

Neues Medikament (Tablette: SGLT-2-Hemmer) zur Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus

In den letzten Jahren gab es zahlreiche Innovationen im Bereich der Diabetologie. Dies betraf einerseits die Vereinfachung der **Insulin-Therapie** mit schnellwirksamen Insulinen (s.g. **Insulinanaloge**), die dem körpereigenen Insulin sehr nahe kommen. Darüber hinaus wurden auch sehr langwirksame Insuline zur Verfügung gestellt. Ebenfalls wurden neue Wirkstoffe zur Tabletten-Therapie des Typ-2 Diabetes mellitus untersucht. Dies betrifft einerseits die **DPP-IV-Inhibitoren** (z.B. **Sitagliptin: Januvia®**), die seit Jahren erfolgreich auf den Markt sind als auch den injizierten Wirkstoff der **GLP-1-Analoga** (z.B. **Liraglutid: Victoza®**), die zudem mit einer **Gewichtsreduktion** und der auch damit verbundenen Blutzuckersenkung einhergingen.

Seit 2015 und 2016 zeigten Studien durch die innovative Tablette aus der Wirkstoffgruppe der SGLT-2-Hemmer (Sodium dependent glucose transporter-2-Inhibitor) durch zum Beispiel dem Wirkstoff **Empagliflozin (Jardiance®)** eine Verbesserung des Blutzuckerspiegels aber noch wichtiger eine Reduzierung der mit dem Diabetes verbundenen Komplikationen. Dies führte insbesondere zu der ungewöhnlich guten **Risiko-Reduktion** in Bezug auf die Entwicklung eines **Herzinfarktes** sowie der **Herzschwäche (Herzinsuffizienz)**. Somit konnte eine Krankenhausaufnahme durch eine Herzinsuffizienz um 35 % und die Herzkreislaufsterblichkeit um 38 % sowie die Gesamtsterblichkeit um 32 % nach einer **Beobachtungszeit über 3 Jahre** reduziert werden (EMPA-REG-Studie: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes).

Prinzipiell stehen nach dem Therapie-Algorithmus bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus eine Schulung, eine Ernährungstherapie und Steigerung der körperlichen Aktivität sowie einer Raucherentwöhnung im Vordergrund. Als Zweitstufe muss bei einem avisierten Therapieziel die Blutzuckereinstellung mit einem **HbA1c zwischen 6,5-7,5 % Metformin** in aufsteigender Dosierung (zum Beispiel 2x1000 mg pro Tag) gegeben werden. Sind die auch altersentsprechenden Therapieziele nicht erreicht, können hier verschiedene Kombinations-Therapien wie zum Beispiel Metformin mit DPP-IV-Hemmern, Insulin, SGLT-2-Hemmern, **Sulfonylharnstoffen** (z.B. **Glimepirid**) als auch **Gliniden** gegeben werden. Wichtig ist zu bemerken, dass der Diabetes mellitus weltweit zunimmt. Weltweit nimmt die Zahl des Diabetes von 382 Millionen (2013) auf ca. **592 Millionen bis 2015** zu. Alle 10 Sekunden erkranken 3 Menschen an einem Diabetes mellitus.

Wichtig ist, frühzeitig den Typ-2 Diabetes mellitus zu therapieren. Bereits bei Beginn einer **Insulin-Resistenz**, einer Vorstufe des Typ-2 Diabetes mellitus mit zunehmender Unwirksamkeit des körpereigenen Insulins, zeigen sich beginnende Veränderungen der Gefäße am Herzen, der Hauptschlagader als auch im Hirn. **Risikofaktoren** für eine **Gefäßverkalkung (Atherosklerose)** sind neben dem Diabetes mellitus der Bluthochdruck (**Hypertonie**), das **Rauchen** als auch erhöhte **Cholesterinspiegel**, insbesondere hier hohen **LDL-Spiegel** sowie niedrige **HDL-Spiegel**. Die **Herzkreislaufsterblichkeit (kardiovaskuläre Mortalität)** bei Typ-2 Diabetikern ist ebenso hoch wie bei Nicht-Diabetikern die bereits einen Herzinfarkt hatten. Statistisch gesehen liegt nach einer 7-jährigen Beobachtung die hier erwähnte Herzkreislaufmortalität bei ca. 15%. Positiv auf die Verhinderung von Herzkreislaufveränderungen wirken sich die Ernährung mit hohem Anteil von **Obst und Gemüse** sowie eine Bewegung und ein mäßiger Alkoholkonsum aus. Neben den bereits erwähnten Risiko-Faktoren sind auch der **psychosoziale Stress** und das **Übergewicht (Adipositas)** mit zu erwähnen.

Über die Entwicklung des Typ-2 Diabetes mellitus, der unzureichenden Insulinwirkung und der damit hohen **Insulinproduktion** der **Bauchspeicheldrüse** mit anschließendem Erliegen und damit verbundenen Blutzuckeranstieg entstehen Folgeerkrankungen wie zum Beispiel der Augen (Netzhautveränderungen (**Retinopathie**), Linsentrübungen) sowie **Nierenschädigungen (Nephropathie)** sowie **Nervenstörungen** an den unteren Extremitäten (**Polyneuropathie**). Letztere geht auch mit einer Gefühlslosigkeit oder auch mit einem Kribbeln, Stechen und Ameisenlaufen einher.

In der Steno-2-Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Typ-2 Diabetikern insbesondere die **Einstellung der Cholesterin-Spiegel und des Blutdrucks** von **höherer Wichtigkeit** sind als die strenge Optimierung des Blutzuckerspiegels. Somit ist ein Typ-2 Diabetiker immer grundsätzlich auch ein **Hochrisiko-Patient** für Herzkreislaufveränderungen.

Bei vielen Studien, die in den letzten Jahren hinsichtlich Innovationen auf dem Diabetesmarkt durchgeführt worden sind muss grundsätzlich zwischen einer Herzkreislaufsicherheitsstudie und einer klinischen Überlegenheitsstudie unterschieden werden. Letztere haben eine deutlich höhere Wertigkeit. Es ist durchaus selbstverständlich, dass ein Medikament nicht zusätzlich das Herzkreislaufisiko erhöhen sollte. Insbesondere sind auch bei zusätzlicher Gabe von Insulin bei Typ-2 Diabetikern mit einem Herzkreislaufisiko **Unterzuckerungs-Situationen zu vermeiden**. Hier kann eine zu strenge Einstellung auch eine Übersterblichkeit hervorrufen. So wirken sich Unterzuckerungen (**Hypoglykämien**) durch eine sehr strenge Einstellung negativ auf das Überleben aus. Dies konnte in der **VADT** und **ACCORD-Studie** klar nachgewiesen werden.

Im Fokus der derzeitigen Therapie stehen die sogenannten GLP-1-Analoga, die zum Beispiel durch den Wirkstoff Liraglutid das Herzkreislauf-Risiko bei Typ-2 Diabetikern (**Leader-Studie**) signifikant senken konnte. Ein Herzkreislaufisiko kann verhindert werden, wenn drei Jahre lang 66 Patienten behandelt werden. Über demselben Zeitraum müssen 98 Patienten behandelt werden, um einen Todesfalls zu verhindern. Diese sogenannte Number needed to treat ist im Verhältnis zu anderen klinischen Studien sehr gut und positiv zu bewerten. Ähnliche Wirkungen wurden durch das GLP-1-Analoga Semaglutid nachgewiesen. Die bereits erwähnten Tabletten aus der **Wirkstoffgruppe SGLT2-Hemmern** nutzt die Wirkung der vermehrten **Zuckerausscheidung über den Urin**. Damit verbunden sind eine **Gewichtsreduktion** und eine **Entwässerung**. Entwässerungstabletten (Diuretika) werden unter anderem auch bei der Herzinsuffizienz oder auch beim Bluthochdruck eingesetzt. Entwässerungen scheinen sich sehr positiv auf die Verminderung der Sterblichkeit und anderer Komplikationen auszuwirken.

Am besten ist dies für den Wirkstoff **Empagliflozin** (SGLT2-Hemmer) nachgewiesen, in dem über Jahre 7020 Patienten mit einem Typ-2 Diabetes mellitus untersucht worden (**EMPA-REG-Studie**). Einschlusskriterien waren hier ein bereits aufgetretener Herzinfarkt oder Schlaganfall sowie eine gesicherte koronare Herzerkrankung (Herzkranzgefäßverkalkung) oder auch eine gesicherte Gefäßverschlusserkrankung der Beine. Nachweislich führt Empagliflozin zu einer **deutlichen Gewichtsreduktion** zwischen 2-8 kg. Je mehr ein Patient wiegt umso stärker ist die Gewichtsreduktion dieses Wirkstoffes Empagliflozin. Zudem konnte auch der Blutdruck signifikant gesenkt werden und die Eiweißausscheidung im Urin (als Marker für eine Nierenschädigung) reduziert werden. Nachteile sind in dieser Wirkstoffgruppe allerdings Durchblutungsstörungen der Zehen. Dies wird derzeit noch evaluiert. Darüber hinaus kann es auch in seltenen Fällen durch eine Hemmung des Hormonwirkstoffes Glukagon in der Bauchspeicheldrüse zu Übersäuerungen (**Ketoazidosen**)

kommen, die nicht Blutzuckerabhängig sind. Bei Patienten die zusätzlich Entwässerungen nehmen muss auch auf einen plötzlich entstandenen Volumenmangel, insbesondere bei warmen Wetter, hingewiesen werden. Zu erwähnen ist noch, dass auch Harnwegsinfektionen unter Empagliflozin (Jardiance®) auftreten können, die bei Frauen wohl mehr durch die kürzere Harnröhre auftreten als auch Männern. Nach wie vor sind diese Nebenwirkungen sehr selten. Die positiven Wirkungen auf die Herzkreislaufsituationen überwiegen derzeit klar der geringen Nebenwirkungsrate. Nichts desto trotz zeigen die Daten, das über dem Zeitpunkt von über 3 Jahren (nur) 39 Patienten therapiert werden müssen, um mit Empagliflozin einen Todesfalls zu verhindern.

Endokrinologie-Diabetologie-Innere Medizin

Prof. Dr. med. B. L. Herrmann

Facharztpraxis und Labor

Springorumallee 2 –D- 44795 Bochum

Tel. +49-234-978 343 31

Fax +49-234-978 343 36

www.endo-bochum.de

info@endo-bochum.de