

Management der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes: Das ADA/EASD Positionspapier

Zielwerte und Therapien individualisieren

Das glykämische Management von Typ-2-Diabetes mellitus wird zunehmend komplexer und auch umstrittener. Gründe hierfür sind etwa die Vielzahl verfügbarer pharmakologischer Wirkstoffe sowie wachsende Bedenken bezüglich potentieller Nebenwirkungen einer zu aggressiven Senkung des HbA_{1c}. Experten der American Diabetes Association (ADA) sowie der European Association for the Study of Diabetes (EASD) haben daher Empfehlungen für die antihyperglykämische Therapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zusammengestellt. Wir berichten über die Vorstellung des Positionspapiers am EASD Kongress 2012 in Berlin.

Welche Faktoren beeinflussten die Aufstellung der neuen Richtlinien? Prof. Dr. David Matthews vom Oxford Centre für Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus fasst zusammen:

- Es gibt immer mehr verfügbare Wirkstoffe, manche davon potentiell schädlich;
- Studien stellen zunehmend die «simplistische» Ansicht in Frage, wonach der HbA_{1c} umso besser ist, je niedriger er liegt; Evidenz, dass zu aggressive Behandlung potentiell schädlich ist;
- wachsende Sorge hinsichtlich eines Universalkonzepts (one size fits all) der Betreuung;
- Kosten gelten mittlerweile als signifikanter Aspekt und werden dementsprechend ebenfalls erwähnt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Diskurs über die patientenzentrierte Behandlung. In die Behandlungsentscheidungen sollten die Patientenmotivation einfließen, ausserdem sein Risiko für Hypoglykämien, die Lebenserwartung, Komorbiditäten und auch die jeweils verfügbaren Ressourcen. «Die patientenzentrierte Behandlung ist bei chronischen Erkrankungen so viel wichtiger als bei akuten Therapien, denn einen Grossteil der Behandlung muss der Patient hier selbst durchführen», erklärt der Experte. «Diese Form der Therapie verbessert die Compliance und ist damit auch kosteneffektiver.»

Medikamentöse Therapie

Diesen Teil des Positionspapiers bespricht Co-Autor Dr. Silvio Inzucchi von der Universität Yale. Zu den Fragen, die im Positionspapier angesprochen werden, zählen:

- Welcher Wirkstoff ist für die Einleitung am besten geeignet?
- Was tun bei unzureichender Glukosekontrolle?
- Was ist die optimale Sequenz?

- Wann ist Insulin zu geben?
- Welche Patientencharakteristika dienen als Richtschnur der Therapie?

Besondere Rücksicht ist grundsätzlich bei der älteren, multimorbiden Bevölkerung angezeigt, was die Belastung durch die Therapie angeht. Hier braucht es eine minimal störende Medizin, sonst könnte die Therapie schlimmere Folgen als die Krankheit selbst haben», erklärt Inzucchi. Als Basis der antiglykämischen Therapie gilt nach wie vor die Optimierung des Lebensstils, also Gewichtsverlust, Umstellung der Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität. Die wichtigsten pharmakologischen Klassen sind neben den unterschiedlichen Insulinformen bekannter-massen Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone (Thiazolidindione TZD), DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga. «Alle Kategorien haben ihren ganz eigenen Wirkmechanismus und unterschiedliche Vorteile bezüglich Minimierung der Hypoglykämie beziehungsweise der Gewichtszunahme. Manche Vorteile sind noch nicht ganz klar: So könnte ein Wirkstoff etwa LDL oder Triglyzeride senken, wir wissen allerdings derzeit nicht, ob und wie sich diese schwach ausgeprägten extraglykämischen Effekte auf das Patientenleben auswirken werden.»

HbA_{1c} Senkung ähnlich – Evidenz klinischer Outcomes mangelhaft

Eine Basis der Richtlinien war die «extrem wichtige» Arbeit von Bennett WL et al (Ann Intern Med 2011), in der die Vor- und Nachteile von Metformin, Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation, Thiazolidindione, DPP-4 Inhibitoren und GLP-2-Analoga in Monotherapie und in Kombination verglichen wurden. Diese Studie wies darauf hin, dass die meisten Wirkstoffe zu einer ähnlichen Senkung des HbA_{1c} führen, nämlich um etwa 1 Prozent; die Evidenz

Die wichtigsten Eckpunkte ADA/EASD-Positionspapiers

- Glykämische Zielwerte und Glukose-senkende Therapien sind zu individualisieren. Kommentar von Prof. Matthews: «Dies bedeutet nicht, dass der HbA_{1c}-Wert ohne Bedeutung ist! Wir wissen, dass mit höheren HbA_{1c} mehr mikrovaskuläre Endpunkte auftreten, der Wert ist selbstverständlich niedrig zu halten. Die Individualisierung ist kein Rezept für <laissez-faire>.»
- Basis jedes Typ-2-Diabetes-Behandlungsprogramms sind Ernährung, Bewegung und Aufklärung.
- Metformin ist der Wirkstoff der ersten Wahl (ausser bei Kontraindikationen).
- Nach Metformin ist die Datenlage begrenzt. Die Kombinations-therapie mit zusätzlich 1 bis 2 oralen oder injizierbaren Wirkstoffen ist angemessen, wobei wenn möglich auf eine Minimierung der Nebenwirkungen zu zielen ist.
- Schliesslich benötigen viele Patienten zur Wahrung der Glukosekontrolle eine Insulintherapie, entweder alleine oder in Kombination.
- Alle therapeutischen Entscheidungen sind nach Möglichkeit in Übereinstimmung mit dem Patienten zu treffen und unter Berücksichtigung seiner Vorlieben, Bedürfnissen und Werte.
- Ein wichtiger therapeutischer Fokus ist die umfassende kardiovaskuläre Risikosenkung.

unterstützt Metformin als Erstlinienwirkstoff in der Behandlung des T2DM. Und: Die meisten Doppel-Wirkstoffkombinationen führen zu einer ähnlichen Senkung des HbA_{1c}, doch erhöhen manche das Risiko für Hypoglykämie und andere unerwünschte Ereignisse. «Wir stellten allerdings auch fest, dass die Evidenz bezüglich langfristiger klinischer Outcomes wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nephropathie und Neuropathie von niedriger Stärke oder unzureichend war», so Inzucchi. Bei allen Wirkstoffen gibt es Non-Responder; einige randomisiert-kontrollierte Trials haben Hinweise auf mögliche Prädiktoren eines therapeutischen Ansprechens gegeben, doch seien die Unterschiede bislang recht gering. «Was wir sehr wohl sagen können, ist, dass viele der alten Lehren wahrscheinlich nicht korrekt sind, etwa «Metformin für Übergewichtige» oder «Sulfonylharnstoffe für Schlanke» – dafür ist Diabetes eine viel zu heterogene Erkrankung», gibt Inzucchi zu bedenken. Hinsichtlich der therapeutischen Entscheidungen sei die Neigung von Patienten, gewisse Nebenwirkungen zu entwickeln oder diese zu tolerieren, wahrscheinlich einer der wichtigsten Faktoren. «Die alte Methode des <trial and error> ist nach wie vor Standard und auch ein sehr vertretbarer Ansatz», fasst Inzucchi zusammen.

Kritik der Richtlinien

Dr. Amanda Adler vom Addenbrooke's Hospital in Cambridge/GB kritisiert in ihrem Kommentar die «patientenzentrierten Betreuung», die im Papier umfassend abgehandelt wird. «In den Richtlinien wird zwar von <guter Evidenz> gesprochen, die das gemeinsame Entscheiden

unterstützen würde.» Tatsächlich basiere die Evidenz allerdings lediglich auf einer Pilotstudie, «die zwar zum Schluss kommt, dass die gemeinsame Entscheidung für Patienten und Ärzte akzeptabel ist und die effiziente Wissensvermittlung erlaubt – die eigentlichen kurzfristigen Outcomes werden dadurch aber nicht beeinflusst», so Adler. Es gebe keine Beweise dafür, dass die patientenzentrierte Behandlung zu besserer Gesundheit und weniger Komplikationen führe.

Widerspruch kommt von der Diabetologin auch bezüglich der Wirksamkeit der meisten Arzneimittel: «Ich stimme hier nicht mit Silvio Inzucchi überein, ganz im Gegenteil! Die meisten Wirkstoffe wirken eben nicht bei den meisten Menschen.» Zudem würde zuviel Fokus auf der Einleitung und zuwenig Fokus auf dem Ausschleichen von Medikamenten, etwa bei Therapieversagen liegen. Sie stimme allerdings dem Fokus auf den Kosten zu: «Grundsätzlich würde ich sagen, wir haben alle eingeschränkte Ressourcen – bei möglicher Auswahl sind grundsätzlich die kostengünstigeren Wirkstoffe zu wählen.» Und sei etwa ein neues Insulin doppelt so teuer wie ein altes, «muss es auch doppelt so effektiv sein.»

Entscheidung wieder in die Hände der Ärzte legen

Also – werden die Richtlinien einen Unterschied in der täglichen Betreuung von Diabetespatienten herbeiführen? Amanda Adler: «Einerseits nein. Denn Menschen hören nicht auf Richtlinien. Andererseits Ja: Wenn Kliniker keinen Zugang zu den aktuellsten Informationen haben und sich an diese Richtlinien wenden; wenn es Forschung inspiriert, wenn das Papier tatsächlich gelesen, verstanden und diskutiert wird.» Sie habe zudem die beiden Co-Autoren Prof. Matthews und Dr. Inzucchi um die Beantwortung dieser Frage gebeten. Deren Erwiderung:

Dr. Inzucchi: «Die Key message ist sicher, dass Kliniker wirklich über das Ziel und die Strategie nachdenken müssen, die für den Patienten am besten ist. Der Patient kann entscheiden, wie weit er sich einbringen möchte.»

Prof. Matthews: «Es gibt kein System, das eine Beurteilung des Erfolges der Richtlinien messen könnte. Ich würde einfach nur hoffen, dass wir damit einen Rückgang der Dummheit sehen – der Dummheit von Organisationen, die sagen, <man muss auf einen einzigen HbA_{1c}-Wert für alle abzielen>. Wir möchten die Entscheidungen wieder in die Hände der Ärzte legen, damit sie diese umfassend mit den Patienten erörtern können.»

Lydia Unger-Hunt

Quelle: Vortrag: «Management of type 2 diabetes: the ADA/EASD position statement», EASD 2012, Berlin.

Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.