

Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes

Martin Clodi^{1*}, Peter Fasching^{2*}, Friedrich Hoppichler^{3*}, Alexandra Kautzky-Willer^{1*}, Monika Lechleitner^{4*}, Bernhard Ludvik^{1*}, Rudolf Prager^{5*}, Michael Roden^{6*}, Guntram Schernthaner^{7*}, Hermann Toplak^{8*}, Thomas C. Wascher^{9*}, Raimund Weitgasser^{10*}

¹ Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

³ Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Innere Medizin, Salzburg, Österreich

⁴ Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

⁵ 3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

⁶ Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

⁷ 1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich

⁸ Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁹ 1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

¹⁰ Univ.-Klinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum, Salzburg, Österreich

Antidiabetic therapy of type-2 diabetes

Summary. Hyperglycemia contributes to morbidity and mortality in diabetic patients. Thus, reaching treatment targets with regard to control of glycemia is a central goal in the treatment of diabetic patients. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the practical use of oral antidiabetic drugs according to current scientific evidence.

Grundsatz Statement

Die Hyperglykämie des Typ-2 Diabetikers trägt zur Pathogenese der vaskulären Komplikationen bei.

Das primäre Ziel einer antihyperglykämische Therapie ist daher, neben dem Vermeiden von akuten Komplikationen der Hyperglykämie, die Prävention vaskulärer Komplikationen. Im Weiteren stellen Symptombefreiheit sowie Komaprophylaxe nachgeordnete Therapieziele dar.

Der Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Mikroangiopathie ist im Vergleich zur Makroangiopathie stärker ausgeprägt und nicht linear. Damit ist eine Prävention durch verbesserte Blutzuckereinstellung im Bereich der Mikroangiopathie leichter zu erreichen.

Therapieziele

Zu den allgemeinen Zielen der Therapie zählen

- Vermeiden von Akutkomplikationen
- Vermeiden von Spätkomplikationen
- Symptombefreiheit sowie Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität

* Für den Ausschuss Leitlinien.

Zielwerte

Das HbA1c stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechsellkontrolle dar. Postprandiale Glukose und Nüchtern-glukose stellen sekundäre und tertiäre Richtgrößen dar. Die angeführten Werte stellen das Ziel für maximierte Prävention dar

HbA1c: $\leq 6,5\%$

BG nüchtern: ≤ 110 mg/dl

BG postprandial: ≤ 135 mg/dl (kapilläre Selbstmessung)

Diese Ziele sollten nach der Erstdiagnose zügig angestrebt werden. Sie sollten, wenn erreicht, wenn möglich aufrecht erhalten werden. Das sollte unter Vermeidung von schweren Hypoglykämien und/oder deutlicher Zunahme des Körpergewichtes erreicht werden.

Individuelle Therapieziele

Wenn auf Grund der individuellen Situation des Patienten (z.B. Alter, Multimorbidität, geringe Lebenserwartung) eine maximierte Prävention nicht mehr im Vordergrund der Therapie steht, können individuell höhere Zielwerte vereinbart werden.

Das gilt ebenso bei Patienten mit vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis oder längerer Diabetesdauer (> 15 Jahre) sowie dann wenn der Therapieerfolg nur mit maximalem Aufwand (Insulin kombiniert mit mehr als 2 oralen antidiabetischen Substanzen) erreicht werden kann.

Orale Antidiabetika

Metformin: Metformin bewirkt eine Zunahme der Insulinsensitivität über eine Hemmung der hepatischen

Gluconeogenese und Steigerung der Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe.

In der Monotherapie wird durch Metformin eine HbA1c-Reduktion von ca 1,5% bei einer Senkung des Nüchternblutzuckers um 30–40 mg/dl erreicht. Die Metformintherapie wird mit 2-mal 500 mg bis 850 mg pro Tag begonnen und bis zu einer Tagesmaximaldosis von 2000 mg gesteigert. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei dieser schrittweisen Steigerung der Tagesdosis reduziert. Als Kontraindikationen für die Metformintherapie gelten eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <60 ml/min), schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis, Alkoholismus, konsumierende Erkrankungen, eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz und/oder hypoxische Situationen. Perioperativ und vor Verabreichung eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels sollte Metformin wegen einer eventuellen Verschlechterung der GFR pausiert werden.

Glitazone: Pioglitazon und Rosiglitazon erhöhen die Insulinsensitivität als Liganden der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPAR γ und über die Regulation der Expression verschiedener inulinempfindlicher Gene. Die Insulinsensitivität in Leber, Skelettmuskel und im Fettgewebe nimmt zu. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität. Glitazone kommen in der Monotherapie bei übergewichtigen oder adipösen Patienten zum Einsatz, die durch Lebensstilmaßnahmen unzureichend therapiert sind, und bei denen eine Unverträglichkeit (oder KI) von Metformin besteht. In Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA1c-Wert und der Dosierung reduzieren Glitazone den HbA1c Wert um etwa 1,5%. Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen die Gewichtszunahme, eine verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention. Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine Steigerung traumatischer Knochenbrüche beobachtet.

Alpha-Glucosidase Inhibitoren: Diese Substanzklasse (Acarbose, Miglitol) bewirkt über eine Hemmung der intestinalen Kohlehydratverdauung eine Reduktion vor allem der postprandialen Blutzuckerwerte um 50–60 mg/dl und des HbA1c Werts um 1,0%. Die Therapie-nebenwirkungen, Blähungen und Bauchschmerzen, können durch eine schrittweise Dosissteigerung und individuelle Anpassung verringert werden.

Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe (Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon, Glibenclamid) stimulieren die pankreatische Insulinsekretion und resultieren in einer mittleren zu erwartenden HbA1c-Reduktion um 1,5%. Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen zählen das erhöhte Hypoglykämierisiko und für die älteren Präparate die Gewichtszunahme.

Glinide: Glinide (Repaglinide) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzerdauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Die HbA1c-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0%.

Gliptine: Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) als Abbauhemmer des körpereigenen

genen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonfreisetzung. Diese Substanzen zeigen keine Hypoglykämieeigung und sind gewichtsneutral. Auf Grund der relativ geringen Wirkung in der Monotherapie werden sie in Kombination mit Metformin (primär) oder Sulfonylharnstoffen oder aber in Trippelkombination mit Glitazonen eingesetzt. Ihre Wirkung setzt eine verbleibende Sekretionsfähigkeit der Inselzellen voraus. In Kombination mit Metformin wird eine substanz-eigene HbA1c Senkung von ca. 0,8% beobachtet. Primäre Nebenwirkungen sind ein erhöhtes Auftreten von Harnwegsinfekten sowie von Nasopharyngitiden.

GLP-1-Analoga: Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Analoga (Exenatid, Liraglutid) führt zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, Hemmung der Glucagonfreisetzung und der Magenentleerung, sowie Auslösung eines Sättigungseffekts. Sie müssen subcutan verabreicht werden. Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieeigung und eine in Studien beobachtete Gewichtsreduktion festzuhalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) treten häufiger auf als unter Placebo.

Insuline

S. Kapitel Insulintherapie des Diabetes.

Formen der Insulintherapie

Mögliche Formen der Insulintherapie sind:

Basisinsulin: 1× tägliche Applikation eines NPH Insulins oder eines langwirksamen Analogons.

Prandiales Insulin: Applikation von Normalinsulin oder eines schnellwirksamen Analogons zu den Mahlzeiten.

Mischinsulin: 1–3× tägliche Applikation einer Mischung (Humaninsulin oder Analogon).

Intensivierte Insulintherapie: Getrennte Applikation von Basalinsulin und prandialem Insulin (Kohlenhydrat berechnet) unter Verwendung von humanem Insulin oder Insulinanaloga.

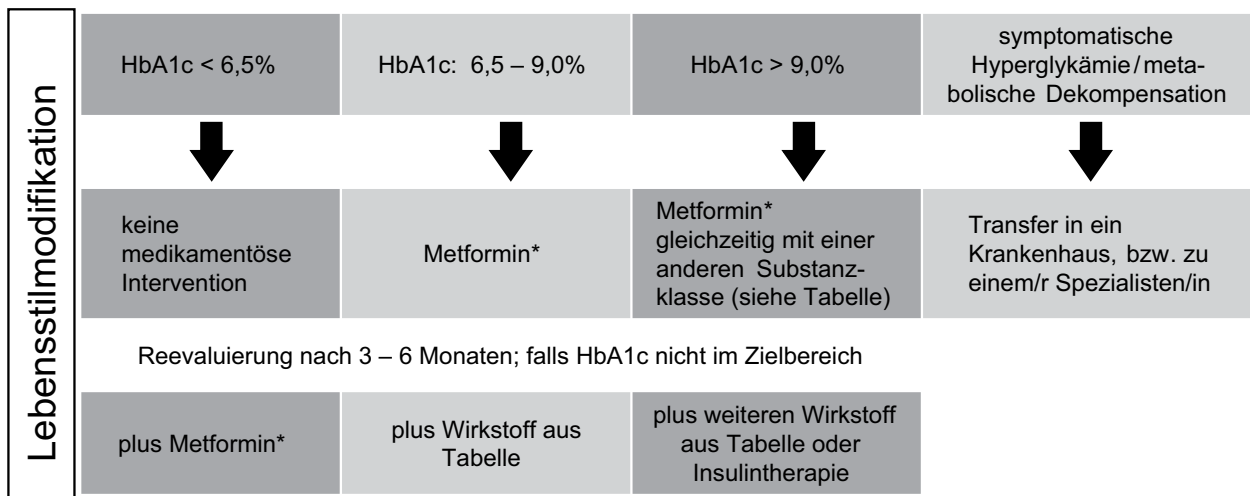
Siehe Abb. 1 zu möglichen Kombinationen von Insulin und oralen Antidiabetika.

Treat to Target

Zentraler Parameter für den erfolgreichen Einsatz von Insulin ist die Verwendung von zielgerichteten Behandlungsalgorithmen. Unabdingbare Basis dafür sind die strukturierte Blutzuckerselbstkontrolle des Patienten sowie Zielvereinbarungen und Schulung.

Evidenzlage

Der epidemiologische Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hyperglykämie und dem Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ist absolut gesichert.



Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin*	↓↓	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	GI Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den/die einzelne(n) Patienten/in auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)				
Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI Nebenwirkungen
DPP-4-Hemmer	↓ bis ↓↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, Gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
Inkretinmimetikum	↓↓	nein	Gewichtsreduktion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
Insulin	↓↓↓	ja	keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
Insulinsekretagoga:				
Sulfonylharnstoffe	↓↓	ja	Gliclazid & Glimepirid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	mögliche Gewichtszunahme
Glinide	↓ bis ↓↓	ja	Verbesserte postprandiale BZ Kontrolle	dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Thiazolidindione (Glitazone)	↓↓	nein	mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse (Pioglitazon)	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen
↓ = <1,0% HbA1c Senkung ↓↓ = 1,0–2,0% HbA1c Senkung ↓↓↓ = >2,0% HbA1c Senkung				

Reevaluierung alle 3 Monate
 Falls HbA1c nicht im Zielbereich plus weiteren Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie

*bei BMI < 22 kg/m² / KI / Unverträglichkeit: Wirkstoff einer anderen Substanzklasse aus Tabelle

Abb. 1. Therapie nach Diagnose Diabetes mellitus 2

Die zentrale Evidenz der UKPDS ist, dass eine intensiviertere Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät, dann aber ebenfalls Insulin und Sulfonylharnstoffen, ausschließlich im Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen überlegen ist wobei eine Verbesserung des HbA1c um 0,9% erreicht wurde. Weder Insulin noch Sulfonylharnstoffe zeigten spezifische negative kardiovaskuläre Eigenschaften [1].

Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als first-Line Therapie bei übergewichtigen Patienten dar [2]. In dieser Gruppe wurden Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt. Der initiale Verdacht aus dieser Analyse, die spätere Zusatztherapie mit Metformin bei Sulfonylharnstoff-vorbehandelten Patienten führte zu einer gesteigerten Mortalität wurde in einer aktuellen Analyse der Daten relativiert [3].

Die Follow up Untersuchung der UKPDS Population belegt, dass durch intensiviertere Therapie langfristig nicht nur diabetesspezifische Komplikationen reduziert werden können sondern auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [4]. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses“ bei frisch manifestierten Patienten mit Typ-2-Diabetes nahe.

UKPDS [4], ADVANCE [5], ACCORD [6] und VADT [7] legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle, erreicht durch intensiviertere Therapiestrategien, möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung erreicht werden sollte und ohne schwere Hypoglykämien und exzessive Gewichtszunahme aufrecht erhalten werden sollte. Bei Patienten mit stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis oder längerer Diabetesdauer kann wahrscheinlich grundsätzlich eine höheres HbA1c akzeptiert werden.

Diese Interpretation wird auch durch eine rezente Metaanalyse prospektiver Endpunktstudien unterstützt [8].

Die Datenlage für die Gruppe der Glitazone ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention inkonklusiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine grenzwertig positive Endpunktstudie [9] die für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt [10] oder Schlaganfall [11] deutliche Vorteile zeigt. Eine Metaanalyse für Pioglitazon unterstützt diese möglichen kardiovaskulär präventiven Eigenschaften [12]. Für Rosiglitazon zeigt sich in der RECORD Studie [13] keine Beeinflussung des Herzkreislauftrisikos in der Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu einer Kombination aus mit Metformin und Sulfonylharnstoffen.

In der BARI2D Studie konnte gezeigt werden, dass bei Typ-2 Diabetikern mit KHK und längerer Diabetesdauer kein Unterschied zwischen einer primär Metformin/Glitazon basierten Therapie und einer Insulin/Sulfonylharnstoff basierten Therapie im Hinblick auf vasculäre Komplikationen besteht [14].

Eine post-hoc Metaanalyse [15] zeigt, dass eine Behandlung mit Acarbose möglicherweise zu einer Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen (insbesondere Myokardinfarkten) führen kann.

Für andere Substanzgruppen (Glitazone, Glinide, Gliptine, GLP-1-Analoga) sowie für die Kombination von 2 oder 3 oralen Antidiabetika oder die Kombination mit Insulin liegen keine Evidenzen vor die über den oben angeführten Zusammenhang zwischen Ausmaß der Hyperglykämie und Auftreten vaskulärer Komplikationen hinausgehen.

Zur Evidenz der Insulintherapie s. Kapitel Insulintherapie des Diabetes.

Literatur

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 352: 837–853
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865
3. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR (2004) Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 27: 201–207
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 (15): 1577–1589
5. ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 (24): 2560–2572
6. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360 (2): 129–139
8. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373 (9677): 1765–1772
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre 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 (2005) 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* 366 (9493): 1279–1289
10. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators (2007) The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 49 (17): 1772–1780
11. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators (2007) Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PRO-

- active (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events 04). *Stroke* 38 (3): 865–873
12. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE (2007) Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 298 (10): 1180–1188
 13. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team (2009) Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373 (9681): 2125–2135
 14. BARI 2D Study Group (2009) A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360 (24): 2503–2515
 15. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M (2004) Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25: 10–16