

Diabetologie in Klinik und Praxis: Was muss unbedingt, was darf auf keinen Fall passieren?

Die Diabetologie steht wie jede klinische Disziplin vor der permanenten Aufgabe, ihre diagnostischen und therapeutischen Strategien mit den Methoden der Evidenz-basierten Medizin zu überprüfen.

Dabei geht es insbesondere um den Nachweis der Beeinflussung so genannter harter Endpunkte, im Falle des Typ-2-Diabetes um die Verringerung der Exzessmortalität und –morbidity durch Prävention und Therapie mikro- und makrovaskulärer Komplikationen. Gleichzeitig muss die Komplikations- und Nebenwirkungsrate der Therapie möglichst gering sein.

Parallel dazu besteht die tagtägliche diabetologische Praxis in der Anwendung dieses abstrakten Wissens und der eigenen Erfahrung auf das Individuum Patient mit seinen vielen Besonderheiten, die meist erheblich von den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien abweichen.

In diesem Jahr ist durch die Veröffentlichung mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien zur Therapie des Typ-2-Diabetes (ACCORD (1), ADVANCE (2), VADT (3), HEART2D (4)) erhebliche Unsicherheit aufgekommen.

Die Resultate dieser Studien können auf Grund ihrer Komplexität hier nicht im Detail dargestellt werden. Allerdings kann man versuchen, die Ergebnisse dieser Studien und die Resultate der Nachbeobachtungsphase der UKPDS in thesenartiger (damit zwangsläufig subjektiver) Form zusammenzufassen.

1. Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 muss multimodal durchgeführt werden. Evidenzbasiert ist die konsequente Kombination aus strukturierter Schulung, Blutzuckereinstellung, antihypertensiver Therapie, antilipämischer Therapie (CSE-Hemmer-Einsatz), Thrombozytenaggregationshemmung und dem Einsatz weiterer additiver Prinzipien. (5)

2. Auf der Basis der Ergebnisse der UKPDS (1998 (6)) und deren Nachbeobachtungsstudie (2008 (7)) stellt für medikamentöse Therapiestrategien ein HbA1c-Zielwert von $\leq 7\%$ eine gesicherte Größe dar. Ein Wert von 6.5% repräsentiert für die Formulierung eines Zielwertkorridors die untere Grenze (ADVANCE, 2008). Es gibt Hinweise, dass Patienten mit relativ kurzer Diabetesdauer, HbA1c-Werten unter 8% oder fehlenden kardiovaskulären Komplikationen auch von HbA1c-Werten $< 6.5\%$ profitieren können (ACCORD, VADT).

Daraus ergibt sich ein Plädoyer für eine sofort nach Diagnose einsetzende, nachhaltige, konsequente Stoffwechseleinstellung. Der Versuch, niedrige HbA1c-Werte ($< 6\%$) durch Einsatz multipler Antidiabetikakombinationen zu erzwingen, muss als risikobehaftet (Exzessmortalität in ACCORD) angesehen werden.

3. Prä- und postprandiale Blutzuckerwerte tragen in unterschiedlicher Weise zum HbA1c-Wert bei. Dabei ist die Bedeutung postprandialer Blutzuckerwerte um so größer, je niedriger der HbA1c-Wert ist. Das kann bei der Bestimmung der Therapiestrategie zur Erreichung des Stoffwechselziels genutzt werden. Einen Nutzenbeweis der gezielten Einstellung postprandialer Blutzuckerwerte im Sinne der Beeinflussung harter Endpunkte steht nach dem Abbruch der HEART2D-Studie wegen erkennbarer Erfolglosigkeit weiterhin aus.

4. Hypoglykämien stellen ein zu beachtendes Problem in der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes dar; neben der Auswahl geeigneter Pharmaka kommt hier der strukturierten Schulung der Patienten Bedeutung zu.

5. Nur für wenige der zur Therapie der Hyperglykämie beim Typ 2-Diabetes eingesetzten Medikamente gibt es Belege aus Endpunktstudien (UKPDS, ADVANCE, ProActive (8)). Das betrifft Metformin, Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe und Insulin. Schon schwieriger ist es, stringente Empfehlungen für Kombinationsbehandlungen zu geben; Zweierkombinationen sind aus der Therapie nicht wegzudenken, Kombinationen von mehr als 2 pharmakologischen Prinzipien sind bei einer strengen Risiko-Nutzen-Abwägung möglich.

Neuere Therapeutika (insbesondere die DPP IV-Hemmer Sitagliptin und Vildagliptin und das GLP-Analogen Exanatide) haben pathophysiologisch interessante Wirkungsweisen, wesentliche bisher erkennbare klinische Vorteile sind das fehlende Hypoglykämierisiko und die Gewichtsentwicklung (Konstanz bzw. Abnahme). Ihr Einsatz empfiehlt sich beim Nichterreichen der Therapieziele, medikamentenbedingten Komplikationen und Kontraindikationen anderer Medikamente.

Neben der Hypoglykämiegefahr haben Antidiabetika weitere Nebenwirkungen, Indikationseinschränkungen und Kontraindikationen, die in der Therapiegestaltung berücksichtigt werden müssen.

6. Für das Management der makrovaskulären Komplikationen des Diabetes (Schlaganfall, KHK/ Herzinfarkt, peripher-arterielle Verschlusskrankheit) gelten die üblichen Prinzipien zur Behandlung dieser Erkrankungen. Bestimmte Besonderheiten bei Diabetes sowie die generell schlechtere Prognose müssen beachtet werden.

Die prognostische Relevanz der diabetestypischen Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie), die mit dem Zusatz „mikrovaskulär“ nur unzureichend charakterisiert werden, erfordert geeignete diagnostische Strategien zur Früherkennung und einen multimodalen Therapieansatz.

Von besonderer Bedeutung ist das diabetische Fußsyndrom. Neben präventiven Ansätzen ist es das Ziel, durch eine zügig durchgeführte Differentialdiagnostik die für das Schicksal des Patienten (Amputationsvermeidung) bestimmende Differentialtherapie einzuleiten.

Literaturhinweise

¹ *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559.*

² *The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.*

³ *Abraira C, Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. J Diabetes Complications 2003;17:314-322., Datenveröffentlichung: ADA 2008, Glycemic control and cardiovascular outcomes- The VA Trial*

⁴ *Milicevic Z, Raz I, Strojek K, et al. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (HEART2D) Study design. J Diabetes Complications*

2005; 19: 80-87. Datenveröffentlichung: ADA 2008 Late breaking clinical studies – HEART2D-Trial

⁵ Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.

⁶ UKPDS Study Group

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53.

⁷ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Sep 10. [Epub ahead of print]

⁸ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8; 366(9493): 1279-89.

Kontakt:

Dr. Jürgen Krug
Chefarzt der Medizinischen Klinik West
Klinikum St.Georg gGmbH
Nikolai-Rumjanzew-Str.100
04207 Leipzig
E-Mail: Juergen.Krug@sanktgeorg.de