

Optimierung der Diabetestherapie

# Vieles spricht für eine initiale Kombinationstherapie

**Weg von der sequentiellen Therapie zur frühen oder sogar initialen Kombinationstherapie? Auf dem Europäischen Diabeteskongress sprachen sich Experten für den frühzeitigen Einsatz von Kombinationen aus, um die Stoffwechselkontrolle zu optimieren und die Sicherheit der Therapie zu verbessern. Ist das der Weg in eine neue Behandlungsära?**



Blutzucker im Wunschbereich?

© BakIBG / Getty Images / iStock

— Trotz innovativer, gut verträglicher und sicherer Medikamente besteht bei der Diabetestherapie weiterhin eine große Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit. „Ein Drittel aller Diabetiker erreichen den angestrebten HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7% nicht“, so Prof. Jochen Seufert, Freiburg i. Br. Das Problem im praktischen Alltag sei, dass zu spät auf die Verschlechterung der Stoffwechsellage reagiert werde [1].

### Progrediente Erkrankung mit komplexer Pathogenese

Grundsätzlich handelt es sich beim Typ-2-Diabetes immer um eine chronisch progrediente Erkrankung, die einer ständigen Therapieanpassung bedarf, wobei der Verlauf individuell sehr unterschiedlich sein kann. So konnte bereits in der UKPDS gezeigt werden, dass nach einem Jahr nur noch 81%, nach drei Jahren nur noch 44% und nach neun Jahren nur noch 13% der Patienten allein mit Metformin ausreichend eingestellt sind [2,3]. „Dies ist nicht verwunderlich, da die Pathophysiologie des Typ 2-Diabetes sehr komplex ist, mit anderen Worten, den verschiedenen Pathomechanismen

kann mit einem Wirkprinzip allein nicht ausreichend Rechnung getragen werden“, so Seufert. Die komplexe Pathogenese spricht nach seinen Worten für eine frühe Kombinationstherapie.

### Argumente für die frühe Kombination

In den Leitlinien wird bei Diabetikern mit einem initialen HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\geq 7,5\%$  der primäre Einsatz einer Kombination als mögliche Option aufgeführt. Damit können die Therapieziele sehr viel schneller erreicht werden als mit einer sequentiellen Therapie [4]. „Wir müssen weg vom ‚treat to fail‘ zu einem proaktiven Vorgehen, also zu einer frühen oder sogar initialen Kombinationstherapie“, so Seufert.

Die wichtigsten Argumente für die frühe Kombination sind das Ausschöpfen synergistischer und komplementärer Wirkprinzipien bei Verminderung der Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Bei der Wahl der Kombinationspartner sollten Einfachheit der Therapie, Hypoglykämierisiko, Gewicht und Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Besondere Bedeutung erhält die frühe Kombination auch durch die günstigen Ergebnisse der großen Outcome-Studien (EMPA-REG OUTCOME- und LEADER-Studie). Prognoseverbessernde Wirkprinzipien sollten Risikopatienten nicht vorenthalten werden.

### Synergistische und komplementäre Wirkkomponenten nutzen!

Der Oldie Metformin ist und bleibt für die Mehrzahl der Patienten das Medikament der ersten Wahl. Nach neueren Untersuchungen hemmt diese Substanz nicht nur die hepatische Glukoseproduktion und fördert die Glukose-Aufnahme in die Muskulatur, sondern wirkt

auch als Sensitizer für die Inkretine und verstärkt somit die Wirkung inkretinbasierter Therapieprinzipien [5]. „Somit empfehlen sich DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten als ideale Kombinationspartner für Metformin“, so Prof. Stefano Del Prato, Pisa. Eine solche Kombination sei nicht nur im Hinblick auf die Stoffwechselkontrolle, sondern auch bzgl. Gewichtsverlauf und Hypoglykämierisiko günstig.

Glitazone sind als Kombinationspartner sowohl für Metformin als auch für ein Gliptin sinnvoll, da diese Substanzen komplementäre Wirkmechanismen entfalten. „Auch für die Triple-Therapie mit Metformin, Pioglitazon und einem GLP-1-Rezeptoragonisten liegen erste positive Erfahrungen vor“, so Del Prato [6].

SGLT2-Inhibitoren wirken vorrangig über eine Hemmung der Glukosereabsorption in der Niere. Auch verbessern sie die Insulinsensitivität der Muskulatur. Nachteilig ist, dass sie die endogene Glukoseproduktion stimulieren. Dieser Effekt wird durch die gleichzeitige Gabe von Metformin aufgehoben. Deshalb ist es sinnvoll, sie nur in Kombination mit Metformin zu verabreichen. SGLT2-Inhibitoren verstärken auch die Glukagonfreisetzung, Gliptine senken sie, sodass eine solche Kombination durchaus auch sinnvoll ist und zwar zusammen mit Metformin als Triple-Therapie [7]. ■

Dr. Peter Stiefelhagen

▪ EASD 2016, 14.9.2016 in München

1. Paul SK et al. *Cardiovasc Diabetol* 2015 Aug 7;14:100
2. Turner RC et al. *JAMA* 1999;281:2005–12
3. Cook MN et al. *Diabetic Med* 2007;24:350–8
4. Khunti K et al. *Diabetes Care* 2015;38:3411–7
5. Cho YM et al. *Diabetologia* 2011;54:219–222
6. Abdul-Ghani MA et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:268–275
7. Hansen L et al. *Endocr Pract* 2014;20:1187–1197