

Individualisierte Therapie des Typ-2-Diabetes

Mit oder gegen die Leitlinien?

Leitlinien orientieren sich an der Evidenz für verschiedene Therapieverfahren und bieten standardisierte Empfehlungen. Doch kann ein vereinfachter, einseitiger Therapiealgorithmus bei breiter Anwendung die individuelle Situation jedes einzelnen Patienten berücksichtigen? Gibt die evidenzbasierte Medizin überhaupt alle Antworten, die für eine optimale Ausgestaltung der personalisierten Medizin notwendig sind?

ROBERT A. RITZEL

Die personalisierte Medizin hält Einzug in alle medizinischen Fachbereiche. Gleichzeitig orientiert sich die klinische Praxis zunehmend an den standardisierten Empfehlungen evidenzbasierter Leitlinien. Um im klinischen Alltag bei der Therapie komplexer Erkrankungen eine hohe Versorgungsqualität zu erreichen, sollten jedoch beide Prinzipien berücksichtigt werden.

Hintergrund für den wachsenden Stellenwert der personalisierten Medizin ist die Erkenntnis, dass in vielen Fachbereichen durch Anpassung von Diagnostik und Therapie an die individuelle Situation einzelner Patienten die Ergebnisqualität der medizinischen Versorgung verbessert werden kann. Katalysatoren der personalisierten Medizin sind das Verständnis molekularer Krankheitsmechanismen und die daraus resultierenden detailliert gezeichneten individuellen Krankheitsbilder.

Parallel dazu wird der evidenzbasierten Medizin immer grössere Bedeutung zugemessen, evidenzbasierte Leitlinien dienen zunehmend als Handlungsleitfaden für die praktische Medizin. Leitlinien werden von einer kleinen Experten-Gruppe erstellt, um durch Zusammenstellung der Evidenz in einem bestimmten Bereich standardisierte und kompakte Empfehlungen zu geben. Dies ermöglicht, eine grosse Zahl von Patienten gemäss der aktuellen Evidenz zu versorgen, auch ausserhalb von spezialisierten Zentren.

Da Leitlinien, auf der einen Seite, eine Standardisierung der Diagnostik- und Therapieabläufe anstreben und personalisierte Medizin, auf der anderen Seite, die Leitlinienempfehlungen durch ein detailliertes Bild jedes Patienten modifiziert, entsteht ein Spannungsfeld, das alle Sektoren der medizinischen Versorgung gleichermaßen betrifft.

Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes nimmt weltweit trotz Präventionsprogrammen ungebremst zu. Ursache dafür ist die sehr heterogene Krankheitspathophysiologie (*Abbildung 1*) (1).

Insulinresistenz ist der wichtigste Triggerfaktor, der bei Personen mit entsprechender genetischer Prädisposition je nach Ausprägungsgrad des relativen Insulinmangels früh, spät oder gar nicht zur Manifestation einer Hyperglykämie führt. Die häufigste Ursache für Insulinresistenz sind Übergewicht und Adipositas. Insbesondere viszerales Fettgewebe und ektopes Organfett sind gefährlich, subkutanen Fettgewebe scheint diesbezüglich weniger problematisch zu sein. Wichtig ist dabei, dass die Mehrzahl der Personen mit Adipositas beziehungsweise Insulinresistenz keinen Diabetes mellitus entwickelt.

Als Anpassung an die abnehmende Insulinsensitivität erfolgt eine Expansion der Betazellen des endokrinen Pankreas (= Zunahme der Betazellmasse) (2). Über diesen Mechanismus gelingt es, den erhöhten Insulinbedarf über einen langen Zeitraum zu decken. Nur wenn durch genetische Veranlagung Funktionseinschränkungen im Bereich des Betazellstoffwechsels, der Betazellregeneration oder der Reaktion auf chronisch entzündliche Prozesse vorliegen, dann scheitern diese Anpassungsvorgänge, und es resultiert eine Hyperglykämie. In der Bauchspeicheldrüse liegt also, unter dem Einfluss des Triggerfaktors Insulinresistenz, die eigentliche Krankheitsursache.

Im humanen Pankreasgewebe, aber auch in Tiermodellen (z.B. Primaten), lässt sich als Ausdruck einer defekten Adaptation an Insulinresistenz zum Beispiel eine Aktivierung von

Merksätze

- ❖ Erst die Kombination von Evidenz und personalisierter Medizin schöpft den Nutzen der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien voll aus.
- ❖ Der Typ-2-Diabetes fordert ein multifaktorielles Therapiekonzept, bei dem unter anderen auch Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie zu berücksichtigen sind.
- ❖ Der Nutzen einer Behandlung der Hyperglykämie ist kurz nach der Manifestation eines Diabetes mellitus am grössten.

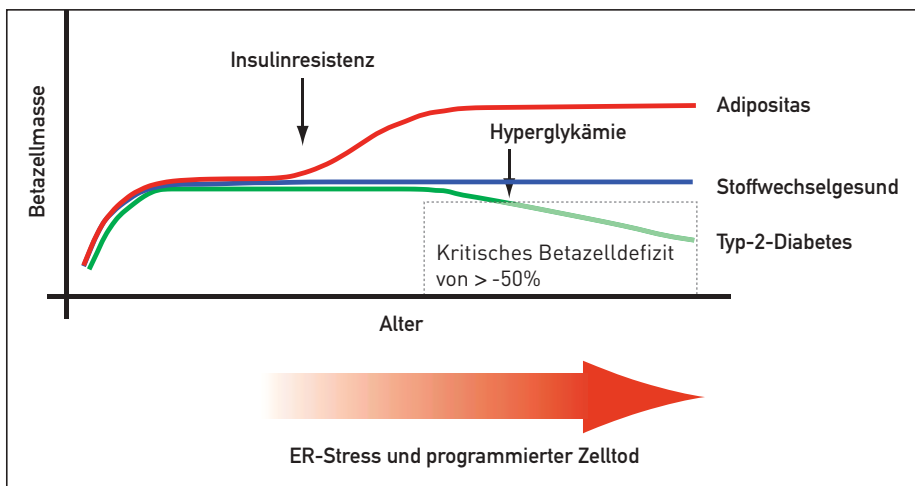


Abbildung 1: Typ-2-Diabetes – eine chronische Erkrankung. Hypothese des longitudinalen Verlaufs der Betazellmasse beim Menschen.

zellulären Stressmechanismen und programmiertem Zelltod (Apoptose) direkt nachweisen (3). Erst wenn ein Betazelldefizit von rund 50 Prozent überschritten wird, tritt bei der Mehrzahl von Personen mit Adipositas ein Diabetes mellitus auf (4). Das Problematische an den zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen ist, dass sie bereits vor Diabetesmanifestation auftreten, chronisch progredient sind, durch Hyperglykämie sogar noch beschleunigt werden und bis heute therapeutisch nur unzureichend beeinflussbar sind.

Problematik des Typ-2-Diabetes

Neben dem chronisch progredienten Krankheitsverlauf ist die hohe Morbidität von Personen mit Typ-2-Diabetes ein weiteres gravierendes Problem. Makrovaskuläre, aber auch mikrovaskuläre Folgeerkrankungen sind hier die wesentlichen Ursachen. In den Todesursachenstatistiken werden die vordersten Plätze von Erkrankungen dominiert, die mechanistisch mit metabolischen Erkrankungen zumindest assoziiert sind: koronare Herzerkrankung und akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, hypertensive Herzerkrankung.

Dies begründet auch die Einstufung von Diabetikern als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten. Allerdings sind viele Patienten auch von nicht vaskulären Erkrankungen betroffen. Eine kürzlich publizierte Studie hat den Beitrag von Krebs, Infektionserkrankungen, degenerativen Erkrankungen und anderen äusseren Einflüssen zum prämaturnen Tod von Patienten mit Typ-2-Diabetes auf etwa 40 Prozent quantifiziert (5). Therapieziele wie Gewichtskontrolle, niedriges Hypoglykämierisiko und stabile Einstellung des Glukosestoffwechsels sind also nicht nur für kardiovaskuläre Endpunkte relevant. Im einseitigen Therapiealgorithmus (Abbildung 2) liefern die Leitlinien bezüglich dieser differenzialtherapeutischen Überlegungen keine konkrete Hilfe. Zentraler Kontrollparameter ist das HbA_{1c}, ohne dass die angegebenen Grenzwerte (6,5 bzw. 7,5%) durch Endpunktstudien belegt wären. Dies begründet sich in erster Linie durch die lückenhafte Datenlage. Therapeutische Entscheidungen müssen daher innerhalb der offenen Formulierung der Leitlinien (für die

Second-Line-Therapie werden zum Beispiel alle auf dem Markt verfügbaren Therapieprinzipien gleichwertig aufgelistet) anhand der individuellen Situation des Patienten getroffen werden.

Therapieprinzipien des Typ-2-Diabetes

Grundsätzlich erfordert der Typ-2-Diabetes ein multifaktorielles Therapiekonzept. Das heisst, es müssen neben dem Glukosestoffwechsel auch eine arterielle Hypertonie, Störungen des Lipidstoffwechsels und die prokoagulatorische Situation behandelt werden. In der STENO-2-Studie konnte dadurch die kardiovaskuläre Mortalität von 24 auf 11 Prozent reduziert werden (6).

Die Behandlung der Hyperglykämie ist in diesem Kontext aber eine besondere Herausforderung, weil durch den chronisch aktiven Krankheitsverlauf trotz Therapie nur selten eine langfristig stabile Krankheitssituation erreicht wird. Ein Grund dafür ist, wie bereits oben erwähnt, dass die verfügbaren Therapieprinzipien nur teilweise in die komplexe Pathophysiologie des Diabetes mellitus eingreifen. Es ist daher nicht überraschend, dass bei vielen Patienten die Therapieziele nicht erreicht werden.

Interventionsstudien zeigen aber, dass der Nutzen einer Behandlung der Hyperglykämie bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kurz nach Manifestation eines Diabetes mellitus am grössten ist (7). Im Einzelfall kann der Nutzen einer Therapie noch besser charakterisiert werden, wenn weitere patientenspezifische Parameter berücksichtigt werden (z.B. kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Bauchumfang, Qualität der Stoffwechseleinstellung), also eine Individualisierung der Therapie stattfindet.

Vor diesem Hintergrund sollen die aktuell zur Behandlung der Hyperglykämie zugelassenen und in den Leitlinien berücksichtigten Therapieprinzipien genau betrachtet werden.

Insulin

Chronologisch betrachtet ist Insulin das älteste Medikament in der modernen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus. Die Markteinführung erfolgte in den Zwanzigerjahren, in den ersten Jahrzehnten wurden überwiegend Personen mit Typ-1-Diabetes behandelt. Zuletzt sind die Entwicklungen im Bereich des Insulins von Modifikationen der Pharmakokinetik geprägt (lang wirksame bzw. kurz wirksame Analoginsuline), die in erster Linie eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ermöglichen.

In den Leitlinien wird Insulin für alle Stadien eines Typ-2-Diabetes ausser für die First-Line-Therapie empfohlen (Abbildung 2). Pathophysiologisch gibt es einige Gründe, warum Insulin durchaus als ein frühes Therapieprinzip, zum Beispiel als Second-Line-Medikament, sinnvoll sein könnte: Reduktion von Betazellstress, Verbesserung der Endothelfunktion, Stammzellrekrutierung. Auf der anderen Seite stehen bei den unerwünschten Wirkungen an prominenter Stelle Gewichts-

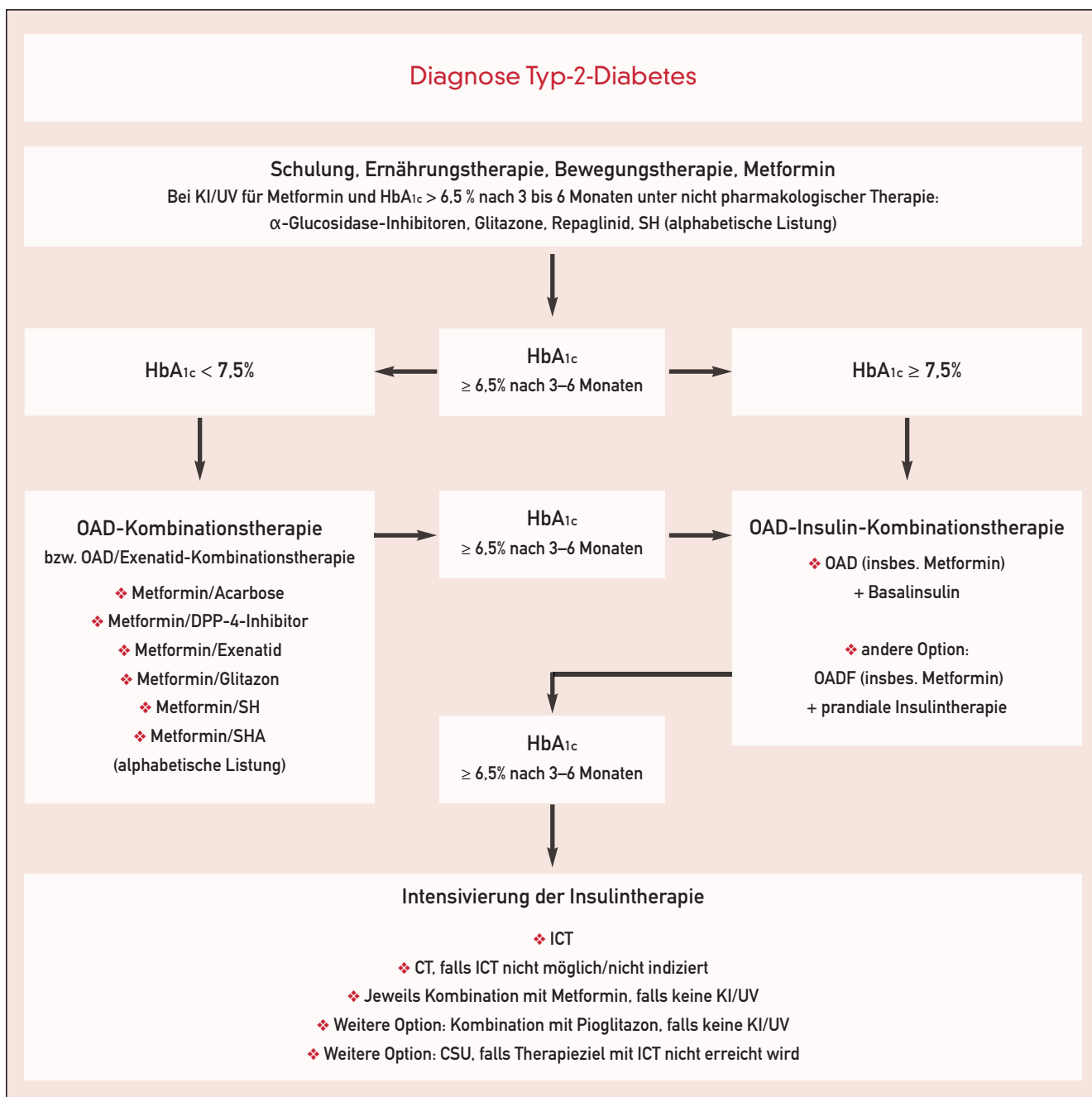


Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes aus den evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Update 2008).

zunahme und Hypoglykämien. Eine einfache, präzise und allgemein gültige Regelung, die auch noch durch Daten aus prospektiven Studien objektivierbar ist, wann und wie eine Insulintherapie indiziert ist, gibt es nicht.

Die scheinbar pauschalen Leitlinienempfehlungen, die Indikation für eine Insulintherapie an den HbA_{1c}-Wert zu knüpfen, sind in der Praxis unzureichend und müssen durch den klinischen Kontext jedes Patienten (z.B. BMI, Bauchumfang, Alter, Ernährungsgewohnheiten, Familienanamnese, Diabetesdauer, Beruf) ergänzt werden.

Durch die unterschiedlichen Präparate und Spritzschemata ergibt sich eine Vielzahl von individuellen Therapiemöglichkeiten. Gerade in frühen Diabetesstadien scheint eine Insu-

lintherapie (z.B. mit einem lang wirksamen Insulin) ein niedrigeres Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu beinhalten als in späteren Diabetesstadien. Bei einigen Patienten mit deutlicher Entgleisung des Glukosestoffwechsels bei Erstmanifestation eines Typ-2-Diabetes kann es sinnvoll sein, passager für einige Wochen eine Insulintherapie durchzuführen. Häufig gelingt es, im Anschluss an diese initiale Phase mit intensivierter Insulintherapie auf eine alleinige Behandlung mit oralen Antidiabetika umzustellen.

Metformin

Metformin, ein Biguanidderivat, wird seit den Fünfzigerjahren eingesetzt und ist eines der sichersten Medikamente

Kasten:

Im Text erwähnte Wirkstoffgruppen

Applikation per os:

Alpha-Glukosidase-Inhibitoren
Acarbose (Glucobay®)

Biguanide

Metformin (Glucophage®, Glucovance® und Generika)

Glitazone (Thiazolidindione)

Pioglitazon (Actos®)

Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Hemmer

Saxagliptin (Onglyza®)
Sitagliptin (Januvia®, Xeluvia®)
Vildagliptin (Galvus®)

Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid (Daonil® und Generika)
Glibornurid (Glutril®)
Gliclazid (Diamicon®)
Glimepirid (Amaryl® und Generika)

Sulfonylharnstoffanaloga (Glinide)

Nateglinid (Starlix®)
Repaglinid (Novonorm®)

Applikation subkutan:

Inkretinmimetika (GLP-1-Agonisten)
Exenatid (Byetta®)
Liraglutid (Victoza®)

in der Therapie des Typ-2-Diabetes. Die früher gefürchtete Nebenwirkung einer Laktatazidose tritt in der Praxis praktisch nicht auf, dies haben wiederholte Metaanalysen gezeigt (1). Die Einführung einer retardierten Metforminformulierung könnte sinnvoll sein, um bei einigen Patienten unerwünschte gastrointestinale Wirkungen zu reduzieren und die Therapieadhärenz zu steigern.

Da Metformin nicht zu Gewichtszunahme und Hypoglykämien führt sowie für die Monotherapie günstige Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt wurden, ist es zu Recht das bevorzugte Medikament für die First-Line-Therapie. Mittlerweile wird es nicht nur bei Personen mit Adipositas, sondern auch bei normalgewichtigen Patienten eingesetzt. Eine Abstimmung der Therapie im Hinblick auf die individuelle Situation des Patienten ist, bei Beachtung der Kontraindikationen, im Vergleich zu anderen Antidiabetika einfacher, da bei guter Verträglichkeit die Mehrzahl der Patienten mit Metformin behandelt werden sollte.

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe werden ebenfalls seit den Fünfzigerjahren für die Therapie des Typ-2-Diabetes benutzt. Die insulinotrope Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist bei niedrigen Blutzuckerwerten erhalten, sodass Hypoglykämien, neben einer Gewichtszunahme, eine häufige Nebenwirkung sind und die Anwendung einschränken. Insgesamt führen Sulfonylharnstoffe leider zu einer Beschleunigung der Krankheitsprogression,

sodass im Vergleich mit anderen Antidiabetika schneller eine Therapieeskalation notwendig ist. Zudem induzieren Sulfonylharnstoffe möglicherweise kardiovaskuläre Ereignisse. Daher und aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird der Einsatz von Sulfonylharnstoffen in Zukunft weiter abnehmen. Die Leitlinien sehen Sulfonylharnstoffe primär in der Second-Line-Therapie des Typ-2-Diabetes vor oder in der First-Line-Therapie, wenn Unverträglichkeiten gegen Metformin bestehen (*Abbildung 2*).

Vor dem Hintergrund der zahlreichen unerwünschten Wirkungen ist bei Sulfonylharnstoffen eine sorgfältige Berücksichtigung der individuellen Therapiesituation wichtig. Die Leitlinien weisen im begleitenden Text durchaus detailliert auf diese Tatsachen hin. Da aber bei der praktischen Anwendung der Leitlinien bevorzugt der einseitige graphische Therapiealgorithmus benutzt wird (*Abbildung 2*), ist die notwendige Individualisierung der Therapie bei den Sulfonylharnstoffen häufig unzureichend. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können die Glinide als Sulfonylharnstoffanaloga mitunter eine nützliche Alternative sein.

Alpha-Glukosidase-Inhibitoren

Das Therapieprinzip der Alpha-Glukosidasehemmung wurde 1990 in die Therapie des Typ-2-Diabetes eingeführt. Das in Deutschland am häufigsten benutzte Molekül ist Acarbose. Wegen häufig auftretender Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt (Flatulenz, Diarrhöen) spielt das Therapieprinzip in Deutschland mittlerweile aber nur noch eine untergeordnete Rolle. Wenn jedoch keine Nebenwirkungen auftreten, kann dieses Wirkprinzip die günstigen Wirkungen von Metformin hinsichtlich Körpergewicht und Hypoglykämierisiko in der Second-Line-Therapie fortsetzen. Praktisch kann dies zum Beispiel bei der Behandlung von Berufskraftfahrern von Bedeutung sein. In einer klinischen Studie im prädiabetischen Stadium wurden günstige Effekte auf die Inzidenz der arteriellen Hypertonie und auf kardiovaskuläre Endpunkte beschrieben (2). Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Acarbose formell nur für die Monotherapie zugelassen ist und die Patienten bei Beginn einer Kombinationsbehandlung entsprechend aufgeklärt werden. Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka können auftreten (z.B. Bioverfügbarkeit von Digoxin).

Thiazolidindione

Glitazone wirken grundsätzlich sehr gut, allerdings treten eine Reihe von potenziell gefährlichen Nebenwirkungen auf (z.B. Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme, Knochenbrüche), die zuletzt zu einer erheblichen Einschränkung der therapeutischen Anwendung geführt haben. Rosiglitazon ist vor wenigen Monaten vom Markt genommen worden, da mehrere Metaanalysen Hinweise für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zeigten.

Pioglitazon hat im Unterschied dazu eine eher günstige kardiovaskuläre Wirkung, möglicherweise durch eine Verbesserung des Lipidprofils. In bestimmten Situationen kann der Einsatz von Pioglitazon medizinisch sinnvoll sein, zum Beispiel wenn beruflich bedingt keine Hypoglykämien auftreten dürfen oder bei Patienten mit systemischer Glukokortikoidtherapie und instabilem Glukosestoffwechsel bei hohem Insulinbedarf.

GLP-1-basierte Therapie

Seit einigen Jahren sind Substanzen, deren Wirkung auf dem Prinzip der GLP-1-Rezeptor-Aktivierung und DPP-4-Hemmung beruht, zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen (Abbildung 2). Die Behandlung beruht auf einer Wirkungsverstärkung des Darmhormons Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), entweder durch eine direkte agonistische Wirkung am GLP-1-Rezeptor (= Inkretinmimetika, subkutane Anwendung) oder durch Inhibition des GLP-1-degradierenden Enzyms Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4, oral bioverfügbar) (3). Eine Besonderheit der GLP-1-Wirkung sind die Glukoseabhängigkeit und das niedrige Hypoglykämierisiko, das heisst, bei niedrigen Blutzuckerwerten (< 65 mg/dl) ist die insulinotrope Wirkung fast komplett aufgehoben. Die Gruppe der GLP-1-Rezeptor-Agonisten bewirkt zudem bei der Mehrheit der behandelten Patienten eine Gewichtsabnahme durch Verlangsamung der Magenentleerung und der Steigerung des Sättigungsgefühls. Dadurch erklärt sich wahrscheinlich auch eine etwas stärkere therapeutische Wirkung im Vergleich zu den DPP-4-Inhibitoren.

Für die praktische Anwendung steht im Vordergrund, dass in der Second-Line-Therapie die Vorteile Gewichtskontrolle und niedriges Hypoglykämierisiko über das Metformin hinaus erhalten bleiben können. Diese beiden Eigenschaften ermöglichen eine wesentlich detailliertere Gestaltung einer personalisierten Diabetestherapie, da häufig bereits in relativ frühen Diabetesstadien Kombinationstherapien erforderlich sind und die Sulfonylharnstoffe als einzige echte Alternative der Second-Line-Therapie (α -Glukosidase-Hemmstoffe und Glitazone nur sehr limitiert einsetzbar; s.o.) Gewichtszunahme, das Auftreten von Hypoglykämien und die Krankheitsprogression fördern. Das heisst, Patienten mit Adipositas und/oder beruflicher Notwendigkeit zur Vermeidung von Hypoglykämien sind typische Beispiele für Indikationen der GLP-1-basierten Therapieformen. Grosse kardiovaskuläre Endpunktstudien sind sowohl für die DPP-4-Inhibitoren als auch für die GLP-1-Aktivatoren initiiert, Ergebnisse werden aber erst in einigen Jahren vorliegen. Von dem Ergebnis dieser Endpunktstudien und der langfristigen Sicherheit der Medikamente wird es letztlich abhängen, welchen Stellenwert die GLP-1-basierte Therapie des Typ-2-Diabetes einnehmen wird.

Was das Nebenwirkungsprofil angeht, so haben DPP-4-Hemmer in Studien eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt. Inkretinmimetika sind häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert, leichte bis moderate Übelkeit tritt bei bis zu 30 bis 40 Prozent der behandelten Patienten auf. Meist sind die Symptome nur von kurzer Dauer und klingen nach wenigen Wochen ab, bei etwa 2 bis 5 Prozent der Patienten kann die Therapie aber wegen anhaltender gastrointestinaler Symptome (Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen) nicht fortgesetzt werden.

Schlussfolgerungen

Evidenzbasierte Leitlinien und die personalisierte Medizin sind zwei zentrale Prinzipien bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Da Leitlinien als standardisierte Therapieempfehlungen die individuelle Situation der einzelnen Patienten nur unzureichend berücksichtigen können, ist die Personalisierung evidenzbasierter Medizin ein wichtiger Inhalt praktischer Diabetologie im Alltag. Die Evidenz rechtfertigt dabei in frühen Krankheitsstadien eine normnahe Einstellung des Glukosestoffwechsels, gerade bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen. In späteren Krankheitsstadien steigen die Anforderungen an die personalisierte Medizin: Neben dem kardiovaskulären Risikoprofil müssen zum Beispiel Körpergewicht, Beruf, Hypoglykämierisiko, Fettverteilungsmuster, Alter, Ernährungsgewohnheiten und Familienanamnese noch stärker berücksichtigt werden. Da eine Diabetestherapie meist über mehrere Jahrzehnte erforderlich ist, muss die langfristige Sicherheit aller Therapieprinzipien gewährleistet sein. ❖

Prof. Dr. med. Robert Ritzel

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin –
Nuklearmedizin
Klinikum Schwabing
Städtisches Klinikum München
D-80804 München

Interessenkonflikte: Der Autor hat als Referent Honorare von folgenden Firmen erhalten: Astra Zeneca, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, SanofiAventis.

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 16/2011.
Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.