

UPDATE ZUR BEHANDLUNG DES TYP-2-DIABETES

und Implikationen für Patienten mit HIV-Infektion

Dr. med. Sebastian Noe

Foto: Pixabay

Die Deutschen Leitlinien zur Behandlung des Typ 2 Diabetes (T2D) warten auf ihre Überarbeitungen – und das ist dringend notwendig. Die Studienlandschaft zum T2D hat in den vergangenen Jahren eine geradezu revolutionäre Veränderung erlebt, nachdem – für viele wohl überraschend – zunächst in der EMPA-REG OUTCOME Studie eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion durch den SGLT-2 Hemmer Empagliflozin im Vergleich zum Standard of Care bei Patienten mit T2D und hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko gezeigt werden konnte [1], dem sich weitere vergleichbare Ergebnisse mit Antidiabetika der Klasse der SGLT-2 Hemmer (Canagliflozin [2]) und der GLP-1 Agonisten (Albiglutid [3], Dulaglutid [4], Liraglutid [5]) hinzugesellten. All diese Ergebnisse wurden nach der letzten Aktualisierung der nationalen Leitlinien zum T2D publiziert und konnten daher in diesen noch nicht berücksichtigt werden.

NEUER THERAPIEALGORITHMUS AUF EUROPÄISCHER EBENE

Während wir also auf die Neuerscheinung der nationalen Leitlinien warten, wurde auf europäischer Ebene bereits ein überarbeiteter Therapiealgorithmus vorgeschlagen [6], der in Abbildung 1 dargestellt ist. Die entsprechend in Deutschland verfügbaren Antidiabetika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Viele Konzepte sind hierbei unberührt geblieben: So soll weiterhin für jeden Patienten eine Optimierung von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten erfolgen.

Einsatz von Metformin

Auch der Stellenwert von Metformin als Erstlinientherapie dort, wo es keine Kontraindikationen gibt, bleibt weiterhin unberührt. Hier ist zu erwähnen, dass der Einsatz von Metformin (in adaptierter Dosierung) mittlerweile bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min zugelassen ist. Auf Arzneimittelinteraktionen in Zusammenhang mit modernen anti-retroviralen Therapien soll hier erneut hingewiesen werden: Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir [7] führt zu einer Erhöhung der Metformin-Spiegel (AUC↑ ca. 80% bei DTG 50 mg QD), weshalb eine Dosisanpassung und/oder ein therapeutisches Drug-Monitoring zu empfehlen sind. Letzteres könnte vor allem deshalb sinnvoll sein, weil über die Art der Dosisanpassung nach wie vor kein Konsens besteht. Die gebräuchliche Metformin-Dosierung von täglich 2 x 1000 mg sollte jedoch – trotz Zulassung bis zu einer Tagesmaximaldosis von 3000 mg – nicht überschritten werden.

Eine Sonderform des Diabetes mellitus bei Menschen mit HIV-Infektion ist der Diabetes auf dem Boden eines HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms. Obwohl für die Therapie prinzipiell gleiche Grundlagen gelten, ist zu beachten, dass besonders bei betroffenen Menschen mit einer relevanten Komponente einer subkutanen Lipoatrophie diese durch die Gabe von Metformin weiter verschlechtert werden könnte.

Einsatz von SGLT-2 Hemmern, GLP-1 Agonisten oder DDP-4 Hemmern

Eine wesentliche Neuerung im Therapiealgorithmus der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und American Diabetes Association (ADA) ist das Vorgehen nach Ausschöpfen von Lebensstil-Modifikation und Einnahme von Metformin. Die weitere Therapie richtet sich im Wesentlichen danach, ob bei betroffenen Patienten eine atherosklerotische Gefäßerkrankung (v.a. eine koronare Herzerkrankung), eine Herz- oder chronische Niereninsuffizienz vorliegt: Für diese Patientengruppen wird der vorzugsweise Einsatz von SGLT-2 Hemmern und/oder GLP-1 Agonisten empfohlen. Dabei wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz der Einsatz von SGLT-2 Hemmern (unter Beachtung der Nierenfunktion), bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen der Einsatz von GLP-1 Agonisten mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen bevorzugt [6]. In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, dass dem SGLT-2 Hemmer Empagliflozin® der Status einer „Praxisbesonderheit“ zugesprochen wurde, womit dessen Verordnung in der Richtgrößenüberprüfung nicht berücksichtigt wird, wenn bei den behandelten Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Sinne der EMPA-REG Studienpopulation vorliegt.

Liegen bei einem Patienten weder eine kardiovaskuläre Erkrankung noch eine chronische Niereninsuffizienz vor, so stellt sich zunächst die Frage, ob ein deutlicher

Metformin

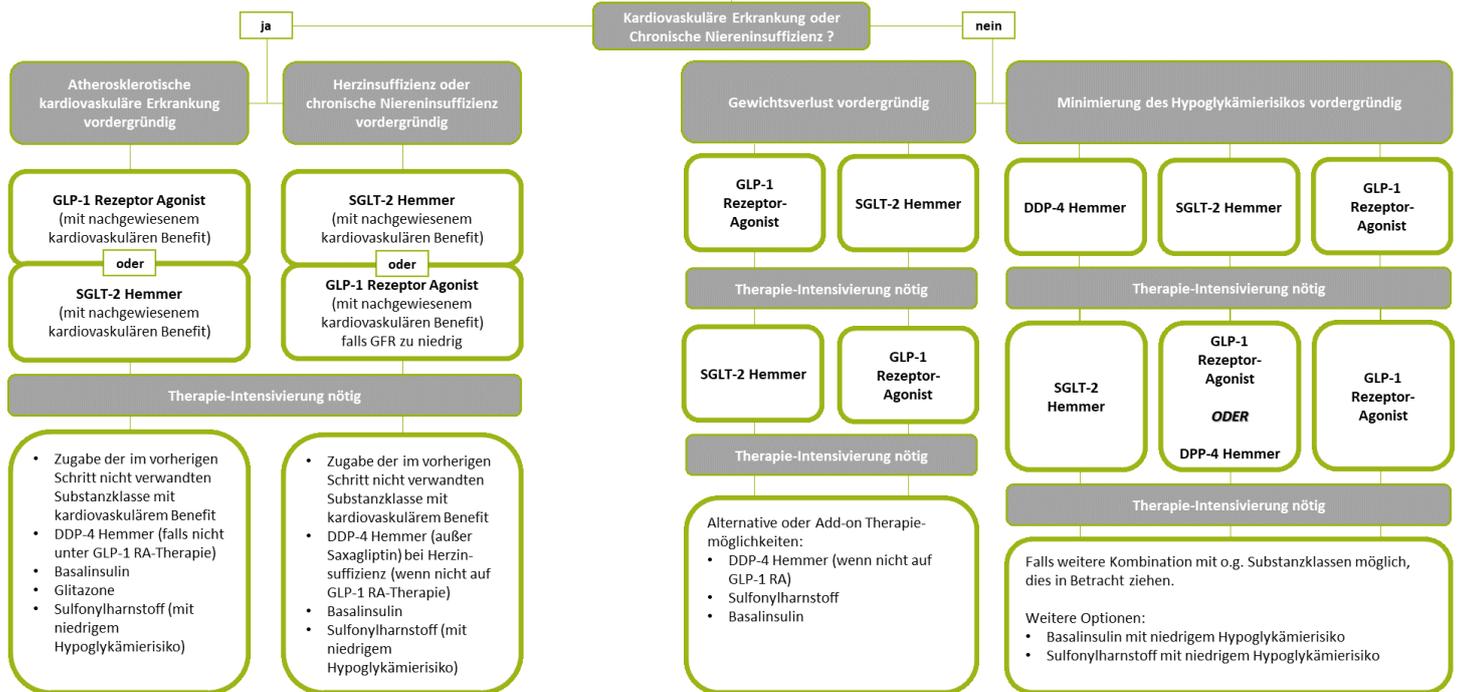


Abb. 1: Therapiealgorithmus der EASD (European Association for the Study of Diabetes) und ADA (American Diabetes Association) zur Behandlung von Menschen mit T2D (modifiziert nach [6]; das therapeutische Vorgehen für Gesundheitssysteme, in denen finanzielle Aspekte Hauptgrund der Therapieentscheidung sind, wurden hier nicht berücksichtigt).

Gewichtsverlust das differentialtherapeutisch im Vordergrund stehende Ziel ist. Auch für diese Patientengruppe stehen GLP-1 Agonisten mit dokumentiert positiver Wirkung auf Gewichtsverlust im Vordergrund, wiederum zusammen mit SGLT-2 Hemmern [6].

Bei allen Patienten, die in keine dieser Gruppen fallen, steht die Vermeidung von Hypoglykämien im Vordergrund, so dass sowohl DPP-4 Hemmer, SGLT-2 Hemmer und GLP-1 Agonisten in Frage kommen [6]; in dieser Gruppe ebenfalls weiterhin erwähnt werden die Glitazone, aus deren Gruppe jedoch in Deutschland nur noch das Pioglitazon zur Verfügung steht, welches jedoch nicht mehr in der Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen enthalten ist und nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen erstattet werden kann.

Insulin

Die Therapie mit Insulin bleibt im Stellenwert unverändert und kommt weiterhin dort zum Einsatz, wo mit Antidiabetika alleine kein ausreichender Therapieerfolg erreicht werden kann. Die Frage ob auch eine Subgruppe von Patienten mit einem schweren Insulindefizienten Diabetes (SIDD) mit verminderter Insulinsekretion aber einer nur mäßigen Insulinresistenz [8] möglicherweise von einer frühen Insulin-Therapie profitieren bedarf weiterer Untersuchungen.

Nachrangige Therapieoptionen

Sulfonylharnstoffe haben mit den aktualisierten Leitlinien in Deutschland weitestgehend an Bedeutung verloren und werden nur als Option betrachtet, wenn alle sonstigen nicht-Insulin-Therapien ausgeschöpft, kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Es wird in diesen Fällen die Verwendung von Sulfonylharnstoffen späterer Generationen empfohlen, die ein niedrigeres Hypoglykämierisiko mit sich bringen. Auch Glukosidase-Hemmer finden keinen Eingang mehr.

Explizit sehen die überarbeiteten Leitlinien auch nicht-Insulin-enthaltende Mehrfachkombinationen vor [6]. Dies ist sicher der Tatsache geschuldet, dass mittlerweile viele Substanzen mit deutlichem klinischen Nutzen zur Verfügung stehen, die ein minimales intrinsisches Hypoglykämie-Risiko mit sich bringen.

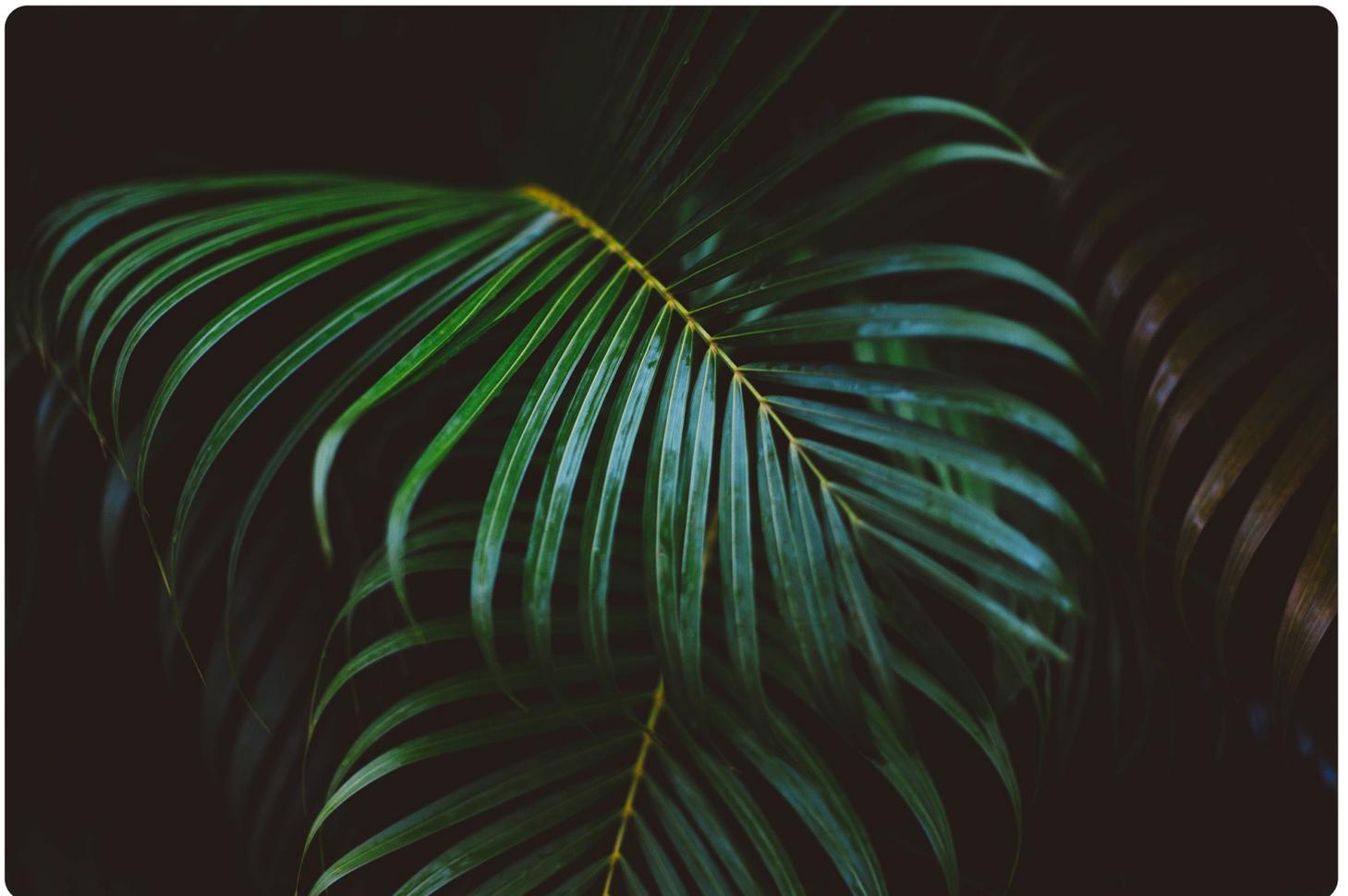
IMPLIKATIONEN FÜR MENSCHEN MIT HIV-INFEKTION UND TYP 2 DIABETES

Menschen mit HIV-Infektion finden im europäisch-amerikanischen Leitlinien Update keine gesonderte Erwähnung. Dennoch dürften sich für diese aufgrund der Orientierung der Therapie am kardiovaskulären Risiko gewissen Implikationen für Menschen mit HIV-Infektion in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ergeben.

Menschen mit HIV-Infektion haben, auch adjustiert auf traditionelle Risikofaktoren, eine erhöhte Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und ein erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden [9]. Obwohl ein Großteil der zuvor erwähnten positiven kardiovaskulären Endpunktdaten aus klinischen Studien an Menschen mit T2D in der Tertiär- bzw. Sekundärprävention entstanden sind, scheint aktuell davon auszugehen zu sein, dass ähnlich positive Effekte – wenngleich sicherlich weniger deutlich – auch in der Primärprävention zu erwarten sein dürften. Da sowohl SGLT-2 Hemmer als auch GLP-1 Agonisten in allen Therapielinien zu den Optionen der Wahl (nach Metformin) zählen, könnte deren Einsatz (nach Ansicht des Autors) bei Menschen mit HIV-Infektion grundsätzlich (nach Einsatz von oder bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegen Metformin) zu bevorzugen sein, mit dem Ansatz, das erhöhte kardiovaskuläre Risiko (teilweise) zu kompensieren. Aus ökonomischen Gründen und mit Hinblick auf das Wirtschaftlichkeitsgebot dürfte hier prinzipiell der Einsatz von SGLT-2 Hemmern zu bevorzugen sein, die je nach Verordnungsart unwesentlich mehr als DPP-4 Hemmer kosten oder sogar günstiger sein können. Komparative Daten zur Anwendung verschiedener moderner Antidiabetika bei Menschen mit HIV-Infektion und T2D liegen nicht vor.

Tab. 1: Übersicht der in Deutschland verfügbaren Antidiabetika (außer Insuline). DANI: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz; „+“ = Ergebnisse kardiovaskulärer randomisierter Sicherheitsstudien; „(+“ = Hinweise aus Beobachtungsstudien und/oder kleineren klinischen Studien (n < 1.000) und/oder positive Ergebnisse aus sekundären Endpunktanalysen kardiovaskulärer randomisierter Sicherheitsstudien; „-“ = keine belegte kardiovaskuläre Risikoreduktion

Gruppe	Substanz	Handelsname	Erhaltungsdosis	DANI ab	Zugelassen bis einschl.	Kardiovaskuläre Risikoreduktion	Kommentar
Biguanide	Metformin	Glucophage® ; Versch. Generika	2 x 1.000 mg täglich	< 45 ml/min	≥ 30 ml/min	(+)	In Kombination mit Hemmern des renalen OCT-2 Transporters (z.B. Dolutegravir) Dosisanpassung und/oder therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen.
Glitazone	Pioglitazon	Actos®	1 x 30-45 mg täglich	—	>4 ml/min	-	Keine generelle Kostenübernahme durch GKV
DDP4 Hemmer	Sexagliptin	Onglyza®	1 x 5 mg täglich	< 45 ml/min	—	-	
	Sitagliptin	Januvia®, Xeluvia®	1 x 100 mg täglich	< 45 ml/min	Dialyse	-	
	Vildagliptin	Galvus®, Jalra®	2 x 50 mg täglich	< 50 ml/min	—	-	
SGLT-2 Hemmer	Dapagliflozin	Forxiga®	1 x 10 mg täglich	Kein Therapiebeginn < 60 ml/min	≥ 45 ml/min	(+)	
	Empagliflozin	Jardiance®	1 x 10 (-25) mg täglich	< 60 ml/min	≥ 45 ml/min	+	
	Ertugliflozin	Steglujan® (Kombination mit Sitagliptin)	1 x 5/100 mg täglich	Kein Therapiebeginn < 60 ml/min	≥ 45 ml/min	Studienergebnisse ausstehend	Einzelsubstanz momentan noch nicht verfügbar
GLP-1 Agonisten (alle s.c.)	Albiglutid	Eperzan®	1 x 30 mg pro Woche	—	≥ 30 ml/min	+	
	Dulaglutid	Trulicity®	Monotherapie: 1 x 0,75 mg pro Woche Kombination: 1 x 1,5 mg pro Woche	—	≥ 15 ml/min	+	
	Exenatid	Byetta®	2 x 10 µg täglich	< 50 ml/min	≥ 30 ml/min	-	Anwendung ca. 60 min vor Mahlzeit, darf nicht nach der Mahlzeit appliziert werden. Beginn mit 2 x 5 µg täglich
	Exenatid Depot	Bydureon®	1 x 2 mg pro Woche	—	≥ 50 ml/min	-	
	Liraglutid	Victoza®	1 x 1,2-1,8 mg täglich	—	s. Kommentar	+	Laut Fachinformation muss bis zur schweren Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) keine Dosisanpassung erfolgen, sollte bei terminaler Niereninsuffizienz aber nicht angewandt werden.



Literatur

1	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2015; 373: 2117-2128
2	Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018; 137: 323-334
3	Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2018; 392: 1519-1529
4	Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2019; 394: 121-130
5	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2016; 375: 311-322
6	Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61: 2461-2498
7	Song IH, Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Zamek-Gliszczyński MJ, Humphreys JE, Bowers GD, Choukour M. The Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72: 400-407
8	Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spiegel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark A, Lahti K, Forsen T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 361-369
9	Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. Nat Rev Cardiol 2019, DOI: 10.1038/s41569-019-0219-9:



Autor dieser Ausgabe

Dr. med. Sebastian Noe
Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie
MVZ Karlsplatz, München

abbvie



Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka
Diabetologie/Endokrinologie: Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg
Gynäkologie: PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatologie:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz,
PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken
Infektiologie: Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen,
PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling
Pharmazie: Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst
Psychiatrie: Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann **Virologie:** Patrick Braun - Dipl.biol.,
PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

InXFo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Herausgeber: InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

