

Orale Add-on-Therapie zu Metformin bei Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin und Glimepirid im direkten Vergleich

Oral add-on therapy to metformin in type 2 diabetes mellitus: A direct comparison between canagliflozin and glimepiride

Autoren**J. Seufert¹****Institut**¹ Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg

Einleitung

Für die medikamentöse Erstlinienbehandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird heute bei fehlenden Kontraindikationen das Biguanid Metformin empfohlen [2, 7]. Dieses orale Antidiabetikum senkt die erhöhten Blutglukosespiegel im Wesentlichen durch eine Verringerung der Glukoneogenese in der Leber [7]. Darüber hinaus wurden Verbesserungen der Insulinsensitivität von Skelettmuskulatur und Fettgewebe gezeigt [4]. Metformin gilt als gewichtsneutral und zeichnet sich durch ein fehlendes intrinsisches Hypoglykämierisiko aus [7]. Wenn sich die Zielwerte der Glykämiekontrolle mit einer Metformin-Monotherapie nicht oder nicht mehr annähernd erreichen lassen, kann der Arzt sein Behandlungskonzept erweitern und zu einer Kombination mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln übergehen. Hierfür stehen unterschiedliche Wirkprinzipien und Substanzklassen zur Verfügung, wie zum Beispiel (in alphabetischer Reihenfolge) DPP-4-Inhibitoren, exogenes Insulin, Glinide, GLP-1-Rezeptoragonisten, seit kurzem SGLT-2-Inhibitoren, sowie Sulfonylharnstoffe und Thiazolidindione. Bisher gibt es keinen Konsens darüber, welches Mittel als erste Wahl für eine Kombinationsbehandlung mit Metformin zu empfehlen ist. Am häufigsten werden nach wie vor orale Kombinationspartner aus der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe verordnet [4]. Einer der bekanntesten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe ist Glimepirid. Während Sulfonylharnstoffe im Allgemeinen initial eine gute blutzuckersenkende Wirksamkeit zeigen, sind andererseits ein fortschreitender Verlust der Betazellfunktion mit progredientem Wirkversagen, gezeigt durch einen Wiederanstieg der HbA_{1c}-Werte, eine häufig beobachtete Gewichtszunahme und ein erhöhtes intrinsisches Hypoglykämierisiko für die Therapieplanung zu berücksichtigen [4, 7]. Diskussionen der letzten Jahre bewerten den Einsatz einer Kombination

von Metformin und Sulfonylharnstoff gerade bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten als möglicherweise kritisch und schlagen vor, im Einzelfall eher alternative medikamentöse Therapiekonzepte in Betracht zu ziehen [9]: Der Verdacht, dass Sulfonylharnstoffe das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen, ist weiterhin nicht widerlegt [8]. Insgesamt reicht aufgrund fehlender prospektiver Studien die Datenlage bisher jedoch nicht aus, um den Einfluss einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich makrovaskulärer Endpunkte abschließend im Sinne der evidenzbasierten Medizin bewerten zu können.

Seit kurzem steht mit den SGLT-2-Inhibitoren eine neue antidiabetische Substanzklasse für die orale Kombinationsbehandlung des Typ-2-Diabetes zur Verfügung, bei der als therapeutischer Angriffspunkt erstmals die Niere genutzt wird: SGLT-2-Inhibitoren verringern beim Typ-2-Diabetes-Patienten die paradox erhöhte Glukoserückresorption im proximalen Nierentubulus [5]. Dieser Mechanismus, der über eine therapeutische Glukosurie eine Absenkung der Serumglukosespiegel bewirkt, führt im Gegensatz zur Sulfonylharnstofftherapie nicht zu einer Stimulation der Insulinsekretion, sondern erfolgt vollständig insulinunabhängig. Weitere Charakteristika der oral verabreichten SGLT-2-Inhibitoren sind das fehlende intrinsische Hypoglykämiepotenzial und, einhergehend mit der Blutzuckerkontrolle, eine konsistente Gewichtsreduktion und moderate Absenkung der Blutdruckwerte [5]. Ein neuer Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist die Substanz Canagliflozin. Im Folgenden werden Ergebnisse aus einer publizierten einjährigen Kombinationstherapiestudie bei Typ-2-Diabetikern vorgestellt, in der Canagliflozin in der Add-on-Therapie zu Metformin einem direkten Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid unterzogen wurde [3].

Diabetologie

Schlüsselwörter

- SGLT-2-Inhibition
- Canagliflozin
- Typ-2-Diabetes
- Glimepirid
- viszerales Fettgewebe
- Hypoglykämie

Keywords

- SGLT-2 inhibition
- canagliflozin
- type 2 diabetes
- glimepiride
- visceral adipose tissue
- hypoglycaemia

eingereicht 25.11.2013**akzeptiert** 09.12.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1359993
Dtsch Med Wochenschr 2014;
139: S65–S69 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Univ. Prof. Dr. med.**Jochen Seufert, FRCPE**

Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg/Brsg.
Tel. 0761/270-34200
Fax 0761/270-34130
eMail Jochen.Seufert@uniklinik-freiburg.de

Tab. 1 Patienten mit Typ-2-Diabetes und stabiler Metformin-Behandlung: Einfluss einer Add-on-Therapie mit Canagliflozin 300 mg, Canagliflozin 100 mg oder Glimpepid auf die Glykämiekontrolle, den Blutdruck und das Körpergewicht. Veränderungen über 52 Wochen [3].

Parameter	Mittelwert zu Studienbeginn			LS-Mittelwert-Veränderung bis Woche 52			Differenz vs. Glimpepid	
	CANA 300 mg	CANA 100 mg	Glimpepid	CANA 300 mg	CANA 100 mg	Glimpepid	CANA 300 mg	CANA 100 mg
RR syst. (mmHg)	130,0	130,0	129,5	-4,6	-3,3	+ 0,2	-4,8	-3,5
RR diast. (mmHg)	79,2	78,7	79,0	-2,5	-1,8	-0,1	-2,4	-1,7
Pulsrate (Schläge pro Minute)	74,6	74,2	73,5	-1,2	-1,1	+ 0,5		
Gewicht (kg)	86,6	86,8	86,6	-4,7% (-4,0 kg)	-4,2% (-3,7 kg)	+ 1,0% (+ 0,7 kg)	-5,7%* (-4,7 kg)	-5,2%* (-4,4 kg)
HbA _{1c} (%)	7,8	7,8	7,8	-0,93	-0,82	-0,81	-0,12†	-0,01
Nü-PG (mmol/l)	9,1	9,2	9,2	-1,52	-1,35	-1,02	-0,51	-0,33

CANA = Canagliflozin; RR syst. = systolischer Blutdruck; RR diast. = diastolischer Blutdruck; Nü-PG = Nüchtern-Plasmaglukose; LS = Last Squares
 * $p < 0,0001$ vs. Glimpepid
 † statistische Überlegenheit vs. Glimpepid

Canagliflozin vs. Glimpepid Add-on zu Metformin: 52-Wochen-Daten

Eine 52-wöchige randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie hat die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer oralen Add-on-Behandlung mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg oder Glimpepid zu einer Metformin-Basistherapie bei 1450 Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. Die Patienten erreichten unter einer Metformin-Monotherapie keine ausreichende Glykämiekontrolle [3]. An der Studie konnten Typ-2-Diabetes-Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren teilnehmen, die seit mindestens 10 Wochen auf stabile Dosen von Metformin eingestellt waren (≥ 2000 mg pro Tag oder ≥ 1500 mg pro Tag bei Unverträglichkeit höherer Dosen) und deren HbA_{1c}-Wert bei Studieneinschluss zwischen 7,0 und 9,5% lag. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 56,2 Jahre (SD 9,2 Jahre), und die Dauer der Typ-2-Diabetes-erkrankung lag im Mittel bei 6,6 Jahren (SD 5,3 Jahre). Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen Metformin-Therapie einmal täglich randomisiert entweder Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg oder den Sulfonylharnstoff Glimpepid. Um das Risiko für Hypoglykämien zu minimieren, konnte der Sulfonylharnstoff auftriiert werden bis zu einer maximalen Dosis von 6 oder 8 mg (je nach länderspezifischer Zulassung). Die durchschnittlich erreichte Maximaldosis betrug in der Glimpepid-Gruppe 5,6 mg (SD 2,3 mg) pro Tag, wobei 82% der Patienten Tagesdosen von mindestens 4 mg erhielten.

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn bis zur Woche 52 untersucht: Die statistische Nicht-Unterlegenheit von Canagliflozin gegenüber Glimpepid galt bei einer Nichtunterlegenheitsspanne von 0,3% als nachgewiesen. Wenn Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden konnte, schloss sich eine Step-Down-Bewertung auf Überlegenheit an. Eine Überlegenheit galt als nachgewiesen, wenn die Obergrenze des 95%-KI der Differenz zwischen den LS-Mittelwert-Veränderungen für die jeweilige Canagliflozin-Dosierung vs. Glimpepid kleiner als 0,0% war. Um den Fehler der 1. Art zu kontrollieren, wurde ein präspezifiziertes hierarchisches Testverfahren angewendet.

Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem Veränderungen der Blutdruckwerte, Lipidveränderungen, die prozentuale Veränderung des Körpergewichts sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie, einschließlich dokumentierter Hypoglykämie-Episoden und schwerer Hypoglykämien.

Zu Studienbeginn und nach 52 Wochen wurden je nach technischer Ausstattung des Studienzentrums bei einigen Patienten-Unterguppen zusätzlich die Körperzusammensetzung (Fettmasse und fettfreie Masse) mithilfe von Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) sowie prozentuale Veränderungen beim subkutanen und viszeralen Fettgewebe mittels Computertomographie (CT) ermittelt.

kurzgefasst

Eine 52-wöchige Studie hat Canagliflozin 100 mg und 300 mg mit dem Sulfonylharnstoff Glimpepid als Add-on-Therapie zu einer stabilen Metformin-Behandlung verglichen. In die Auswertung gingen Daten von 1450 Patienten mit Typ-2-Diabetes ein. Bei einem Teil der Patienten wurden zusätzlich DXA- und CT-Messungen durchgeführt, um Veränderungen bei der Körperzusammensetzung zu erfassen (Fettmasse, fettfreie Masse, subkutanes und viszerales Fettgewebe).

Add-on zu Metformin: Glykämiekontrolle im Vergleich

In der Untersuchung von Cefalu et al. wurde der SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin einem direkten Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glimpepid unterzogen [3]. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA_{1c}-Ausgangswert bei 7,8%. Nach zusätzlicher Gabe von Glimpepid, Canagliflozin 100 mg oder Canagliflozin 300 mg zu einer vorbestehenden Metformin-Behandlung konnten die HbA_{1c}-Werte im Verlauf der 52-wöchigen Beobachtungsphase in allen drei Behandlungsgruppen signifikant gesenkt werden (► Tab. 1). Für die beiden Canagliflozin-Dosierungen zeigte sich im direkten Vergleich eine statistische Nicht-Unterlegenheit gegenüber Glimpepid. Canagliflozin 300 mg war einer Glimpepid-Behandlung im Hinblick auf die HbA_{1c}-Reduktion statistisch überlegen (HbA_{1c}-Reduktion -0,93 %-Punkte für

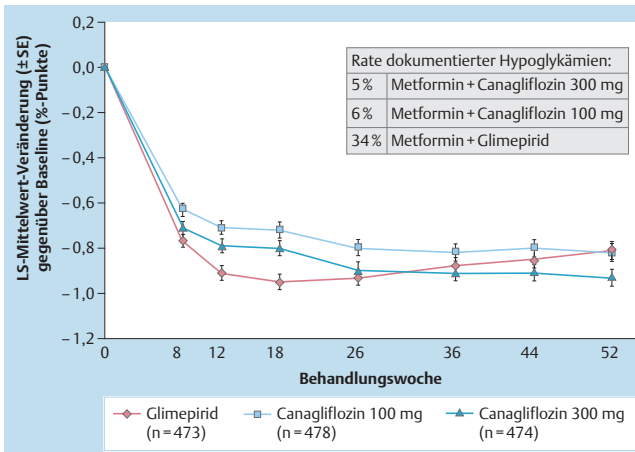


Abb.1 HbA_{1c}-Veränderung in den verschiedenen Studienarmen während der 52-wöchigen Kombinationstherapiestudie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und stabiler Metformin-Behandlung. Unter Glimperid stiegen die Werte ab der 18. Behandlungswoche kontinuierlich leicht an. HbA_{1c}-Baseline: 7,8% [3].

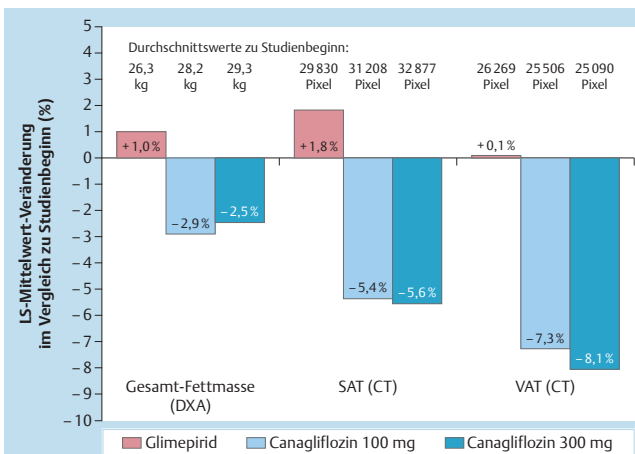


Abb.2 Subgruppenanalysen aus der 52-wöchigen Kombinationsstudie mit Metformin plus Glimperid oder Canagliflozin: Prozentuale Veränderung der LS-Mittelwerte von Parametern der Körperzusammensetzung. Die Veränderung der Gesamt-Fettmasse im Beobachtungszeitraum wurde mithilfe der DXA-Methode bei 208 Patienten gemessen. Die Bestimmung des subkutanen und des viszeralen Fettgewebes erfolgte bei 217 Typ-2-Diabetes-Patienten anhand einer computertomographischen Untersuchung [3]. SAT = subkutanen Fettgewebe; VAT = viszerales Fettgewebe.

Canagliflozin 300 mg, -0,82 %-Punkte für Canagliflozin 100 mg, -0,81 %-Punkte für Glimperid). In Übereinstimmung mit dem unter einer Sulfonylharnstofftherapie allgemein über die Zeit beobachteten Wirksamkeitsverlust zeichnete sich nach der 18. Woche in der Glimperidgruppe ein progredienter leichter Anstieg der HbA_{1c}-Werte ab (► **Abb.1**). Einen HbA_{1c}-Zielwert < 7% hatten zum Studienende 56%, 54% und 60% der Patienten unter Glimperid, Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg erreicht.

Add-on zu Metformin: Begleitende Veränderungen sekundärer Endpunkte

Gewicht und Körperzusammensetzung In der Studienpopulation betrug der BMI zu Beobachtungsbeginn im Mittel 31,0 kg/m² (SD 5,4 kg/m²) und das Durchschnitts-Körpergewicht lag bei

86,6 kg (SD 19,8 kg). Bis zur Woche 52 hatte sich das Gewicht unter beiden Canagliflozin-Dosierungen signifikant reduziert, während unter Glimperid eine leichte Gewichtszunahme beobachtet wurde (Körpergewicht -4,0 kg für Canagliflozin 300 mg, -3,7 kg für Canagliflozin 100 mg, +0,7 kg für Glimperid; ► **Tab.1**) [3].

Die zusätzlichen Untersuchungen zur Körperzusammensetzung bei 208 Patienten (DXA-Messung) und 217 Patienten (CT-Messung) ergaben, dass die Gewichtsabnahme unter Canagliflozin zu rund zwei Dritteln auf eine Reduktion der Fettmasse und zu einem Drittel auf eine Verringerung der fettfreien Masse zurückzuführen war. Die Reduktion der Fettmasse beruhte auf einer Abnahme von viszeralen und subkutanen Fettdepots. Im Abdomen-CT war die Abnahme des viszeralen Fettgewebes insgesamt etwas stärker ausgeprägt (► **Abb.2**) [3].

Blutdruckveränderungen Im Vergleich zu einer Add-on-Therapie mit Glimperid wurde unter der Behandlung mit Canagliflozin in beiden Dosierungsgruppen eine moderate Absenkung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte dokumentiert, bei einer gleichzeitig kaum veränderten bzw. leicht abgesenkten Herzfrequenz (RR syst. -4,6 mmHg für Canagliflozin 300 mg, -3,3 mmHg für Canagliflozin 100 mg, +0,2 mmHg für Glimperid; RR diast. -2,5 mmHg für Canagliflozin 300 mg, -1,8 mmHg für Canagliflozin 100 mg, -0,1 mmHg für Glimperid; ► **Tab.1**) [3].

kurzgefasst

Mit der Add-on-Therapie zu Metformin ließ sich in allen drei Behandlungsgruppen eine Verbesserung der Glykämiekontrolle erreichen. Im Hinblick auf die HbA_{1c}-Senkung

- waren Canagliflozin 100 mg und 300 mg dem Sulfonylharnstoff Glimperid statistisch nicht unterlegen,
- war Canagliflozin 300 mg dem Sulfonylharnstoff Glimperid statistisch überlegen,
- wurde unter Glimperid ab Woche 18 ein progredienter leichter Anstieg der HbA_{1c}-Werte beobachtet.

Die Patienten konnten (einhergehend mit der Blutzuckerkontrolle) ihr Gewicht unter beiden Canagliflozin-Dosierungen reduzieren (statistisch signifikant vs. Glimperid). Darüber hinaus zeigten sich unter der blutzuckersenkenden Behandlung mit Canagliflozin begleitende moderate Absenkungen der Blutdruckwerte. Parallel veränderte sich die Herzfrequenz kaum bzw. zeigte sogar eine leichte Absenkung.

Add-on zu Metformin: Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch führten, traten in allen drei Behandlungsgruppen mit 6% (Glimperid), 5% (Canagliflozin 100 mg) und 7% (Canagliflozin 300 mg) etwa gleich häufig auf. Die Behandlung mit Glimperid war mit einer leicht höheren Rate an schweren unerwünschten Ereignissen assoziiert (8% vs. 5% vs. 5%) [3].

Hypoglykämierisiko In der Studie von Cefalu et al. war eine Hypoglykämie unabhängig von Symptomen als Episode definiert, in der Glukosewerte ≤ 3,9 mmol/l bzw. ≤ 70 mg/dl gemessen wurden (Kapillarglukose und Plasmaglukose) [3]. Ereignisse, bei denen die Betroffenen Fremdhilfe benötigten oder die in einen Krampfanfall oder in Bewusstlosigkeit mündeten, galten als schwere Hypoglykämie. Während der 52-wöchigen Beobachtungsphase war der Patientenanteil mit dokumentierten Hypoglykämie-Episoden unter beiden Canagliflozin-Dosierungen sig-

Tab.2 Häufigkeit ausgewählter unerwünschter Ereignisse unter einer Kombinationstherapie mit Metformin plus Canagliflozin 100 mg, 300 mg oder Glimperid: Anteil betroffener Typ-2-Diabetes-Patienten während der 52-wöchigen Beobachtungsphase einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie [3].

	Anteil Patienten (n)		
Unerwünschtes Ereignis	Glimperid	Canagliflozin 100 mg	Canagliflozin 300 mg
dokumentierte Hypoglykämien (Plasma-Glukose $\leq 3,9$ mmol/l bzw. ≤ 70 mg/dl)	34% (165)	6% (27)*	5% (24)*
schwere Hypoglykämien ^[‡]	3% (15)	< 1% (2)*	< 1% (3)*
Harnwegsinfekt	5% (22)	6% (31)	6% (31)
Genitalmykose			
Männer	1% (3)	7% (17)	8% (20)
Frauen	2% (5)	11% (26)	14% (34)
unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer osmotischen Diurese			
erhöhte Urinfrequenz (Pollakisurie)	< 1% (1)	3% (12)	3,0% (12)
erhöhtes Urinvolumen (Polyurie)	< 1% (2)	< 1% (4)	< 1% (4)
unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem reduzierten intravasalen Volumen			
Lagerungsschwindel	< 1% (3)	< 1% (3)	< 1% (2)
orthostatische Hypotonie	0	< 1% (1)	< 1% (1)

* $p < 0,0001$ vs. Glimperid
 ‡ Fremdhilfe wurde benötigt oder die Hypoglykämie mündete in einen Krampfanfall oder in Bewusstlosigkeit

nifikant geringer im Vergleich zu einer Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid (dokumentierte Hypoglykämien 5% für Canagliflozin 300 mg, 6% für Canagliflozin 100 mg, 34% für Glimperid; **Tab.2**). Auch schwere Hypoglykämien traten unter Canagliflozin seltener auf. Hervorzuheben ist, dass trotz des niedrigen Hypoglykämierisikos der SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin in der 300-mg-Dosierung eine stärkere HbA_{1c}-Absenkung und damit eine effektivere Glykämiekontrolle ermöglichte als die Vergleichssubstanz Glimperid [3].

Volumenmangel und osmotische Diurese Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem intravasalen Volumenmangel (z.B. Lagerungsschwindel, orthostatische Hypotonie) wurden selten berichtet und es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nebenwirkungen als Folge der osmotischen Diurese (z.B. eine erhöhte Urinfrequenz oder eine erhöhtes Urinvolumen) traten unter Canagliflozin zwar nur in wenigen Fällen auf, waren insgesamt aber häufiger dokumentiert als unter einer Glimperid-Behandlung (**Tab.2**) [3].

Lipidveränderungen Eine Canagliflozin-Therapie war gegenüber der Glimperid-Behandlung mit einer Erhöhung des HDL-Cholesterins verbunden. Gleichzeitig stieg auch das LDL-Cholesterin dosisabhängig an, bei geringeren Erhöhungen des Non-HDL-Cholesterins. Es wurde ein leichter Anstieg der LDL/HDL-Ratio beobachtet, der in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich ausgeprägt war (**Abb.3**) [3].

Harnwegsinfekte und Genitalmykosen Im 52-wöchigen Behandlungsverlauf traten unter beiden Canagliflozin-Dosierungen vor allem bei Frauen gehäuft Genitalmykosen auf (Frauen

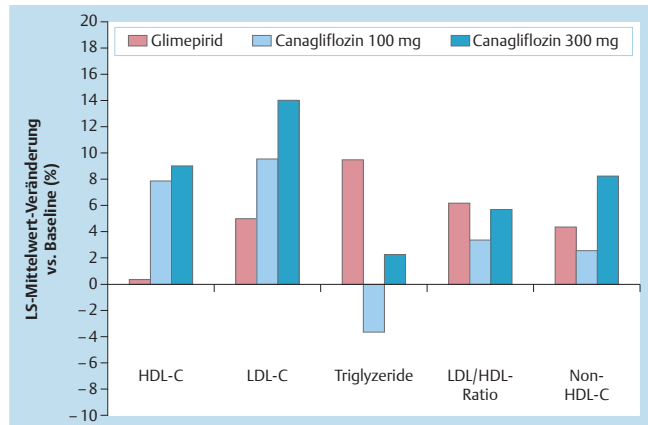


Abb.3 52-wöchige Kombinationstherapiestudie mit Metformin und Canagliflozin (100 mg bzw. 300 mg) vs. Metformin und Glimperid bei Diabetes mellitus Typ 2: Prozentuale Veränderung der LS-Mittelwerte von Lipidparametern [3]. C = Cholesterin.

14% für Canagliflozin 300 mg, 11% für Canagliflozin 100 mg, 2% für Glimperid). Die Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelstark ausgeprägt und wurden mit topischen oder oralen Antimykotika behandelt. Die Rate an Harnwegsinfekten war unter Canagliflozin im Vergleich zur Glimperidgruppe nur leicht erhöht (**Tab.2**) [3].

kurzgefasst

Canagliflozin wurde in beiden Dosierungen insgesamt gut vertragen. Gegenüber Glimperid traten unter der Behandlung mit Canagliflozin signifikant weniger Hypoglykämien auf, trotz einer gleichzeitig stärkeren HbA_{1c}-Absenkung unter der 300-mg-Dosierung. Die Häufigkeit von Genitalmykosen und von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit einer osmotischen Diurese war unter beiden Canagliflozin-Dosierungen erhöht. Ebenso wurden leichte Anstiege des LDL-Cholesterins beobachtet, bei geringeren Erhöhungen des Non-HDL-Cholesterins und der LDL/HDL-Ratio.

Im Fokus: Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes

Untersuchungen aus der Vergangenheit weisen darauf hin, dass der Stellenwert von Hypoglykämien beim Diabetes mellitus Typ 2 im Praxisalltag noch immer unterschätzt wird [10]. Zum einen können Hypoglykämie-Episoden zur erhöhten Morbidität und Mortalität des Patienten beitragen [6, 12]. Zum anderen sind Hypoglykämien insbesondere bei einer Therapieintensivierung kein seltenes Ereignis [1, 11]. Anhand von DiaRegis – einem prospektiven Diabetesregister in Deutschland – wurden die Hypoglykämiehäufigkeiten bei Patienten untersucht, die eine Intensivierung ihrer antidiabetischen oralen Mono- oder Zweifachkombinationstherapie benötigten. In den folgenden 12 Monaten hatten von 3347 Patienten insgesamt 14,1% mindestens ein Hypoglykämieereignis (Blutglukose $< 2,2$ mmol/l bzw. < 40 mg/dl oder $< 2,8$ mmol/l bzw. < 50 mg/dl plus Hypoglykämie-Symptome). 0,8% aller Patienten erlitten eine Hypoglykämie, bei der sie Fremdhilfe benötigten und 0,4% mussten wegen einer Hypoglykämie im Krankenhaus behandelt werden [11]. Faktoren, die eine Hypoglykämie begünstigten, waren unter anderem eine längere Diabetesdauer und höhere HbA_{1c}-Werte vor der Behandlungs-

tensivierung. Außerdem zeigten sich Assoziationen zwischen dem Komorbiditätsprofil und der Häufigkeit von Hypoglykämien: Typ-2-Diabetes-Patienten mit koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz, peripherer Neuropathie, nicht-proliferativer Retinopathie oder klinisch relevanter Depression zu Beobachtungsbeginn erlitten in der Folgezeit häufiger Hypoglykämie-Episoden [11]. Signorovitch et al. haben in einer retrospektiven Untersuchung den Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Risiko für Unfälle mit Krankenhauseinweisung als Folge evaluiert. Hierfür wurden Daten von Typ-2-Diabetikern ausgewertet, die eine medikamentöse antidiabetische Behandlung ohne Insulin erhielten (z.B. Sulfonylharnstoffe, Metformin, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, DPP-4-Hemmer, Inkretinmimetika, Thiazolidindione) [10]. Den insgesamt 5582 Patienten mit Typ-2-Diabetes und dokumentierten Hypoglykämien nach ICD-Kodierung wurde eine Kontrollgruppe mit 27 910 Typ-2-Diabetes-Patienten ohne Hypoglykämieereignisse in der Anamnese gegenübergestellt. Die Häufigkeit krankenhauspflichtiger Unfälle (z.B. Sturz oder Verkehrsunfall) betrug in der Patientengruppe mit Hypoglykämien 5,5% im Vergleich zu 2,8% bei Patienten ohne Hypoglykämie-Diagnose. Nach Adjustierung für verschiedene Baseline-Charakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, antidiabetische Behandlung) war das Risiko für Unfälle, die eine Krankenhauseinweisung zur Folge hatten, in der Patientengruppe mit Hypoglykämien um 39% (Stürze: 36%, Verkehrsunfälle: 82%) erhöht [10]. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass Hypoglykämien auch bei nicht-insulinierten Typ-2-Diabetes-Patienten mit medikamentöser antidiabetischer Therapie im klinischen Praxisalltag eine Rolle spielen können und ein entsprechendes Risiko für die Therapieplanung des Typ-2-Diabetes berücksichtigt werden sollte.

Konsequenz für Klinik und Praxis

Typ-2-Diabetes-Patienten, die mit einer Metformin-Monotherapie keine ausreichende Glykämiekontrolle erreichen, stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen für eine Therapieintensivierung zur Verfügung. Eine einjährige Studie hat die Add-on-Gabe des SGLT-2-Inhibitors Canagliflozin zu einer stabilen Metformin-Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. In dieser Studie wurde Canagliflozin einem direkten Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid unterzogen:

- ▶ Mit der 300-mg-Dosierung von Canagliflozin erreichten die Patienten eine effektivere Glykämiekontrolle als unter Glimperid, bei einem gleichzeitig deutlich niedrigeren Hypoglykämierisiko.
- ▶ Die blutzuckersenkende Wirkung einer Behandlung mit Canagliflozin kann zusätzlich bei den im Durchschnitt Übergewichtigen Patienten mit Gewichtsreduktion und moderater Absenkung der Blutdruckwerte einhergehen.
- ▶ Wenn eine Canagliflozin-Therapie in Erwägung gezogen wird, sollte vor allem bei Frauen das gehäufte Auftreten von Genitalmykosen als substanzspezifische Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibition berücksichtigt werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Behandlung mit der antidiabetischen Substanz Canagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Therapiealternative zur Sulfonylharnstoffbehandlung mit Glimperid bietet.

Autorenerklärung: Prof. Jochen Seufert erhielt Vortragshonorare von Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb, Bayer, Berlin Chemie, Eli Lilly, Ipsen, Janssen, Lifescan, Merck, Merck Sharp Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, Beraterhonorare von Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb, Bayer, Berlin Chemie, Eli Lilly, Ipsen, Janssen, Lifescan, Merck Sharp Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, und Forschungsförderung von Ipsen, Merck Sharp Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Takeda. Unterstützung durch Medical Writing erhielt der Autor durch Anja Lütke (medinform, Ratekau). Diese Unterstützung wurde durch Janssen-Cilag finanziert. Der Artikel wurde auf Initiative von Janssen-Cilag erstellt.

Glossar

BMI =	Body Mass Index
CT =	Computertomographie
diast. =	diastolisch
DXA =	Dual-Röntgen Absorptiometrie
KI =	Konfidenzintervall
LS =	Least Squares
SD =	Standardabweichung
SE =	Standardfehler
syst. =	systolisch
vs. =	versus

Literatur

- Amiel SA, Dixon T, Mann R et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245–254
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ – Langfassung. 1. Auflage. Version 2. 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf (letzter Zugriff 12.12.2013)
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941–950
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795
- Deshmukh AB, Patel MC, Mishra B. SGLT2 Inhibition: A Novel Prospective Strategy in Treatment of Diabetes Mellitus. *Ren Fail* 2013; 35: 566–572
- Garber AJ. Hypoglycaemia: a therapeutic concern in type 2 diabetes. *Lancet* 2012; 379: 2215–2216
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157: 601–610
- Seufert J. Kardiovaskuläre Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus: Schlusswort. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A-1913
- Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 335–341
- Tschöpe D, Bramlage P, Binz C et al. Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes – an analysis of the prospective DiaRegis registry. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 23
- Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28: 2948–2961