



Veranstaltungsreport

DIABETES FORUM



Therapie des Typ-2-Diabetes Umbruch oder Aufbruch?

Report zur Fortbildungsveranstaltung am 17. Juni 2009 in Graz

Nach Vorträgen von
Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser,
Landeskliniken Salzburg

Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner,
Rudolfstiftung, Wien



Mit einem DFP-approbierten Beitrag von
Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher,
Hanusch-Krankenhaus, Wien

Publikation in Kooperation mit **die PUNKTE**



ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

Vorwort



Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

Die Diabetologie ist derzeit im Umbruch. Die weit verbreitete Ansicht, die Blutzuckerkontrolle stelle einen zentralen, weil nutzbringenden Bestandteil der Diabetestherapie dar, wurde infolge rezenter Endpunktstudien zuletzt von manchen in Zweifel gezogen. Es lohnt sich hier ein differenzierter Blick auf die Datenlage. Einen solchen Versuch unternimmt Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher in seinem Diplomfortbildungsbeitrag und er kommt für mich nicht unerwartet zu dem Resümee, dass die Blutzuckerziele in jedem Einzelfall, vor dem Hintergrund der konkreten Wünsche, Bedürfnisse und Risiken der Patientin/des Patienten festgelegt werden sollten – etwas, das die Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG) schon bisher propagierte.

Um medizinische Evidenz geht es auch im Beitrag zur Diabetestherapie bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, deren Möglichkeiten mit dem Schweregrad der Nierenschädigung zuneh-



Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Graz

mend eingeschränkt werden. Gleichwohl ist die Diabeteseinstellung aber für die Prognose dieser Hochrisikopatienten enorm wichtig. Schließlich enthält diese Nachlese zum Grazer „DIABETES FORUM“ auch eine Momentaufnahme der Implementierung des Disease Management Programms „Therapie aktiv“, das nach vielen Monaten der Vorbereitung, Koordination und Diskussion – nicht zuletzt mit tatkräftiger Unterstützung der ÖDG – nunmehr vor der bundesweiten Einführung steht und in seiner Zielsetzung mit Sicherheit einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Versorgungssituation für Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes leisten kann.

Viel Spaß beim Lesen!

DFP-Literaturstudium

Garant für hochwertige und anerkannte medizinische Fortbildung

Das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer (ÖÄK) ist seit 1995 ein Garant für hochwertige Ärztefortbildung. Mediziner, die innerhalb von 3 Jahren 150 Fortbildungspunkte sammeln und einreichen, erhalten das anerkannte ÖÄK-Fortbildungsdiplom, das für die drei darauf folgenden Jahre Gültigkeit besitzt. Das DFP-Literaturstudium ist Teil des DFP und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFP.

In Kooperation mit dem Diplomfortbildungsmagazin „die PUNKTE“ enthält diese *REPORT*-Publikation einen DFP-approbierten Fachartikel, der zum Erwerb von 2 DFP-Punkten qualifiziert. Dazu muss der an den Artikel anschließende Fragebogen vollständig ausgefüllt per Post oder Fax an den MedMedia Verlag (*Kontaktdaten siehe Impressum*) gesendet werden; bei korrekter Beantwortung wird die Teilnahme per Post oder E-Mail bestätigt und die DFP-Punkte werden auf dem persönlichen Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben. Alternativ dazu können die

Testfragen online auf der E-Learning-Plattform der österreichischen akademie der ärzte (www.meindfp.at), auf welcher der Beitrag zeitgleich mit dieser Publikation veröffentlicht wurde, beantwortet werden. In diesem Fall werden die DFP-Punkte bei richtiger Beantwortung automatisch auf das Fortbildungskonto gutgeschrieben.

Der Einstieg in das Fortbildungskonto erfolgt unter einmaliger Registrierung in drei Schritten unter www.meindfp.at:

1. Anforderung der Registrierungsdaten (ÖÄK-Arztnummer, Eröffnungskennung) und Registrierung
2. Erstanmeldung mittels Stammdaten (Name, Geburtsdatum) und Wahl des persönlichen Passwortes
3. Soforteinstieg mittels zuvor gewählten Passwortes

Diese Daten können bei Verlust jederzeit telefonisch (01/512 63 83-33) oder per E-Mail (konto@meindfp.at) wieder angefordert werden.

Diabetestherapie im renalen Kontext

Klinische Evidenz für Antidiabetika

Die diabetische Nephropathie erhöht das Gefäßrisiko von Diabetespatienten massiv und limitiert die Möglichkeiten der Blutzuckerkontrolle. Ein Überblick über den in Studien dokumentierten Nutzen verschiedener Substanzklassen.

Nach dem Vortrag von Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Scherthaner

Neben den makrovaskulären Komplikationen ist die Nephropathie der bedeutsamste diabetische Endorgan-schaden. 30–50 % aller Diabetespatienten erreichen im Verlauf ihrer Erkrankung das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz. Mit der Häufung insbesondere des Typ-2-Diabetes ist somit auch die Zahl der Patienten, die im Gefolge einer Diabeteserkrankung einer chronischen Nierenersatztherapie bedürfen, weltweit massiv angestiegen. Der besondere Stellenwert der Nephropathie ergibt sich aber auch daraus, dass sich die kardiovaskuläre Prognose mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung signifikant verschlechtert. In der UKPDS war die jährliche kardiovaskuläre

Mortalität von Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie doppelt so hoch wie bei normalalbuminurischen Teilnehmern (3,0 vs. 1,4 %). Im Stadium der Makroalbuminurie lag dieses Risiko bei 4,6 %, bei erhöhtem Plasmakreatinin oder unter Nierenersatztherapie bereits bei 11,2 %¹. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine prospektive Kohortenstudie mit mehr als 400.000 Teilnehmern aus Taiwan, in der chronische Nierenerkrankungen im Zeitraum von 7,5 Jahren mit einer um 83 % höheren Gesamt-mortalität und einer um 100 % höheren kardio-vaskulären Mortalität assoziiert waren. Dabei lag der Anteil der Diabetiker in der Nephropathiegruppe mit 15 vs. 4 % weit höher als in der Vergleichsgruppe².

Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion

Bei Stoffwechselgesunden werden in den Nieren 150–200 mg Glukose pro Tag aus dem Primärharn reabsorbiert. Auf steigende Blutzuckerspiegel reagiert der Organismus mit einer Hochregulation der Glukosetransporter (vor allem SGLT-2) im proximalen Nierentubulus, sodass die Glukosurie bezogen auf die Blutzuckerkonzentration bei Diabetespatienten um ein Mehrfaches geringer ist als bei Nichtdiabetikern³. Auf der anderen Seite ist die Glukoneogenese, die zu ca. 50 % in der Niere stattfindet, mit zunehmender Nephropathie reduziert.

Dass die Blutzuckersenkung die Nephropathie positiv beeinflusst, wurde für den Typ-1-Diabetes u. a. in der DCCT-Studie⁴ und für den Typ-2-Diabetes in der UKPDS⁵ demonstriert. Im Vergleich verschiedener antidiabetischer Strategien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes lieferten mehrere Untersuchungen (darunter z. B. die QUARTET-Studien^{6–8}; **Abb. 1**) übereinstimmende Hinweise darauf, dass Glitazone – im konkreten Fall Pioglitazon – besser als andere orale Antidiabetika (OAD) in der Lage sind, die Progression der Nephropathie zu verzögern⁹. Erklären lässt sich dies dadurch, dass die Insulinresistenz die Progression der Nephropathie beschleunigt. Dazu kommen Spezifika der Glitazontherapie mit potenziell günstiger Wirkung auf die Nierenfunktion, darunter die Downregulation des Renin-Angiotensin-Systems und der PAI-

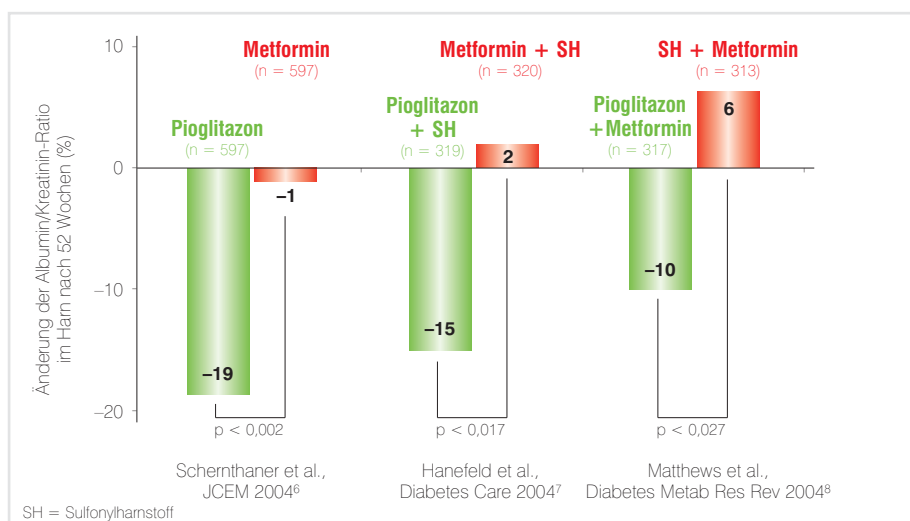


Abb. 1 Einfluss oraler Antidiabetika auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Guntram
Schernthaler
Rudolfstiftung Wien

„Von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern weiß man aus zahlreichen Studien, dass sie die Mikroalbuminurie günstig beeinflussen. Interessant ist, dass das Antidiabetikum Pioglitazon einen vergleichbar starken antiproteinurischen Effekt hat wie der Angiotensinrezeptorblocker Candesartan.“

Expression, die Reduktion von Inflammation und oxidativem Stress in der Niere sowie die Inhibition der glomerulären und tubulären Zellproliferation⁹.

Insulinresistenz und kardiovaskuläre Prognose

Den daraus resultierenden Nutzen von Pioglitazon auf die kardiovaskuläre Prognose belegt am besten die PROactive-Studie, in die rund 600 Patienten (12 % des Gesamtkollektivs) mit Typ-2-Diabetes und einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min aufgenommen wurden. Innerhalb von knapp 3 Jahren erreichten signifikant mehr dieser Patienten den primären Studienendpunkt als PROactive-Patienten mit normnaher Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Randomisierung (28 % vs. 20 %). Umgekehrt profitierten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung von der Pioglitazon-Therapie überproportional durch eine 34%ige Reduktion von Herzinfarkt, Schlag-

anfall oder Tod (im Vergleich zu 16 % im Gesamtkollektiv)¹⁰.

Optionen der antidiabetischen Therapie

Mit fortschreitender Nephropathie sind die Möglichkeiten der medikamentösen Blutzuckerkontrolle zunehmend limitiert (**Abb. 2**). Während z. B. Metformin bei einer GFR von < 60 ml/min kontraindiziert ist und die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren unterhalb einer GFR von 50 ml/min gemäß Fachinformation nicht empfohlen ist, können Sulfonylharnstoffe in entsprechend reduzierter Dosis (gesteigertes Hypoglykämierisiko durch Akkumulation aktiver Metabolite) auch bei niedrigeren GFR gegeben werden. GLP-1-Agonisten sind derzeit bei einer GFR von < 30 (Exenatid) bzw. 60 ml/min (Liraglutid) nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenschädigung ist die antidiabetische Therapie im Wesentlichen auf Insulin, Glitazone und Repaglinid beschränkt.

Unter Nierenersatztherapie wird die Diabeseinstellung zusätzlich dadurch erschwert, weil der HbA_{1c}-Wert die Qualität der Blutzuckerkontrolle nur unzureichend

abbildet. Gleichzeitig sind Dialysepatienten besonders anfällig für Hypoglykämien. Vor diesem Hintergrund zeigen Studien, dass sich durch den Einsatz von Glitazonen die Blutzuckerkontrolle verbessern und Insulin einsparen lässt^{11, 12}. Bislang publizierte Outcome-Daten sind allerdings widersprüchlich: Während es in einer rezenten Studie mit Rosiglitazon (nicht jedoch mit Pioglitazon) im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika zu vermehrten Todesfällen kam¹³, ergab die retrospektive Auswertung von 5.290 dialysepflichtigen Typ-2-Diabetikern, von denen 505 mit Glitazonen behandelt worden waren, keine erhöhte Gesamtmortalität. Bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt worden waren, war die Mortalitätsrate unter Glitazontherapie gegenüber der Vergleichsgruppe sogar nahezu halbiert¹⁴.

- 1 Adler AI et al., Kidney Int 63:225, 2003
- 2 Wen CP et al., Lancet 371:2173, 2008
- 3 Rahmoune H et al., Diabetes 54:3427, 2005
- 4 DCCT Research Group, New Engl J Med 329:977, 1993
- 5 UKPDS Group, Lancet 352:837, 1998
- 6 Schernthaler G et al., J Clin Endocrinol Metab 89:6068, 2004
- 7 Hanefeld M et al., Diabetes Care 27:141, 2004
- 8 Matthews DR et al., Diabetes Metab Res Rev 21:167, 2005
- 9 Serafidis PA, Bakris GL, Kidney Int 70:1223, 2006
- 10 Schneider CA et al., J Am Soc Nephrol 19:182, 2008
- 11 Wong T et al., Am J Kidney Dis 46:713, 2005
- 12 Abel M et al., Clin Nephrol 68:267, 2007
- 13 Ramirez SPB et al., J Am Soc Nephrol 20:1094, 2009
- 14 Brunelli et al., Kid Int 75:961, 2009
- 15 Schernthaler G, EDTA-ERA Congress, Stockholm 2008

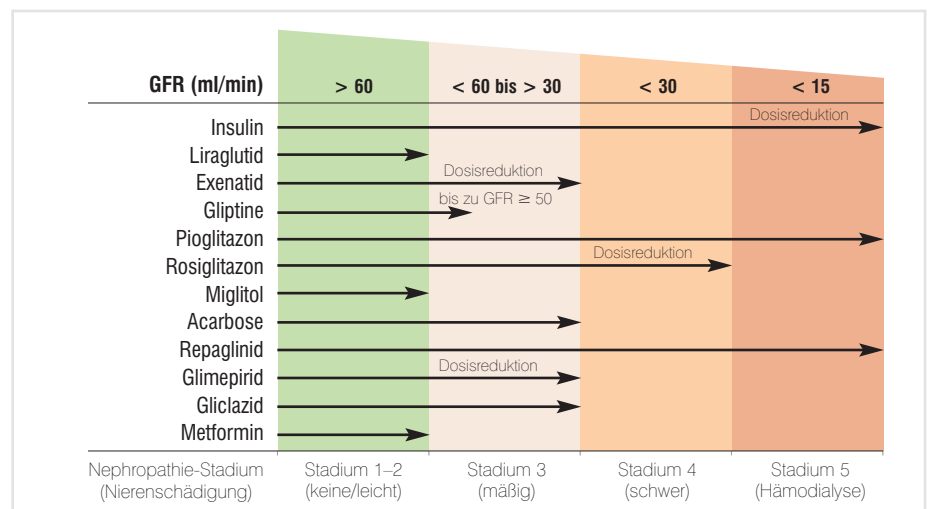


Abb. 2 Limitationen für die antidiabetische Therapie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung¹⁵

Disease Management Programm „Therapie Aktiv“ Ziele und Stand der Umsetzung

Noch nehmen sich die Zahlen der in das „Therapie Aktiv“-Programm eingeschriebenen Typ-2-Diabetiker bescheiden aus. Angesichts der Potenziale des Programms für die medizinische Versorgung dieser wachsenden Patientengruppe ist die möglichst breite Unterstützung durch Patienten und Ärzte aber dringend wünschenswert.

Nach dem Vortrag von Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser

Mit „Therapie Aktiv – Diabetes im Griff“ wird erstmals in Österreich ein „Disease Management Programm“ (DMP) für eine chronische Erkrankung angeboten. Ausgangspunkt des „DMP Diabetes mellitus Typ 2“ war zum einen der Befund, dass die Diabetesinzidenz auch in Österreich kontinuierlich ansteigt und immer mehr ältere und multimorbide Patienten betreut werden müssen, was einen gesteigerten zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwand mit sich bringt. Zum zweiten sollen strukturelle Defizite in der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sowie Inhomogenitäten in den Behandlungsangeboten (z. B. das Fehlen von Fußambulanzen in verschiedenen Regionen) minimiert werden. Auf längere Sicht erhofft man sich durch Beseitigung von Doppelgleisigkeiten im Therapieangebot, insbesondere aber durch die Eindämmung diabetischer Folgeerkrankungen auch Kosteneinsparungen.

Struktur von „Therapie Aktiv“

Die erste Versorgungsebene des DMP (Abb.) umfasst die Schulung und Grundversorgung der Patienten durch niedergelassene Ärzte für Allgemeinmedizin und Innere Medizin und ist weitgehend verwirklicht: Mit Stand Mai 2009 waren rund 14.000 Patienten in 6 Bundesländern (Niederösterreich, Oberösterreich, Salzburg, Steiermark, Tirol, Wien) in das DMP eingeschrieben. In Vorarlberg ist die Teilnahme seit Juni 2009 möglich, die Einführung in Kärnten und Vorarlberg ist für 2009 vorgesehen. Die zweite Ebene soll künftig von Fachärzten für Innere Medizin ausgefüllt werden,

die über das Zusatzfach Endokrinologie und Stoffwechsel verfügen oder ein spezifisches Diabetes-Curriculum inkl. mehrmonatiger Tätigkeit an einer Diabetesambulanz absolviert haben. Die Ärzte der zweiten Ebene übernehmen Aufgaben, die in der Primärversorgung nicht erfüllt werden können, und fungieren als Zuweiser für den stationären Bereich (dritte Ebene; Abb.).

Erste Ergebnisse zur Effizienz des Programms

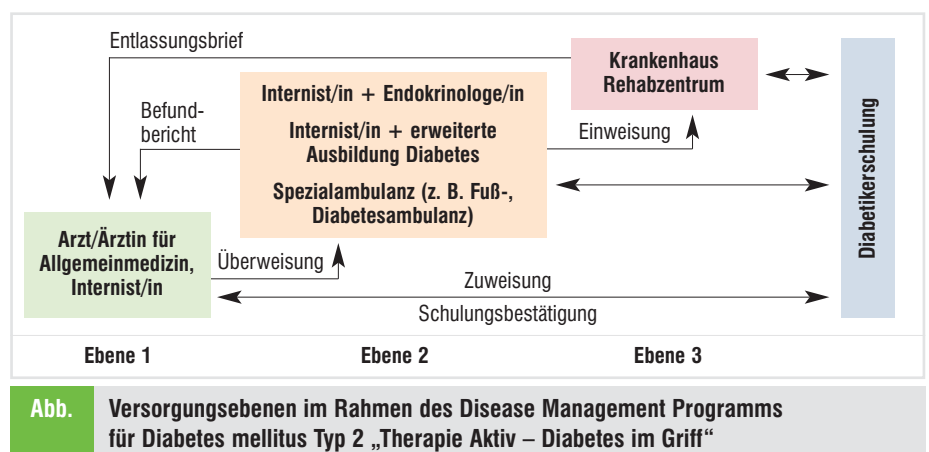
In Tirol wurde im Rahmen eines Pilotprojekts mit kleinen Fallzahlen eine Anhebung der Frequenz von Routineuntersuchungen (HbA_{1c}, Retinopathie-Kontrolluntersuchungen) registriert. Im Bundesland Salzburg wurde 2007 eine prospektive Vergleichsstudie gestartet, für die rund 1.500 Patienten randomisiert entweder gemäß „Therapie Aktiv“-Standards betreut werden oder aber eine Routineversorgung erhalten. Auswertungen nach einem Jahr zeigen eine leicht bessere HbA_{1c}-Entwicklung im „Therapie Aktiv“-Arm. Detaillierte Ergebnisse werden im November 2009 zur Jahrestagung der



Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser
LKH – Univ.-Klinikum
Salzburg

„Das DMP Diabetes fördert die Verbesserung und Vereinheitlichung der Patientenversorgung in Österreich. Wir sollten viel daran setzen, dieses Programm zu unterstützen.“

Österreichischen Diabetes Gesellschaft präsentiert. Als problematisch erweist sich bislang vor allem die noch geringe Anzahl elektronisch erfasster Dokumentationsbögen und die flexible Anpassung der Behandlungspfade an neue Erkenntnisse, vor allem aber die Motivation von Ärzten und Patienten zur DMP-Teilnahme.





Univ.-Prof. Dr.
Thomas C. Wascher

Antidiabetische Therapie beim kardialen Risikopatienten mit Typ-2-Diabetes

Lehrziel: Vorliegender Text gibt einen Überblick über wichtige Endpunktstudien zum Einfluss antidiabetischer Therapien auf das makrovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern, liefert Argumente für die Individualisierung des HbA_{1c}-Ziels in Abhängigkeit von der Risikoexposition und stellt die Blutzuckersenkung in den Kontext eines integrierten Herz-Kreislauf-Risikomanagements.

Intensivierte versus konventionelle Blutzuckerkontrolle

Die prototypische Studie zu dieser Fragestellung ist die UKPDS. In dieser Studie wurde untersucht, ob durch eine „intensive“ antidiabetische Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, Insulin oder Metformin im Vergleich zu einer (für die damalige Zeit) „konventionellen“ Behandlung (mit praktisch denselben Substanzen) eine Reduktion der diabetesspezifischen Morbidität und Mortalität erreicht werden kann. Wichtig für die Beurteilung der Resultate ist zu wissen, dass diese Untersuchung an neu diagnostizierten Patienten durchgeführt wurde und dass über eine Studiendauer von rund 12 Jahren mittlere HbA_{1c}-Werte von 7,0 % (in der intensiviert behandelten Gruppe) versus 7,9 % (in der Kontrollgruppe) erreicht werden konnten. Ebenso muss bedacht werden, dass in der UKPDS Therapiestrategien, nicht aber einzelne Substanzen verglichen wurden – ausschließlich für Metformin lässt

Die kardiovaskuläre Mortalität der Bevölkerung in Industrienationen ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gesunken. Je nachdem, welche Studien man analysiert, findet sich im Vergleich zu nicht an Diabetes erkrankten Personen jedoch für Diabetiker immer noch ein 3- bis 6-fach erhöhtes Risiko, an Gefäßkomplikationen auf dem Boden einer beschleunigten Atherosklerose zu versterben. Beachtenswert dabei ist, dass der Risikoexzess für Frauen offenbar deutlich höher ist als für Männer und dass sich bei Frauen der in den letzten Jahren bei Männern beobachtbare Trend zu einer Reduktion dieses Risikos durch eine verbesserte Diagnostik und Therapie offenbar nicht findet.

Mediiert wird dieses deutlich erhöhte vasculäre Risiko einerseits direkt durch die Hyperglykämie, andererseits durch die Tatsache, dass sich klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Niereninsuffizienz oder Dyslipidämie bei Typ-2-Diabetikern besonders stark auswirken. Epidemiologische Untersuchungen zeigen klar, dass eine erhöhte Blutglukose, wie auch immer gemessen (HbA_{1c}, Nüchternblutzucker etc.) ein kontinuierlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist, wobei aber gilt: Je geringer die Exposition, desto geringer das Risiko. Auf dieser Basis fordern die meisten Leitlinien zur Behandlung des Typ-2-Diabetes ein HbA_{1c} von < 6,5 %, um den vaskulären Diabetesfolgen vorzubeugen.

Atherosklerose und diabetes-assoziierte Morbidität/Mortalität

Aus rezenten Endpunktstudien wie ADVANCE¹ oder ACCORD² lässt sich beobachten, dass rund 55 % aller Typ-2-Diabetiker einen – oft vorzeitigen – Gefäßtod (inkl. Herzinsuffizienz) sterben, etwa 27 % versterben an malignen Erkrankungen, ca. 18 % an anderen Erkrankungen wie Infektionen, Nierenversagen und Ähnlichem. Eigentlich ist es daher korrekt, jeden Typ-2-Diabetiker als kardialen Risikopatienten zu sehen. **Abbildung 1** zeigt exemplarisch anhand von Daten der amerikanischen Nurses' Health Study³, dass diese Risikoerhöhung bereits im Stadium des Prädiabetes, Jahre vor der nominellen Manifestation des Typ-2-Diabetes, beginnt.

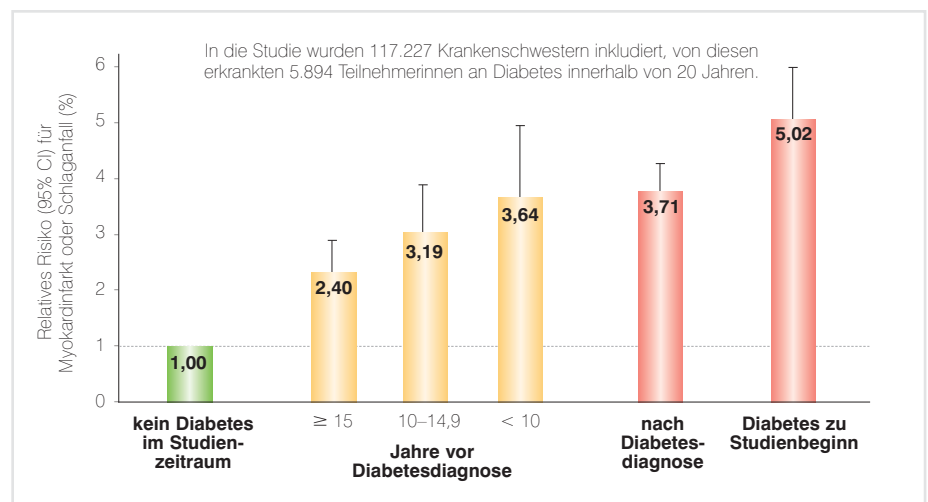


Abb. 1 Diabetes und Prädiabetes als kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Nurses' Health Study. Die gelben Säulen zeigen das Risiko von Patientinnen, die während der Studie einen Diabetes entwickelt haben, in Abhängigkeit des Abstandes zur Diagnose³.

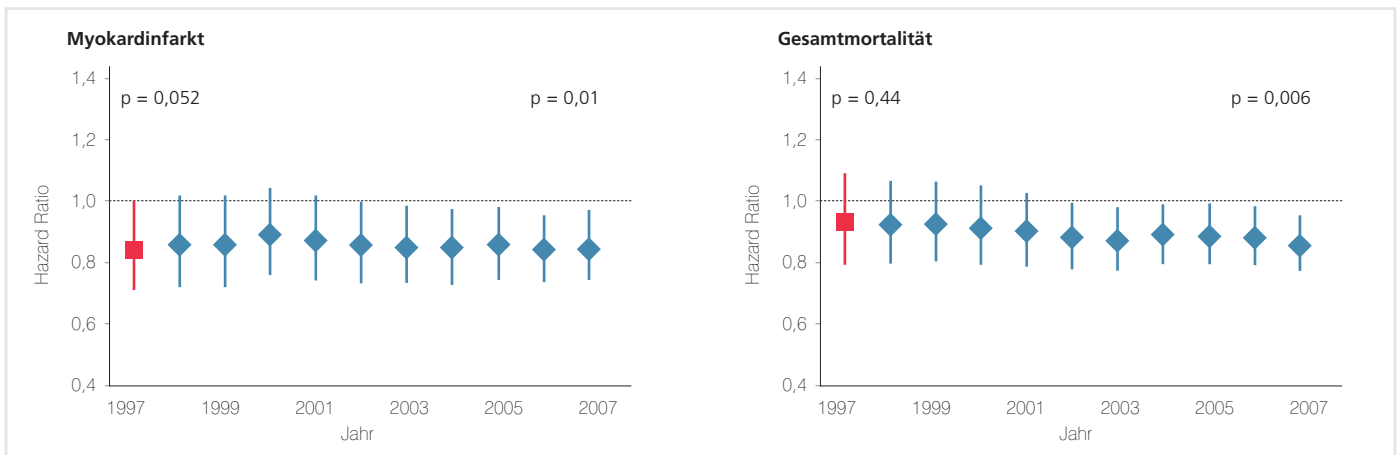


Abb. 2 Myokardinfarkt und Gesamtmortalität in der Follow-up-Periode der UKPDS⁵.

sich aus einer Subgruppe ein substanzspezifischer Effekt ableiten⁴. Im Jahr 2008 wurden die Follow-up-Daten dieser Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt mehr als 20 Jahren veröffentlicht. Obwohl im Zeitraum nach dem Ende der eigentlichen Studie kein Unterschied mehr im HbA_{1c} bestand, blieben alle beobachteten Effekte der intensiven Therapie erhalten und sowohl Myokardinfarkt wie auch Gesamtmortalität wurden statistisch signifikant reduziert (**Abb. 2**)⁵. Damit lassen sich folgende Schlussfolgerungen, die hohe praktische Bedeutung haben, aus der UKPDS ziehen:

- Eine intensivierete Blutzuckersenkung reduziert bei neu manifestierten Typ-2-Diabetikern diabetesspezifische sowie atherosklerotische Komplikationen wie auch die Gesamtmortalität.
- Die Zeitspanne, um diesen Effekt auch zu erreichen, ist offenbar sehr lange.

Auch für Typ-2-Diabetiker existiert somit offenbar ein metabolisches Gedächtnis. Das bedeutet, dass am Beginn der Erkrankung durch eine gute Blutzuckerkontrolle prospektiv das Auftreten von Komplikationen reduziert werden kann.

In Erweiterung der UKPDS wurden in den letzten Jahren drei weitere Studien veröffentlicht, welche die Wirkung einer intensivierten im Vergleich zu einer weniger intensivierten Blutzuckerkontrolle auf primär kardiovaskuläre Komplikationen untersucht

haben, dabei lag das Ziel-HbA_{1c} bei < 6,5 bis 6,0 %. In der **Tabelle** werden die Basisdaten dieser Studien dargestellt, denen allerdings, im Vergleich zur UKPDS, eine wesentlich kürzere Dauer gemein ist. In keiner dieser Studien konnte eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch die intensivierete Blutzuckerkontrolle beobachtet werden. Allerdings wurde in der *ADVANCE*-Studie¹ der kombinierte primäre Endpunkt aus makrovaskulären und mikrovaskulären Endpunkten durch eine intensive Therapie auf Basis des Sulfonylharnstoffes Gliclazid signifikant reduziert.

Die *ACCORD*-Studie² hingegen wurde auf Grund einer gesteigerten Gesamtmortalität vorzeitig beendet. Auch wenn für diese Beobachtung noch keine verifizierbare Erklärungen existieren, so werden doch die hohe Zahl schwerer Hypoglykämien und die extrem intensive Therapie (3 orale Antidiabetika plus Insulin für die meisten Patienten) dafür herangezogen. In der *VADT*-Studie⁶ andererseits wurden auch mikrovaskuläre Endpunkte nicht durch die intensivierete Therapie beeinflusst. Weiters zeigen alle drei Studien, dass Patienten mit bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung von der intensivierten Diabetestherapie nicht mehr profitiert haben, jene ohne dieser jedoch schon. Ebenfalls existieren Hinweise aus diesen Studien, dass Patienten mit kürzerer Diabetesdauer von der Intervention profitieren, jene mit längerer Laufdauer jedoch nicht.

Schlussfolgerungen für die therapeutische Praxis

All dies weist darauf hin, dass die Hyperglykämie des Typ-2-Diabetikers ihren Stellenwert als therapeutisch-präventives Ziel im Laufe der Erkrankung ändert. Möglicherweise wäre der höchste Benefit durch die Reduktion der postprandialen Hyperglykämie des Prädiabetikers und frühen Typ-2-Diabetikers zu erreichen. In weiterer Folge kann als Resultat der rezenter Endpunktstudien^{2, 6} sicherlich die Forderung nach einem HbA_{1c} < 6,5 % für alle Typ-2-Diabetiker nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Folgendes kann jedoch als klinisches Resultat durch diese Studien, im Verein mit der UKPDS, zweifelsfrei festgehalten werden:

- Nach Diagnosestellung sollte jeder Typ-2-Diabetiker ein HbA_{1c} von zumindest < 6,5 % erreichen.
- Diese Stoffwechselkontrolle sollte so lange wie möglich aufrecht erhalten werden.
- Eine Intensivierung der Therapie sollte mit dem geringstmöglichen Risiko für schwere Hypoglykämien und Gewichtszunahme erfolgen.
- Alter, Multimorbidität, geringe Lebenserwartung, lange Diabetesdauer oder manifeste koronare Herzkrankheit (KHK) lassen ein individuell höheres HbA_{1c}-Ziel zu.

Antidiabetische Therapie bei manifester KHK

Welche antidiabetische Therapieoptionen existieren nun bei Patienten mit manifester KHK? Oder aber bedeuten die oben angeführten Studienresultate, dass bei diesen Patienten die Art der Blutzuckersenkung und auch das erreichte HbA_{1c} keine Rolle mehr spielen? Evidenz dazu existiert aus Subgruppenanalysen der *PROactive*-Studie. Diese Studie stellt die einzige klassische, doppelblinde, „blutzuckerunabhängige“ Endpunktstudie für ein orales Antidiabetikum dar. Untersucht wurde der Effekt von Pioglitazon auf vaskuläre Endpunkte bei Typ-2-Diabetikern. Der primäre Endpunkt der Studie wurde zwar nicht erreicht⁷, allerdings konnte sowohl für Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt oder zerebralem Insult eine signifikante Reduktion von Folgeereignissen gezeigt werden^{8, 9}.

In der rezent veröffentlichten *BARI-2D*-Studie¹⁰ konnte gezeigt werden, dass bei Typ-2-Diabetikern mit manifester KHK und längerer Diabetesdauer kein Unterschied zwischen einer primär Metformin/Rosiglitazon-basierten Therapie und einer Insulin/Sulfonylharnstoff-basierten Therapie im Hinblick auf vaskuläre Komplikationen besteht.

In *DIGAMI-2*¹¹ wurden Typ-2-Diabetiker mit akutem Myokardinfarkt im Hinblick auf antidiabetische Therapien und prospektive kardiovaskuläre Komplikationen untersucht. Die wichtigsten klinischen Lehren aus dieser Studie sind einerseits, dass Insulin als Therapie keinen spezifischen Vorteil bietet und andererseits, dass das HbA_{1c} prospektiv sehr wohl einen Risikofaktor darstellt. Weiters wurde der Stellenwert von Metformin dahingehend bestätigt, dass keine erhöhte Ereignismortalität unter dieser Substanz beobachtet werden konnte. Zu guter letzt wurde der Stellenwert von Statinen und Betablockern nach Myokardinfarkt für Diabetiker neuerlich bestätigt.

Zusammenfassend gilt, dass bei diesen Patienten jedenfalls ein HbA_{1c} < 7,0 % angestrebt werden sollte, so sich nicht aus anderen Gründen höhere Zielwerte ergeben.

Tab. Vergleich der Basisdaten von *ACCORD*, *ADVANCE* und *VADT*. Beachtenswert ist vor allem die hohe Zahl an schweren Hypoglykämien in *ACCORD* und *VADT*.

	<i>ADVANCE</i> ¹	<i>ACCORD</i> ²	<i>VADT</i> ⁶
Alter (Jahre)	66	62	60
Diabetesdauer (Jahre)	8	10	11,5
BMI Baseline (kg/m ²)	28	32	31
Gewichtszunahme (kg), intensiv/konventionell	-0,1/-1,0	3,5/0,4 kg	7,8/3,5
HbA _{1c} Baseline (%)	7,5	8,3	9,4
HbA _{1c} Ende (%), intensiv/konventionell	6,5/7,3	6,4/7,5	6,9/8,5
Insulintherapie Baseline (%)	1,5	35	52
Insulintherapie Ende (%), intensiv/konventionell	40/24	77/55	89/74
Schwere Hypoglykämien (%), intensiv/konventionell	2,7/1,5	16,2/5,1	21,2/9,9
Gesamtmortalität (%/Jahr)	1,8/1,9	1,41/1,14	2,4/2,3
kardiovaskuläre Mortalität (%/Jahr), intensiv/konventionell	0,9/1,0	0,76/0,59	0,82/0,90

Diabetestherapie im Kontext eines integrierten Risikomanagements

Substanzspezifisch lassen sich folgende Aussagen zur evidenzbasierten antidiabetischen Therapie tätigen:

- Metformin ist und bleibt die „Basistherapie“ des Typ-2-Diabetikers und wird erst bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen abgesetzt (*UKPDS*).
- Pioglitazon stellt vor allem bei Patienten nach Myokardinfarkt oder Insult eine evidenzbasierte Erweiterung der Therapie dar (*PROactive*).
- Gliclazid hat in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe die weitaus besten Sicherheitsdaten (*ADVANCE*).

Allerdings müssen die antidiabetische Therapie und ihre Intensität im Kontext der weiteren Evidenz bei Patienten mit manifester KHK gesehen werden: Hier gilt, dass Statine einen Eckpfeiler der Therapie bilden und ein LDL-Cholesterin < 70 mg/dl angestrebt werden sollte. Thrombozytenaggregationshemmung, Blutdruckkontrolle, Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie Betablockade bei Zustand nach Myokardinfarkt und/oder klinisch manifester Herzinsuffizienz seien hier ebenfalls als unabdingbar angeführt. Keinesfalls sollte

dabei jedoch die antidiabetische Therapie auf Kosten anderer Therapiesäulen favorisiert werden. Ausschließlich ein möglichst umfassendes Risikomanagement kann eine möglichst weitgehende Risikoreduktion erreichen. ■

¹ ADVANCE Collaborative Group, NEJM 358:2560, 2008
² ACCORD Study Group, NEJM 358:2545, 2008
³ Hu et al., Diabetes Care 25:1129, 2002
⁴ UKPDS Group, Lancet 352:854, 1998
⁵ Holman et al., NEJM 359:1577, 2008
⁶ Duckworth et al., NEJM 360:129, 2009
⁷ Dormandy et al., Lancet 366:1279, 2005
⁸ Wilcox et al., Stroke 38:865, 2007
⁹ Erdmann et al., JACC 2007;49:1772, 2007
¹⁰ BARI 2D Study Group, NEJM 360:2503, 2009
¹¹ Malmberg et al., Eur Heart J 26:650, 2005

KORRESPONDENZADRESSE:

ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher
 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus der Wiener Gebietskrankenkasse
 Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien
 Tel.: +43/1/910 21-85011
 E-Mail: thomas.wascher@medunigraz.at

AKKREDITIERTER HERAUSGEBER:

1. Medizinische Abteilung,
 Krankenhaus Rudolfstiftung Wien

LECTURE BOARD:

Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner
 Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik
 Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser

Fragen zum Beitrag ab Seite 6

Fax an +43/1/522 52 70 oder Web: www.meindfp.at

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms ist es möglich, durch das Literaturstudium Punkte für das DFP zu erwerben.

- Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Insgesamt müssen vier von fünf Fragen korrekt beantwortet sein. Bei positiver Bewertung werden Ihnen zwei DFP-Fachpunkte angerechnet.
- Schicken Sie diese Seite per Post oder Fax an **Frau Mag. Antonia Maria Leitner, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1., 1070 Wien (Fax: +43/1/522 52 70)**. Bitte geben Sie unbedingt Ihre ÖAK-Arztnummer an, damit die DFP-Fachpunkte auf Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben werden können.
- Sie haben auch im Internet, bei der österreichischen akademie der ärzte, die Möglichkeit, den Artikel zu lesen beziehungsweise die Fragen zu beantworten: www.meindfp.at

(Die Anzahl der richtigen Antworten ist in Klammer angegeben)

1. Welche der folgenden Aussagen ist nicht zutreffend?

(2 richtige Antworten)

- a) Das HbA_{1c} spielt bei manifester koronarer Herzkrankheit (KHK) keine Rolle mehr für die Prognose des Patienten.
- b) Eine manifeste KHK erlaubt ein individuell höheres HbA_{1c}.
- c) Unabhängig vom Gefäßstatus sollte bei allen Patienten ein HbA_{1c} < 6,5 % angestrebt werden.
- d) Bei frisch manifestiertem Diabetes sollte jedenfalls ein HbA_{1c} < 6,5 % angestrebt werden.

2. Ein 67-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes, Laufdauer 8 Jahre, BMI 27 kg/m², HbA_{1c} 7,7 % unter Metformin (2 x 1.000 mg/Tag) hat einen transmuralen Myokardinfarkt überlebt. Wie würden Sie die antidiabetische Therapie anpassen?

(1 richtige Antwort)

- a) Gar nicht, ein HbA_{1c} von 7,7 % ist für den Patienten ausreichend.
- b) Der Patient benötigt zwingend eine Insulintherapie.
- c) Eine Ergänzung der Therapie mit Pioglitazon wäre auf Basis der PROactive-Studie evidenzbasiert.
- d) Metformin sollte abgesetzt werden, die weiteren Therapiemodalitäten können frei gewählt werden.

3. Welche der folgenden Aussagen ist zutreffend?

(3 richtige Antworten)

- a) Trotz generell sinkender kardiovaskulärer Mortalität haben Typ-2-Diabetiker immer noch ein 3- bis 6-fach erhöhtes Risiko.
- b) Bei Frauen mit Typ-2-Diabetes ist der Trend zu einem sinkenden kardiovaskulären Risiko zu beobachten.
- c) Auch Prädiabetes ist bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet.
- d) Dauer und Höhe der Hyperglykämie bestimmen als kontinuierlicher Risikofaktor das Ausmaß der durch Glukose verursachten Risikoerhöhung.

4. Welche der folgenden Aussagen ist zutreffend?

(2 richtige Antworten)

- a) Metformin sollte bei manifester KHK unbedingt abgesetzt werden.
- b) Rezente Studien legen nahe, dass die Dauer des Typ-2-Diabetes und die Manifestation einer KHK den Stellenwert der Glukose als Risikofaktor beeinflussen.
- c) Gliclazid hat durch die ADVANCE-Studie derzeit die besten Sicherheitsdaten unter den Sulfonylharnstoffen.
- d) Pioglitazon hat bei Patienten nach Myokardinfarkt oder Insult keinen Einfluss auf das Auftreten von weiteren kardiovaskulären Ereignissen.

5. Ein 75-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes, Laufdauer 18 Jahre, BMI 28 kg/m², hat ein HbA_{1c} von 8,2 % unter Metformin (2 x 1.000 mg/Tag) und Acarbose (3 x 100 mg/Tag), kardiovaskuläre Ereignisse sind nicht bekannt. Welche Aussagen sind zutreffend?

(2 richtige Antworten)

- a) Ein HbA_{1c} < 6,5 stellt für den Patienten kein Therapieziel mehr dar.
- b) Metformin sollte auf Grund des Alters abgesetzt werden.
- c) Gliclazid ist auf Basis der ADVANCE-Studie eine evidenzbasierte Erweiterung der Therapie.
- d) Ein HbA_{1c} von 8,2 % ist für den Patienten ausreichend.



ÖAK-Arztnummer*§

Name*

Adresse*

Telefon

E-Mail

* muss ausgefüllt werden; § Abfragemöglichkeit auf www.arztakademie.at

Ordinationsstempel mit Unterschrift



NEU!
Erstattung
Gelbe Box
ab Juli 2009

Muskel an Pankreas:
„Gemeinsam verbessern wir
die Betazellfunktion und erreichen
leichter das Blutzuckerziel!“



Muskel

Pankreas



TYPGERECHT

kombinieren bei Typ-2-Diabetes – rechtzeitig!
SU-Monotherapie (z.B. Glimperid) ▶ HbA_{1c} > 7*

rasche und dauerhafte Senkung des HbA_{1c}¹

verbessert die Freisetzung und Wirkung von Insulin²

1 x täglich Gabe fördert die Compliance³



tandemact[®]

pioglitazon HCl + glimepirid

Die Fixkombination bei Betazell-Dysfunktion.

TANDEMACT[®] 30 mg/2 mg-Tabletten / TANDEMACT[®] 30 mg/4 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält entweder 30 mg Pioglitazon als Hydrochlorid und 2 mg Glimperid oder 30 mg Pioglitazon als Hydrochlorid und 4 mg Glimperid. **Seidige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, **Anwendungshinweise:** Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin aufweisen oder bei denen Metformin kontraindiziert ist und die bereits mit einer Kombination aus Pioglitazon und Glimperid behandelt werden. **Spezialhinweise:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Infektionsherde oder Infektionsrisiko, Nierenschwäche oder Nierenversagen, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, diätetisches Regime, Infektionen der Atemwege, schwere Herz-Kreislauferkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakologische Eigenschaften:** Kombination aus Pioglitazon (ATC-Code: A10BD04) und Glimperid (ATC-Code: A10BE04). **Abgabe:** Als verschreibungspflichtige **Präparatgruppe:** ZB 0103. **Stand der Information:** März 2009. **Herstellereinheiten:** Takeda Global Research and Development Center (Europe) Ltd., London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma (Deutschland), 53757 Bonn, Südringstr. 15-20, Tel. 0228 24 85 44, Fax: 0228 24 85 45, Werbung@takeda.com, www.takeda.com. **Wichtig:** Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, über besondere Vorsichtmaßnahmen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.