):1460-1470. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35394821. [\[Link\]](#)
- 15 Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1797-805. doi: 10.2337/dc13-3007. PMID: 24929431. [\[Link\]](#)
- 16 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkenland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. PMID: 16214598. [\[Link\]](#)
- 17 Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27322798. [\[Link\]](#)
- 18 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992601. [\[Link\]](#)
- 19 Gysling E. Finerenon. *pharma-kritik* 2022 April 30; 44(1):4. doi: 1037667.pk.2022.1193 [\[Link\]](#)
- 20 Gastaldi G, Lucchini B, Thalmann S, Alder S, Laimer M, Brändle M, Wiesli P, Lehmann R; Working group of the SGED/SSED. Swiss recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the treatment of type 2 diabetes mellitus (2023). *Swiss Med Wkly*. 2023 Apr 1;153:40060. doi: 10.57187/smw.2023.40060. PMID: 37011604. [\[Link\]](#)
- 21 Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140. [\[Link\]](#)

- 
- 22 Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, Patorno E. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022 Jul;175(7):927-937. doi: 10.7326/M21-4012. Epub 2022 May 24. PMID: 35605236. [[Link](#)]
- 23 Hurrell A, White SL, Webster LM. Prescribing for pregnancy: managing diabetes. *Drug Ther Bull.* 2021 Jun;59(6):88-92. doi: 10.1136/dtb.2019.000005. PMID: 34035135. [[Link](#)]