



Viel hilft nicht unbedingt viel

Orale Therapie des Diabetes mellitus

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes stützt sich seit Jahren auf die drei Säulen Metformin, Glibenclamid und Insulin. Zahlreiche orale Antidiabetika sind mittlerweile hinzugekommen. Nachdem man die strengen HbA1c-Ziele verlassen hat, wird die Therapie nun wieder übersichtlicher. In Kürze erscheint das Modul „Therapieplanung“ der nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2.

von Til Uebel

Bei der Planung der Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2 ist es wichtig, zunächst den potenziellen Nutzen für den individuellen Patienten zu ermitteln. Ferner spielen seine Präferenzen, Komorbidität und Komedikation sowie die Verträglichkeit der eingesetzten Mittel eine Rolle. Zur Nutzenbewertung sollte man die prognostische Bedeutung einer Diabetesdiagnose für die Lebenszeit heranziehen. Während 50-jährige Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern statistisch bis zu zehn Jahre an Lebenszeit einbüßen, verlieren über 70-jährige Diabetiker allenfalls ein bis drei Jahre. Sowieso hat nur ein kleiner Prozentsatz aller Patienten erst nach jahrelanger antihyperglykämischer Therapie einen Benefit. Daher muss die Indikation zu einer Behandlung, welche die Prognose verbes-

sern soll, insbesondere im Alter gut begründet sein. Die relativ geringe Effektivität der Therapie sollte also gegen die Zeitspanne, während der ein Patient kumulativ profitieren kann, abgewogen werden. Je länger die Lebenserwartung und je gesünder der Patient ist, desto länger sollte die Behandlungszeit sein und umso größer kann dann auch der erreichte Nutzen ausfallen. Therapieziele müssen also individualisiert werden.

Metformin ist Mittel der ersten Wahl

Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung“ sollten bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nicht-pharmakologische Maßnahmen ausgeschöpft werden. Hierzu gehören Sport, Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion, ferner Nikotinverzicht und Schulung des Patienten. Die erhöhte Nüchtern glukose gilt als Indikator für den Beginn einer Therapie, das HbA1c als Parameter, die Therapie zu verändern. Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren und nur geringer Komorbidität wird ein HbA1c-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5% angestrebt. Wird dieser Wert alleine durch nicht-medikamentöse Maßnahmen und / oder Metformin unterschritten, muss er nicht angehoben werden. Bei einer Lebenserwartung unter zehn Jahren reicht es, das HbA1c unter 9,0% zu halten.

Metformin wird als Mittel der ersten Wahl empfohlen, wenn Lebensstil-mo-

difizierende, nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen, um die Blutglukose und das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Eine Metformin-Monotherapie beeinflusst bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern bestimmte vaskuläre Komplikationen positiv und verringert die Mortalität. Vermutlich trifft das auch bei normalgewichtigen Patienten zu, doch ist für diese Gruppe die Studienlage deutlich schlechter.

Metformin sollte wegen seiner Nebenwirkungen langsam aufdosiert werden, Steigerungen über 2000 bis 2550 mg gelten als ineffektiv und potenziell gefährlich. Kontraindikationen sind Nierenversagen und alle Situationen, in denen Azidose gehäuft auftritt, wie z. B. Operationen. Allerdings wird das Risiko der Laktatazidose heute als deutlich niedriger erachtet – es liegt nicht über dem anderer Blutzucker-senkender Substanzen. Wurde Metformin vor einer Operation eingenommen, muss diese nicht grundsätzlich verschoben werden. Auch ein gering erhöhter Kreatininanstieg wird mit Veröffentlichung der neuen Nationalen Versorgungsleitlinie nicht mehr als absolute Kontraindikation gewertet, auch wenn dies unverändert so in der Fachinformation steht. Zuletzt konnte sogar gezeigt werden, dass auch eng überwachte Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz kein höheres Risiko unter der Metformintherapie eingehen und außerdem eine Prognose-Verbesserung erfahren. Trotzdem sollte bei entsprechend geplan-



© Andrey Shchekalev / shutterstock

SERVICE

Das Modul „Therapieplanung“ der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus begreift sich als lebendige Leitlinie – nicht alle Empfehlungen wurden einstimmig beschlossen. Der Konsensusprozess zwischen den Fachgesellschaften ist vorerst abgeschlossen. Die endgültige Fassung der Leitlinie wird nach einer letzten Überarbeitung, in der Kommentare interessierter Leser Eingang in die Leitlinie finden, veröffentlicht.

Weitere Informationen finden Sie unter:

www.versorgungsleitlinien.de



ten Interventionen, insbesondere Angiografien, die Therapiepause grundsätzlich eingehalten werden, schadet doch ein vorübergehender Blutzuckeranstieg in dieser Situation nie.

Der Zeitpunkt der Einnahme spielt für die Wirkung keine Rolle. Für eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit sollte Metformin aber, verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen, unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die empfohlene initiale Tagesdosis beträgt 500 bis 1000 mg und kann bei guter Verträglichkeit bis auf 2550 mg erhöht werden. Der propagierte antikanzerogene Effekt muss noch als spekulativ betrachtet werden.

In der Leitlinie heißt es, der Einsatz von Metformin ist gerechtfertigt, wenn trotz einer Veränderung des Lebensstils Blutzucker und HbA1c über mehrere Quartale im diabetischen Bereich liegen. Empfohlen wird dies in der Regel für Patienten mit mehr als zehn Jahren Lebenserwartung. Individualisierung erforderlich!

Konkret sei folgendes Stufenschema vorgeschlagen (**Abb.1**):

- 1. Schritt: Beginn mit Allgemeinmaßnahmen (HbA1c-Zielkorridor 6,5 bis 7,5 %)
- 2. Schritt: Wenn nötig, zusätzlich Metformin-Monotherapie, HbA1c-Zielkorridor 6,5 bis 7,5 %
- 3. Schritt: Fällt die Entscheidung für zusätzliche bzw. alternative orale Therapien, sollten sie abhängig vom Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden.

In Anbetracht fehlender Endpunktstudien beträgt der HbA1c-Zielkorridor in der Regel 7 bis 8 %. Bei zusätzlichen kardiovaskulären Erkrankungen sollte eine HbA1c-Senkung unter 7 % vermieden werden.

- Bei Patienten mit weniger als zehn Jahren Lebenserwartung ist Symptommfreiheit das oberste Ziel – es reicht, das HbA1c unter 9,0 % zu halten.

Sulfonylharnstoffe eher nicht für Übergewichtige

In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) konnte für eine Sulfonylharnstoff-Therapie mit Glibenclamid hinsichtlich einer Makroangiopathie sowie eines plötzlichen Todes kein Nutzen nachgewiesen werden. Es mussten nur weniger Fotokoagulationen der Netzhaut durchgeführt werden. Erst in der methodisch angreifbaren Follow-up-Studie bestätigte sich der Trend zur Reduktion der Ereignisse. Die ADVANCE-Studie ergab eine verminderte Inzidenz von Nephropathien unter Gliclazid. Für alle anderen Sulfonylharnstoffe (SH) liegen keine Wirksamkeitsbelege zur Senkung klinischer Endpunkte vor. Lang wirkende Präparate wie Glimperid könnten für die Therapie-Adhärenz vorteilhaft sein. Allerdings liegt hier keine Endpunkt-Evidenz vor, sodass ihr Einsatz nicht empfohlen werden kann. SH können das Risiko für Hypoglykämien und für eine moderate Gewichtszunahme (2 kg in der UKPDS) erhöhen, daher eignen sie sich für die Therapie übergewichtiger Typ-2-Patienten als Langzeitmonotherapie wohl weniger als Metformin, zumal die Wirksamkeit der SH im Behandlungsverlauf nachlässt. Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin zeigten die UKPDS und einige andere Studien negative Auswirkungen auf die Mortalität, was auch Metaanalysen bestätigten. Bis heute steht diese Kombinationstherapie in der Diskussion.

Zweite Wahl sind Insulin und Sulfonylharnstoffe

Zwar liegt bei Typ-2-Diabetes in aller Regel eine Insulinresistenz mit endogener Hyperinsulinämie vor, dennoch ist eine Insulintherapie bei ausreichender Dosis-

wirkung wirksam. Durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut lässt sich die Resistenz überwinden.

Die Leitlinie empfiehlt SH oder Insulin als Mittel der zweiten Wahl. Bei einem HbA1c über 7,5 % kann bei Metformin-unverträglichkeit als First-Line-Präparat auch Glibenclamid oder Insulin erwogen werden. Da es Hinweise aus Studien gibt, dass SH hinsichtlich ihres Nutzens nicht gleich zu bewerten sind, sollten Glibenclamid und Gliclazid bevorzugt werden. Sie sind die einzigen Substanzen, für die ein Nutzen belegt wurde.

Wird das individuelle HbA1c-Ziel nicht erreicht, kann das Präparat gewechselt oder aber eine Kombinationstherapie erwogen werden. Hierzu bietet sich vor allem Basalinsulin zur Nacht plus Metformin an. Die Kombination SH mit Metformin wird von keiner der Fachgesellschaften empfohlen, da Hinweise auf eine erhöhte kardiale Sterblichkeit vorliegen.

Therapiealternativen α-Glukosidasehemmer

Für die α-Glukosidasehemmer Acarbose und Miglitol liegen keine Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vor. Für die Wirkung von Acarbose ist nur die Senkung von Blutzucker und HbA1c ausreichend belegt. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind bei beiden Medikamenten häufig.

Glimperid

Für Glimperid stehen Endpunktstudien bis heute aus. Da Wirkprinzip und chemische Struktur den SH ähneln, werden sie oft dieser Stoffgruppe zugeordnet. Die Einmalgabe ist theoretisch ein Vorteil.

Glitazone (Thiazolidindione)

Troglitazon wurde wegen Hepatotoxizität nicht in Deutschland zugelassen, Rosiglitazon wegen der Gefahr von Myokardinfarkten vom Markt genommen. Pioglitazon wird seit April 2011 von der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht mehr erstattet (bis auf begründete Einzelfälle).

Glinide

Weder für Repaglinid noch für Nateglinid liegen Wirksamkeitsbelege zur Risikore-

duktion klinischer Endpunkte vor. Beide Glinide senken die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c. Die kurze Halbwertszeit sollte ein Vorteil sein, bei fehlender Therapieadhärenz liegt hierin allerdings gleichzeitig ein Nachteil. Obwohl Glinide schon jahrelang eingesetzt werden, ist ihr langfristiger Einfluss auf Morbidität und Letalität nicht untersucht. Wirkung und Nebenwirkungen sind den SH ähnlich. In den 73b-Verträgen gelten sie als unwirtschaftliche Substanzen. Der gemeinsame Bundesausschuss wollte die Glinide aus der Verordnungsfähigkeit herausnehmen. Der Beschluss wurde vom Bundesgesundheitsministerium vorerst nicht umgesetzt.

Gliptine

Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte durch Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Linagliptin liegen nicht vor. Die HbA1c-Senkung ist statistisch signifikant, wenn auch sehr gering. Gliptine verstärken den Inkretineffekt, der bei längerer Diabetesdauer jedoch verloren geht. Infektionen und gastrointestinale Nebenwirkungen sind zwar häufig, aber selten relevant.

Linagliptin war einer der ersten Wirkstoffe, der in der frühen Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG) den Nachweis eines erkennbaren Zusatz-Nutzens zur Vergleichstherapie – in diesem Falle SH – ver-

fehlte. Als Konsequenz verzichteten die Hersteller darauf, den neuen Wirkstoff in Deutschland zu vermarkten. Derzeit hat der Gemeinsame Bundesausschuss erstmals die Nutzenbewertung für Arzneimittel aus dem sogenannten Bestandsmarkt veranlasst. Dabei handelt es sich um die Wirkstoffe Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin sowie um deren Kombination mit Metformin. Für die fixe Kombination aus Saxagliptin und Metformin sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen als belegt an. Die anderen Verfahren sind noch nicht abgeschlossen.

Dapagliflozin: Erster SGLT2-Hemmer

Bei Dapagliflozin erkannte das IQWiG ebenfalls keinen Zusatznutzen an. Als erster Vertreter der neuen Substanzklasse der SGLT2-Hemmer wurde Dapagliflozin im Sommer 2012 von der EMA zur Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen. 2011 hatte die FDA aufgrund von Hinweisen auf vermehrtes Auftreten von Brust- und Blasenkarzinomen die Zulassung verweigert und ihre Einschätzung 2012 bestätigt. Dapagliflozin bewirkt eine kontrollierte moderate Glucosurie, verringert eine Hyperglykämie und erleichtert eine Gewichtsabnahme. Das Nebenwirkungsspektrum ist in Anbetracht von gerade einmal 4000 Behandelten in den Zulassungsstudien noch nicht absehbar. Es schließt – wie zu erwar-

ten – Harnwegs- und Genitalinfektionen sowie eine ausgeprägte Exsikkose ein. Langzeitdaten stehen noch nicht zur Verfügung.

Verbesserung der Prognose ist überschätzt worden

Während für die akute Behandlung gefährlicher Hyperglykämien ein ganzes Arsenal an Medikamenten zu Verfügung steht, ist die Verbesserung der Prognose durch alleinige blutzuckersenkende Medikation massiv überschätzt worden.

So belegen Studien wie ADVANCE und UKPDS nur einen minimalen Nutzen bei der Verhinderung von mikrovaskulären Erkrankungen. Neuere Studien zeigen bei multimorbiden hausärztlich betreuten Patienten als auch bei anderen Patienten keinen Effekt (VADT) oder aber sogar Nachteile einer strengen Blutzuckereinstellung (ACCORD). Erst nach Jahren könnte sich ein Vorteil einer moderaten Therapie herausstellen, so die UKPDS-Follow-up-Untersuchung, die allerdings methodisch nicht als so wertvoll zu beurteilen ist.

Aus diesen Studien ist abzulesen, dass

- eine Kombination mehrerer Präparate potenziell schädlich ist,
- eine aggressive HbA1c-konzentrierte Blutzuckersenkung schadet und
- eine nur auf Symptombefreiheit orientierte Therapie insbesondere im Alter die individuelle Prognose nicht verschlechtert.

Drei Empfehlungen für den Hausarzt

Da es für den Nutzen einer Kombination von oralen Antidiabetika keine Evidenz gibt, sollten in der Regel nicht zwei oder gar mehr orale Blutzucker-senkende Substanzen nebeneinander verordnet werden. Nicht zuletzt gab die ungeklärte erhöhte Sterblichkeit in der ACCORD-Studie Anlass zur Spekulation, dass der Einsatz mehrerer Blutzucker-senkender Wirkstoffe schädlich sein könnte. Lediglich die Kombination von Insulin und Metformin gilt als sicher. Zu einer Kombination von SH mit Insulin wird generell nicht geraten. Therapiealternativen wie α -Glukosidasehemmer, Glimperid als SH der dritten Generation, Glinide, Glitazo-

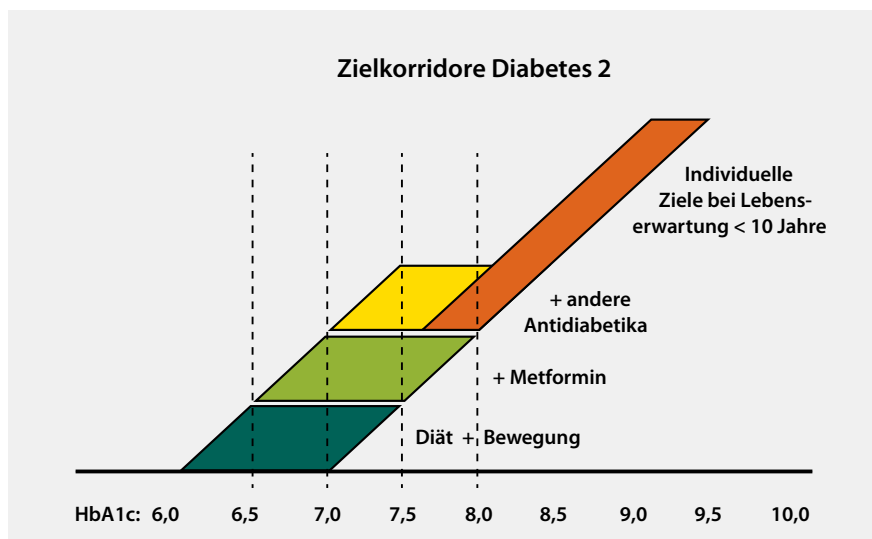


Abb. 1: Das HbA1c-Ziel ist für Patienten individuell zu bestimmen (U.Poppert 2011).



ne und Gliptine sind in der Regel entbehrlich und können nicht empfohlen werden.

Therapieziele sollten mit dem Patienten individuell erarbeitet werden. Will dieser auf eine (evtl. extrem geringe) Risikoreduktion z. B. wegen fortgeschrittenen Alters oder Multimorbidität verzichten, kann das Ziel losgelöst von einem HbA1c-Wert auf Symptomfreiheit beschränkt werden.

Nicht zuletzt ergeben sich auch aus Nebenwirkungen individualisierte Therapieziele. Hypoglykämien sollten grundsätzlich vermieden werden, auch wenn ein Ansteigen des HbA1c in Kauf genommen werden muss.

Konsequente Behandlung der Risikoparameter lohnt sich

Ein Diabetes bzw. der Risikofaktor chronische Hyperglykämie bringen schon eine starke Medikalisierung mit sich, verbunden mit möglichen unerwünschten Folgen wie Arzneimittelnebenwirkungen und Gewichtszunahme. In vielen Fällen lässt sich eine Fixierung auf die Erkrankung beobachten: Die Patienten messen häufig ihren Blutzucker, haben Ängste oder Gewissensbisse. Infolge der ärztlichen Intervention erleben nicht wenige jedes Essen als Sünde. Und die Gesellschaft weist ihnen Schuld wegen der hohen Kosten der Erkrankung zu.

Ein Recall-System wie das DMP verbessert die Prognose, indem es akute Dekompensationen verhindert und Folgeerkrankungen

reduziert. Mit Empathie sollte man eine kontinuierliche Betreuung, die auf gegenseitigem Vertrauen basiert, aufbauen. Bei allen präventiven Bemühungen, die Hausärzte heute unternehmen, sind Diabetiker eine Patientengruppe, für die sich eine konsequente Behandlung der Risikoparameter lohnt. Hierzu gehören neben einer genauen Anamneseerhebung z. B. hinsichtlich kardialer Probleme viertel- oder halbjährlich (je nach Risiko und Krankheitsstand) die regelmäßige Kontrolle der Füße, des Blutdrucks, der Nierenfunktion und des Augenhintergrundes. Auch sollte der Arzt Hilfestellung bei der Raucherentwöhnung anbieten, den Einsatz von Statinen und ASS diskutieren sowie podologische Leistungen, Einlagen und orthopädische Schuhe verordnen. Informationsveranstaltungen im Sinne von Schulungen unterstützen ebenso wie eine enge Hausarzt-Patientenbindung.

In Kürze wird sich der Autor in einem weiteren Beitrag mit Insulinen, Inkretinen und Empfehlungen zur Blutzuckerselbstmessung beschäftigen.

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Til Uebel Facharzt für
Allgemein- und Notfallmedizin und
Diabetologie, Burgtorstr. 2,
74930 Ittlingen



E-Mail: til.uebel@t-online.de

Mögliche Interessenkonflikte: keine deklariert

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Die Ziele der Diabetes-Therapie müssen individualisiert werden. Dabei sollte der potenzielle Nutzen der Therapie für den Patienten berücksichtigt werden.
- Metformin ist das orale Antidiabetikum der ersten Wahl. Es ist die effektivste Substanz, um kardiovaskuläre Folgeschäden zu reduzieren. Mittel der zweiten Wahl sind Sulfonylharnstoffe oder Insulin.
- In der Regel sollten orale Antidiabetika nicht kombiniert werden. Die ACCORD-Studie deutet auf Risiken einer solchen Kombinationstherapie hin.
- In viertel- oder halbjährlichen Abständen sollte der Patient präventiv auf mögliche Folgeerkrankungen untersucht werden.