Prof. Dr. med.
Roger Darioli

Dr. med.
Urs Dürst

Prof. Dr. med.
Franz Eberli

Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Aktuelle Diabetes-Therapie

Immer mehr Behandlungskombinationen

Prof. Dr. med.
Roger Lehmann

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts erlebten wir eine Flut von neuen Medikamenten und die Publikation von zwei Landmark-Studien zum Typ 1- und Typ 2-Diabetes mellitus (DCCT und UKPDS). Es wurde zwar eindeutig gezeigt, dass eine verbesserte Blutzuckereinstellung zu einer Reduktion von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen führt, aber die Ärzteschaft war etwas verunsichert, welche Therapiemodalitäten und welche Kombination von Medikamenten vorteilhaft sei. Im neuen Jahrtausend verflog die anfängliche Euphorie der neuen Medikamente ein wenig, nachdem zwei neue Medikamente wegen schwerwiegenden Nebenwirkungen vom Markt genommen werden mussten (Rosiglitazon und Rimonabant). Diese Rückzüge (v.a. Rosiglitazon) führten die amerikanische Zulassungsbehörden (FDA) zur zwingenden Auflage, dass neue Diabetes-Medikamente auf ihre kardiovaskuläre Sicherheit überprüft werden müssen.

Neues Therapieschema

Auch die ursprünglichen Stufenschemata, wie sie noch 2008 publiziert wurden, wurden 2012/13 durch ein sehr offenes Schema ersetzt, welches lediglich Metformin bei Verträglichkeit und fehlenden Kontraindikationen (v.a. Niereninsuffizienz) immer als Erststufenmedikament vorsieht. Die Medikamentenwahl bei der folgenden dualen Kombinationstherapie ergibt sich aufgrund der Wirksamkeit, dem Risiko für Hypoglykämien, den Nebenwirkungen und den Kosten.

Der Hauptvorteil dieses Therapieschemas liegt darin, dass es sehr viele verschiedene Behandlungskombinationen anbietet (wobei für die Reihenfolge und für die verschiedenen Kombinationen für die wenigsten Medikamente ausreichende Resultate aus randomisierten Studien vorliegen). Man hat auch Überlegungen angestellt, welche Medikamente eingesetzt werden sollen, wenn gewisse Aspekte im Vordergrund stehen, wie z.B. Hypoglykämie-Prophylaxe, Gewicht, Preis und Komorbiditäten.

Individueller HbA1c-Zielwert

Indem der behandelnde Arzt für jeden Patienten einen individuellen HbA1c-Zielwert festlegt, findet ein Wechsel der klassischen Strategie statt, indem neu junge, gesunde Patienten ohne Komplikationen (Life-time Risiko) und nicht ältere, polymorbide Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, welche mit den gängigen Risikoabschätzungen immer das höchste Risiko aufwiesen, aggressiv behandelt werden.

Diabetisches Makulaödem

Auch bei der Behandlung der diabetischen Folgekomplikationen konnten weitere Erfolge im Bereich der Behandlung des diabetischen Makulaödems erzielt werden. Für die Behandlung der schweren nichtproliferativen und proliferativen Retinopathie ist nach wie vor die klassische Laserkoagulation für die Netzhautperipherie die Therapie der Wahl. Für die Therapie des Makulaödems hat sich hingegen die Therapie mit anti-VEGF als Therapie der Wahl entwickelt. Durch die Lasertherapie kann zwar auch hier eine Stabilisierung des Visus erreicht werden, aber kein Visus-Gewinn wie bei der anti-VEGF Therapie (10–20% innert einem Jahr). Die proliferativen Gefässe werden aber durch diese Therapie nicht zum Verschwinden gebracht,

sondern nur temporär (solange die Wirkung der anti-VEGF Therapie anhält) nicht durchblutet. Für den gewünschten Effekt, muss deshalb die intravitreale Injektion von anti-VEGF wiederholt werden.

Studiendaten liefern keine statistisch signifikanten Häufungen von relevanten Nebenwirkungen, ausser der sehr schwerwiegenden Komplikation der Endophthalmitis (ca. 1:5000), insbesondere keine vaskulären Ereignisse. Wegen theoretisch denkbarer Nebenwirkungen und potentiell thromboembolischer Ereignisse ist Vorsicht geboten, vor allem bei vorausgegangenem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Insult innert der letzten sechs Monate, bei instabiler Angina pectoris, bis zwei Wochen nach chirurgischem Eingriff oder bei peripher arterieller Verschlusskrankheit.

Zusammenfassend kann für diese neuartige Therapieform festgehalten werden, dass die Behandlung des diabetischen Makulaödems mit anti-VEGF einen Visusgewinn verspricht und enge Kontroll- und Behandlungsintervalle – initial monatlich für ein optimales Outcome zwingend sind. Im Durchschnitt werden in Studien im ersten Jahr 7–8 Injektionen pro Jahr benötigt, im zweiten Jahr 4–5. Ein Therapieende ist in vielen Fällen nicht voraussehbar, der Bedarf an Re-Injektionen scheint im Verlauf aber sinkend.

Die Therapiekosten sind hoch (10 000 bis 20 000 Schweizer Franken jährlich für Lucentis). Durch das Potential zur Visusverbesserung können die sozioökonomischen Kosten aber reduziert werden (z.B. Fahrtauglichkeit, Arbeitsfähigkeit und Selbständigkeit erhalten werden).

Strategien der Insulintherapie

Bezüglich Insulintherapie ist kürzlich in der Origin-Studie gezeigt worden, dass sie sehr früh möglich ist und in allen Stadien Teil der Therapie sein kann. Man teilt heute die Insulintherapie ein in eine einfache, nicht komplexe Strategie (Basalinsulin meist vor Bettruhe in Kombination mit oralen Antidiabetika) und komplexere Strategien mit mehr Insulininjektionen, welche entweder einfach, aber nicht flexibel sind (Mischinsulin, welches in der Schweiz in den letzten Jahren an Bedeutung verloren hat) oder aber komplexer, aber flexibel (Basal Plus, wobei zuerst nach dem Basalinsulin ein schnellwirksames Insulin zur Hauptmahlzeit dazugegeben wird, welches dann in der Folge bis zum klassischen Basis-Bolus System ausgebaut werden kann). Beachtet werden sollte, dass bei einer Insulintherapie die Sulfonylharnstoffe v.a. bei älteren, multimorbiden Patienten sistiert werden sollten, da viel mehr Hypoglykämien auftreten. Auch bei der Insulintherapie sind Insuline zu bevorzugen, welche möglichst kleine intraindividuelle Konzentrationsschwankungen aufweisen, welche nicht resuspendiert werden müssen (da dies von Patienten selten korrekt durchgeführt wird) und deshalb weniger Hypoglykämien verursachen. Deshalb haben sich die langwirksamen Analoga Detemir (Levemir®) und Glargin (Lantus®) gegenüber den NPH-Insulinen (z.B. Insulatard®, Insulin Basal®) und Mischinsulinen durchgesetzt. Ein neues langwirksames Insulin mit einem neuartigen Wirkmechanismus, Degludec (Tresiba®), hat eine doppelt so hohe Halbwertszeit, ein viel flacheres Profil und weist viel kleinere Schwankungen von Tag zu Tag als Levemir® und Lantus® auf, sodass es eventuell auch hier einige Vorteile bringen wird.

Wir erleben im Moment sehr interessante Zeiten, in welchen viele Neuerungen bei der Diabetestherapie hervorgebracht werden. Auch 90 Jahre nach Einführung der Insulintherapie gibt es in regelmässigen Abständen neue Insuline und neue Medikamente. Bald wird es auch in der Schweiz eine neue Gruppe von Medikamenten geben, die SGLT-2-Inhibitoren, welche die Glukoserückresorption im proximalen Nierentubulus hemmen (in Europa, USA und Japan bereits zugelassen). Dies führt via Glukosurie zu einem Gewichtsverlust und zu einer Senkung der Plasmaglukose. Viele neue Medikamente sind zudem in der Pipeline der pharmazeutischen Industrie. Es soll aber auch nicht vergessen werden, dass natürlich jedes neue Medikament auch schwere Nebenwirkungen haben kann, welche erst nach Jahren zu Tage treten.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen beim Lesen der drei Diabetes-Artikel in der aktuellen Fortbildung von **info@herz+gefäss.**

Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Zürich