

# Diabetiker sind Hochrisikopatienten von Anfang an



OA Dr. Lucas Kleemann

Bedingt durch die zugrundeliegende Erkrankung sind Diabetiker einem deutlich erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Risiko ausgesetzt und nicht-diabetischen Post-Myokardinfarkt- bzw. Insult-Patienten gleichzusetzen. Somit sollte so früh wie möglich ein Screening hinsichtlich seiner Risikofaktoren erfolgen und diese auch nach den Leitlinien behandelt werden.

Leider wird in Österreich die Möglichkeit der Vorsorge nur beschränkt in Anspruch genommen. Aus einer Statistik (Statistik Austria) liegt der Prozentsatz der über 18-Jährigen, welche die Vorsorgeuntersuchung der GKK in Anspruch genommen haben unter 15%.

Ich glaube, dass es einerseits die Aufgabe der Hausärzte, andererseits aber auch der Krankenhäuser ist, die Patienten zur Vorsorge zu motivieren bzw. heranzuziehen, welche augenscheinlich der höheren Risikogruppe zugehörig sind; der klassische Patient mit metabolischem Syndrom (Adipositas mit mangelnder Bewegung, Raucher – diese Faktoren sind ohne jeglichen Laborwert schon klar ersichtlich – und bei pathologischem Labor – erhöhte Lipide und Nüchternblutzucker sowie erhöhtem Blutdruck).

Würde bei jedem Österreicher einmal jährlich die Vorsorgeuntersuchung stattfinden, könnten wir diese Patienten gezielt über ihr hohes kardiovaskuläres Risiko aufklären und wenn nötig schon präventiv therapieren.

Einige Faktoren hat der Patient selbst in der Hand oder kann sie im Wesentli-

chen nur selbst beeinflussen – Gewicht/Ernährung, Rauchen, Bewegung, Diabetes, Lipide und Blutdruck sind nebst dem richtigen Verhalten des Patienten die Domäne des Arztes.

## Diabetes mellitus

Uns steht derzeit eine breite Palette gut evaluierter Substanzen (Metformin, Acarbose, Sulfonylharnstoffe, Insulin) in der Therapie zur Verfügung. Gerade in der Therapie des Diabetes hat sich in den letzten Jahren einiges bewegt. Es sind einige neue Substanzen (Glitazone, Inkretine, Gliptine und Glinide) nun schon am Markt etabliert und bei richtiger Indikation gut verschreibbar. Wobei trotz aller Euphorie diese noch mit Vorsicht und genauer Indikationsstellung verordnet werden sollten.

Dies gilt insbesondere für die Gruppe der Thiazolidindione = Glitazone. Die zwei derzeit am Markt befindlichen Präparate Rosiglitazon und Pioglitazon sind in der letzten Zeit durch einige Nebenwirkungen in die negativen Schlagzeilen geraten. Hierbei scheint Rosiglitazon eindeutig die schlechteren Karten zu besitzen – Frakturrisiko, Herzinsuffizienz und erhöhte Myokardinfarktrate scheinen die Verschreibbarkeit des Präparates nahezu unmöglich zu machen. Zwar sind die Prozentsätze für die jeweiligen Nebenwirkungen gering aber doch statistisch signifikant (siehe ADOPT-Studie und Metaanalyse von Prof. Dr. Nissen im NEJM 2007). Dies schaut bei Pioglitazon besser aus. Bezüglich der erhöhten Myokardinfarktrate bei Pioglitazon gibt es eine Analyse mit einer signifikanten Reduktion (PROactive Studie).

Die Herzinsuffizienz ist sicherlich beim diabetischen Herz, welches durch mehrere Faktoren (Mikroangiopathie, diastolische Funktionsstörung etc.) in Mitleidschaft gezogen wird, ein relevantes Thema. Daher sollte der Einsatz der Glitazone unter genauer klinischer Kontrolle und strenger Indikationsstellung erfolgen. Für Patienten mit Herzinsuffizienz, nicht nur der Linksherzinsuffizienz, sondern auch mit höhergradiger diastolischer Funktionsstörung – d.h. erhöhte Füllungsdrücke – sind die Glitazone nur bedingt einsetzbar. Wenn sie schon verwendet werden, sollte die Herzinsuffizienz gut und engmaschig überwacht werden (mittels proBNP).

Was über die ganz neuen Substanzen aus der Gruppe der Gliptine (DPP-4-Inhibitor) und der Inkretine berichtet wird, klingt vielversprechend: ausreichende BZ-Senkung, Reduktion des HbA<sub>1c</sub> – mit der Senkung der Insuline vergleichbar – und dabei fehlende Gewichtszunahme. Es sollten aber angesichts der Causa Glitazone Langzeit-Mortalitätsstudien erfolgen, um die eindeutige Sicherheit und Wirksamkeit zu dokumentieren. Bei den Gliptinen sind die Firmen sehr fortschrittlich gewesen und haben Kombinationspräparate mit Metformin auf den Markt gebracht, was die Compliance bei den Patienten auf Grund der geringeren Tablettenanzahl erhöhen wird. Aus eigener Erfahrung kann ich nur sagen, dass die Gliptine halten, was sie versprochen haben.

Somit besteht nach den neuen diabetischen Guidelines ein klares Stufenkonzept in der Therapie mit oralen Antidiabetika (siehe Leitlinien für die Praxis

der ÖDG, auch unter [www.oedg.org](http://www.oedg.org) abrufbar).

### Cholesterin

Nebst der Wichtigkeit Diabetes zu verhindern bzw. therapeutisch optimal zu führen, stellt die Fettstoffwechselstörung weiterhin ein großes Problem für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar.

Das Lipidthema unterliegt ständiger Observanz und Diskussion. Das LDL-Cholesterin war lange Zeit der Hauptfokus aller Studien mit genauen Richtwerten in der Primär- und Sekundärprävention für Nicht- und Diabetiker, aber mehr und mehr treten auch die anderen Lipidfraktionen – HDL-Cholesterin und LDL-reiche Triglyceride – in den Mittelpunkt des Interesses. Diese sind ganz besonders beim Diabetiker von großer Bedeutung, da insbesondere beim metabolischen Syndrom (= Diabetiker) das HDL-Cholesterin erniedrigt und die TG erhöht sind.

Erhöhtes Cholesterin verursacht rund 4,4 Millionen Todesfälle pro Jahr (= 7,9% aller Todesfälle). In Kombination mit Bluthochdruck ist erhöhtes Cholesterin für 18% aller Schlaganfälle und 56% aller ischämischen Herzerkrankungen verantwortlich. Die 25-Jahr-Follow-up-Daten der Seven Countries Study zeigten, dass kulturunabhängig eine eindeutige lineare Korrelation zwischen erhöhtem Cholesterin und kardiovaskulärer Mortalität besteht. Dies wurde zusätzlich durch die Multiple Risk Intervention Study bestätigt. Viele schon bestbekannte Studien wie CARE, LIPID, WOSCOPS, AF/TEXCAPS, 4S, TNT und HPS haben den eindeutigen Vorteil einer Cholesterin- und LDL-Senkung in der Primär- und Sekundärprävention bewiesen.

Angesichts der durch Herzkreislauferkrankungen steigenden Todesfälle in den westlichen Ländern existieren Studien (REVERSAL, AVERT und PROVE-IT), die eine noch aggressivere LDL-Senkung bei ausgeprägtem koronarem Risikoprofil (z.B. Diabetiker) als sinnvoll erachten. Dann sollte ein LDL-Wert < 70 mg/dl angestrebt werden. In der PROVE-IT-Studie zeigte sich weiters, dass Patienten über 70 Jahre noch deutlicher von der aggressiven LDL-Senkung profitierten als jene unter 70. Dies wiederum lässt es sehr sinnvoll erscheinen, Patienten höheren Alters ebenfalls Zielwert gerecht zu

therapieren. Die Reversal Study und die Gain Study zeigten auch, dass eine aggressive Lipidsenkung eine Plaquestabilisierung herbeiführen kann (dies wurde mittels intravaskulärem Ultraschall kontrolliert) und somit zu einem Stopp des Plaquewachstums, noch deutlicher hat dies die ASTEROID-Studie gezeigt, wo es zu einer Plaqueregression unter 40 mg Rosuvastatin gekommen ist.

### Wie kann ich diese neuen Richtwerte erreichen?

Es steht uns seit geraumer Zeit eine Vielfalt an lipidsenkenden Medikamenten zur Verfügung. Sicherlich ist die Gruppe der Statine (Rosuva-, Atorva-, Simva-, Prava- und Fluvastatin), die derzeit am besten wirkende Substanzgruppe, um die LDL-Ziele zu erreichen. Sehr oft genügt es aber nicht, ein Statin alleine zu verordnen, sondern bedarf einer Kombinationstherapie mit Ezetimibe (Inegy® oder mit anderen Statinen in Form von Ezetrol®) oder Nikotinsäureamid bzw. in gesonderten Fällen auch unter strengster Observanz mit einem Fibrat. (die fünf goldenen Regeln des 2. Österreichischen Cholesterin-Konsensus 2002). Um bei Diabetikern die Richtwerte erreichen zu können, muss wohl auf die Gruppe der potenten Statine zurückgegriffen werden; d.h. entweder Atorvastatin, Simvastatin plus Ezetimibe oder noch besser Rosuvastatin, welches das derzeit am stärksten wirkende Statin zur LDL-Senkung darstellt.

Ezetimibe ist derzeit unter scharfer Beobachtung, da es in einer Studie (SEAS) und in einer Nachevaluierung zu einer erhöhten, aber nicht signifikanten, Anzahl an Krebserkrankungen gekommen ist, aber mittlerweile von der FDA als bedenkenlos klassifiziert wurde, da es zu keiner spezifischen Häufung einer Krebsart gekommen ist. Bezüglich der Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen zeigt sich in der SEAS-Studie eine deutlich signifikante Reduktion, obwohl dies kein primärer Endpunkt der Studie war.

Nicotinsäureamid (Niaspan®) könnte insbesondere beim Diabetiker mit erhöhten Triglyceriden und niedrigem HDL als Mittel der Wahl gelten, zumal auch hier mit Statinen gut kombiniert werden kann. Leider stellen die Nebenwirkungen wie Flush und gastrointestinale Symptome eine bedeutende Limitierung dar. Neuerdings ist aber eine Kombination mit Laropiprant am Markt (Tredaptive®), welches den Flush auf nahezu Placeboniveau senken soll.

Als Alternative könnte aber die Kombination Fibrat mit Ezetimibe eine Option darstellen. Diese Kombination ist aber leider nicht durch Studien untermauert. Aber aus eigener Erfahrung in meiner Fettstoffwechselambulanz kann ich bei regelmäßiger Überwachung der nötigen Parameter (Niere, Leber) keine Gefahr für den Einsatz dieser Kombination erkennen.

### Hypertonie

Der erhöhte Blutdruck stellt ebenfalls eine große Gefahr für die Entwicklung kardio-, aber noch mehr zerebrovaskulärer Erkrankungen dar. Immerhin haben laut der Tiroler Apothekenstudie 2002 jeder dritte Österreicher eine Prähypertonie und jeder fünfte eine Hypertonie.

Nach den neuen Guidelines der amerikanischen Gesellschaft für Hypertonie (JNC VII aus 2003) stellen Blutdruckwerte über 120/80 schon eine Prähypertonie dar.

Nach den europäischen Richtlinien ist der Cut-off-Wert noch immer 135/85 mmHg (beim Diabetiker 130/80). Bei Werten > 140/90 mmHg wird von behandlungswürdiger Hypertonie gesprochen. Wobei in jedem Fall als erster Schritt eine Lebensstilmodifikation stattfinden sollte – Salzrestriktion, Ausdauerbewegung und Gewichtsreduktion über zwei Monate. Sollten aber Werte > 160/90 mmHg vorliegen ist nebst diesen Maßnahmen eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Bisher gültige Richtlinien		Die neuen US-Richtlinien (JN7/21-5-2003)		
Normal	bis 135/85 mmHg	Normal	bis 120/80 mmHg	0
Noch normal	bis 140/90 mmHg	Prähypertonie	bis 140/90 mmHg	Lebensstil!
Hypertonie 1	bis 160/100 mmHg	Hypertonie 1	bis 160/100 mmHg	Lebensstil + Medikament
Hypertonie 2	bis 180/110 mmHg	Hypertonie 2	> 160/100 mmHg	Lebensstil + 2 Medikamente
Hypertonie 3	> 180/110 mmHg			

Beim Diabetiker sollte schon aber dem Grenzwert eine Therapie begonnen werden und hierbei stellt die Gruppe der ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit AT-II-Blocker in Kombination mit einem Kalziumkanalantagonisten das Mittel der Wahl dar. Erst in zweiter Linie sollten Betablocker, sofern nicht schon ein kardiovaskuläres Ereignis stattgefunden hat, oder Alphablocker eingesetzt werden, obwohl die neue Generation der Betablocker (Nevibolol) schon sehr kardioselektiv und stoffwechselneutral sind. In den letzten Daten hat sich eine frühzeitige Kombinationstherapie als effektiver gegenüber der hoch dosierten Monotherapie gezeigt.

### **Wie viele Tabletten muss ein Diabetiker schlucken??**

Angesichts der nötigen Polypharmazie, welche Diabetikern droht, ist es sinnvoll Kombinationspräparate, soweit

es möglich ist, einzusetzen. Zum Beispiel existieren fixe Kombinationen für ACE-Hemmer (Cenipres®, Zanapril® oder Veracapt®) und AT-II-Blocker (Exforge®, Sevikar® oder Amelior®) mit einem Kalziumkanalblocker. Als einzige wirklich hinderliche Nebenwirkung sind die Knöchel- bzw. Unterschenkelödeme zu erwähnen, die eine Kombinationstherapie scheitern lässt.

In der Lipidsenkung kann Simvastatin mit Ezetimibe (als Inegy®) und in der Diabetes-Therapie Kombinationen von einem Sulfonylharnstoff (Avaglim®) oder Metformin (Avandamet® oder Competact®) mit einem Glitazon bzw. (Janumet® oder Eukreas®) mit einem Gliptin verwendet werden.

Denn nur durch Vereinfachung der Medikation ist eine Compliancesteigerung bei den Patienten zu erwarten. Je mehr Tabletten der Patient einnehmen

soll oder muss, desto größer ist die Gefahr der patienteneigenen Reduktion der Tabletten ohne Wissen um die Wichtigkeit der Substanz.

Es wird auch schon länger an der „Polypill“ gearbeitet, wobei die Anzahl der Tabletten eine Schwierigkeit darstellt – ob nur drei (ASS, Betablocker und Statin) oder doch vier (+ ACE-Hemmer) enthalten sein sollen.

### **Literatur beim Verfasser**

*OA Dr. Lucas Kleemann  
LKH Krems, Interne Abteilung  
Kasernenstraße 16, A3500 Krems  
Tel.: +43/2732/701-01  
<http://www.dr-kleemann.at.tf>  
[kleemann@utanet.at](mailto:kleemann@utanet.at)*