

Update Diabetes 2008: Löst ein Reptilienspeichel die Insulintherapie ab?

Im Rahmen der Jahrestagung der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft ADA in San Francisco wurden drei große Endpunktstudien zum Typ-2-Diabetes vorgestellt. Neben der ADVANCE- und der VADT-Studie sorgte besonders die ACCORD-Studie für Aufsehen und heftige Diskussionen.

Die Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Studie untersuchte u.a. den Effekt einer intensivierten Einstellung des Blutzuckers auf makrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie. Aufgrund einer erhöhten Mortalität in der antihyperglykämisch intensiviert behandelten Gruppe wurde dieser Therapiearm der Studie im Februar 2008 nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen. Insgesamt 10.251 Patienten wurden in 77 Zentren in den USA und Kanada rekrutiert. Der HbA1c-Zielwert betrug in der intensiviert behandelten Gruppe $< 6,0\%$, in der Standardtherapiegruppe sollte ein HbA1c-Wert im Bereich von $7,0 - 7,9\%$ angestrebt werden. Um diese Zielwerte zu erreichen, waren sämtliche zugelassenen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen (orale Antidiabetika, Exenatide, Insulin) einsetzbar, auch Kombinationstherapien waren vom Studienprotokoll her weder von der Zahl noch von der Art der eingesetzten Substanzen eingeschränkt.

Der primäre Endpunkt (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) wurde um relativ 10% nicht signifikant gesenkt ($p=0,16$). Hauptursache für diesen Trend war eine signifikante relative Risikoreduktion für nicht-tödliche Myokardinfarkte um 24% ($p=0,004$). Die Ursache(n) für die signifikant erhöhte Mortalität (relativer Anstieg um 22%, $p=0,04$) ist (sind) zur Zeit nicht bekannt und müssen in weiteren Analysen untersucht werden. Ob in diesem Zusammenhang

- unerkannte Hypoglykämien (Steigerung des Sympthotonus zu Arrhythmien bis hin zum Tod) vor dem Hintergrund der bei 16,2% der Patienten aufgetretenen Hypoglykämien mit Fremdhilfe (Faktor 3,1 vs. Standardtherapie),
- die deutliche Gewichtszunahme bei einer großen Subgruppe der Patienten (27,8% nahmen > 10 kg im Verlauf der Studie zu)
- die Interferenzen der verwendeten Polypharmakotherapie (bei Studienende hatten $\sim 70\%$ der nicht mit Insulin und $\sim 60\%$ der mit Insulin behandelten Patienten eine 3-, 4-, oder 5fach OAD-Kombinationstherapie,
- oder die Geschwindigkeit der HbA1c-Zielwerterreichung

eine Rolle gespielt haben könnten, ist zur Zeit nicht geklärt.

Die entscheidende Frage, ob eine normnahe Stoffwechseleinstellung als Therapieziel für Typ-2-Diabetiker sinnvoll ist, ist auch nach der ACCORD-Studie eindeutig mit „Ja“ zu beantworten.

Folgende praktische Konsequenzen ergeben sich aus meiner Sicht:

- Hinsichtlich des günstigen Effektes der Glukosestoffwechseleinstellung auf mikrovaskuläre Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) besteht kein Zweifel. Anders sieht es sicher bei den kardiovaskulären Ereignissen aus. Hier zeigen die Studien unklare und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Weitere

Analysen der Studien sind abzuwarten, um keine voreiligen Schlüsse über Kausalzusammenhänge zu ziehen.

- Es scheint ein „metabolisches Gedächtnis“ zu geben, d.h. eine optimale Stoffwechseleinstellung ist gerade initial notwendig. Die Patienten mit relativ niedrigen Ausgangs-HbA1c (< 8,0%) haben in den Studien am meisten von einer intensiven Stoffwechseleinstellung profitiert. Deshalb sollte insbesondere in der „Frühphase“ des Typ-2-Diabetes eine intensive Betreuung und eine nahe normoglykämische Stoffwechseleinstellung angestrebt werden.

- Hypoglykämien, vor allem nachts, sind eine große unterschätzte Gefahr. Patienten mit Hypoglykämien, egal ob gut oder schlecht eingestellt, haben eine deutlich erhöhte Mortalität, was sicher zu den enttäuschenden Studienergebnissen beigetragen hat. Aus pathophysiologischer Sicht, aber auch durch Subgruppenanalysen der ACCORD-Studie gestützt, könnte ein Einsatz der neuen Substanzen (DPP IV-Hemmer, GLP-1-Analoga, Inkretinmimetika) sinnvoll sein.

- Patienten sollten schon frühzeitig auf kardiovaskuläre Spätschäden intensiv untersucht werden. Bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten sollte eine langsame Absenkung der HbA1c-Werte auf 6,5 bis 7,0% unter Vermeidung von Hypoglykämien und einer deutlichen Gewichtszunahme erfolgen.

Diese praktischen Schlussfolgerungen aus der ACCORD-Studie werden auch durch die Ergebnisse der UKPDS-Langzeitdaten gestützt. Diese zeigen bei einer Nachbeobachtung der UKPDS-Patienten nach 25 Jahren, dass die Patientengruppe, welche über 15 Jahre intensiviert behandelt wurde, von dieser Intervention auch noch 10 Jahre nach Abschluss der Studienphase gegenüber der konventionell behandelten Gruppe profitiert. In der intensiviert behandelten Gruppe waren die Gesamtmortalität, die mikrovaskulären Endpunkte, die Häufigkeit von Myokardinfarkten und alle diabetes-bedingten Endpunkte signifikant reduziert.

In Bezug zu der im Titel gestellten Frage bleibt natürlich festzustellen, daß eine an den pathophysiologischen Gegebenheiten des Typ-2-Diabetes orientierte Insulintherapie auch weiterhin ein wesentlicher Bestandteil diabetologischer Therapieoptionen bleibt. Aus vielen durchgeführten Studien lässt sich der Schluss ziehen, dass zu selten und häufig zu spät mit Insulin behandelt wird. Nicht wegzudiskutieren ist allerdings, dass eine Insulintherapie in vielen Fällen zu einer deutlichen Gewichtszunahme und auch zu Hypoglykämien führen kann.

Aus diesen Gründen stellen die Inkretin-basierten Therapien eine interessante Alternative vor Beginn einer Insulintherapie dar.

Die im Dünndarm gebildeten Inkretine sind entscheidend an der Kontrolle des Blutzuckers beteiligt. Dies lässt sich daran erkennen, dass nach oraler Glukosezufuhr deutlich mehr Insulin ausgeschüttet wird als nach intravenöser Gabe. Hauptverantwortlich für diesen „Inkretineffekt“ ist GLP-1. Es sorgt für die schnelle Insulinausschüttung nach der Nahrungsaufnahme, unterdrückt zusätzlich die Glukagonsekretion und Glukoneogenese in der Leber, verzögert die Magenentleerung und dämpft den Appetit.

Beim Typ-2-Diabetiker ist der Inkretineffekt deutlich vermindert. Tatsächlich konnte auch gezeigt werden, dass die kontinuierliche Infusion des Peptids bei Typ-2-Diabetikern den erhöhten Nüchternblutzucker auf Normalwerte senkt und die erste Phase der Insulinausschüttung normalisiert. Da die Wirkung nur bei erhöhten Blutzuckerwerten zum Tragen kommt, braucht man keine Hypoglykämien zu

befürchten. Eine direkte Substitution ist aber nicht möglich, da GLP-1 im Körper innerhalb weniger Minuten von dem Enzym Dipeptidylpeptidase (DPP-4) abgebaut wird. Das im Speichel der Gila-Krustenechse gefundene Exendin- 4 ist zu 50 % homolog mit dem humanen GLP-1, wird aber nicht von DPP-4 abgebaut. Exenatide ist der synthetische Nachbau dieses Enzyms und entspricht in der Wirkung weitgehend dem natürlichen GLP-1. In placebokontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Exenatide (5–10 µg 2x täglich s.c.) zu einer laufenden Therapie mit oralen Antidiabetika im Vergleich zu Placebo zu einer stärkeren Senkung von HbA1c und postprandialen Blutzuckerspiegeln führt. Besonders hervorzuheben ist die deutliche Gewichtsabnahme unter der Therapie. Innerhalb von 26 Wochen hatten Patienten unter Exenatide im Mittel 2,3 kg abgenommen, unter der Vergleichstherapie mit Insulin glargin dagegen 1,8 kg zugelegt.*

Der Abwärtstrend des Körpergewichts setzte sich unter Exenatide auch über die nächsten drei Jahre fort. Dies ist auch ein wesentlicher Unterschied zu den ebenfalls über den Inkretineffekt wirkenden DPP-4- Hemmern. Diese sind gewichtsneutral. Der Anwendungsbereich dieser Substanzen liegt deutlich früher im Krankheitsverlauf, z.B. nach dem Scheitern einer oralen Monotherapie. Exenatide hat seine wesentliche Indikation dagegen an der Schnittstelle zur Insulintherapie.

Literatur:

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effect of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Eng J Med (2008) 358:2545-2559

The ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Eng J Med (2008) 358:2560-2572

Schönauer, M.; Steindorf, J. et al.: Therapie des Typ 2-Diabetes im Wandel. www.diabetes-news.de

Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf

Heine, R.J. et al.: Ann Intern Med 2005; 143: 559 – 569

Klonoff, D.C. et al.: Curr Med Res Opin 2008;24:275-286.

Holman, R.R. et al.: 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med (2008) 359

Kontakt:

Dr. Jörg Steindorf

Diabetes-Schwerpunktpraxis

Robert-Koch-Str. 32

04435 Schkeuditz

Tel.: 034204 / 62095

Fax: 034204 / 36162

E-Mail: jsteindorf@praxis-steindorf.de