



Prof. Dr. med.
Roger Lehmann
Zürich



Prof. Dr. med.
Jacques Philippe
Genf

Drei aktuelle Studien

Neue Entwicklungen und Konsequenzen für die Praxis

Für diese erste Ausgabe «Flashlight 2018» zum Thema Diabetes werden wir drei wichtige Publikationen unter die Lupe nehmen und deren Konsequenzen für die tägliche Praxis diskutieren.

Erste Studie Zusammenhang zwischen Diabetes, Übergewicht bzw. Adipositas und Krebsrisiko

Diabetes ist assoziiert mit mikroangiopathischen Komplikationen, Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie sowie makroangiopathischen Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und arterieller Insuffizienz der unteren Extremitäten. Darüber hinaus ist seit vielen Jahren bekannt, dass Diabetes und erhöhter Body-Mass-Index (BMI) mit bestimmten Krebsarten assoziiert ist.

Die 2017 in «Lancet Endocrinology» veröffentlichte Studie untersuchte im Jahr 2012 den Zusammenhang zwischen Diabetes, Gewicht und Krebsarten (Kolorektal-, Pankreas-, Nieren-, Leber-, Endometrium-, Brust-, Eierstock-, Thyroidea-, Gallenblasen-Karzinom, Adenokarzinom von Cardia und Ösophagus sowie dem Multiplen Myelom).

Die Daten zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Diabetes, Adipositas und Krebs: Schätzungsweise 6% aller 2012 registrierten Krebsneuerkrankungen, unterstehen einer Wechselwirkung mit Diabetes und erhöhtem BMI. Dies entspricht etwa 800 000 Krebsneuerkrankungen in 175 Ländern. 24,5% aller Hepatome und 38,4% aller Endometriumkarzinome wurden auf Diabetes und Gewichtszunahme zurückgeführt. Einzelnen betrachtet ist der Anstieg des BMI für mehr als doppelt so viele Krebserkrankungen als Diabeteserkrankungen verantwortlich. Krebserkrankungen aufgrund von Diabetes kombiniert mit Gewichtszunahme wurden 2x häufiger bei Frauen als bei Männern gefunden; bei den Frauen sind 29,7% aller Krebserkrankungen, die auf Diabetes und Übergewicht zurückzuführen sind, Brustkrebserkrankungen; das Endometriumkarzinom liegt an zweiter Stelle, während bei Männern von allen Krebsarten, die Diabetes und Übergewicht zuzuschreiben waren, Hepatome mit 42,8% die überwiegende Mehrheit aller Krebsarten ausmachten und das Kolorektalkarzinom 21,4% beitrug.

Obwohl die Mechanismen im Zusammenhang von Diabetes, Adipositas und Krebs noch nicht eindeutig identifiziert sind, wird die Beteiligung von Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, chronischer

Entzündung und dysregulierter Aktivität von Sexualhormonen diskutiert.

Die Konsequenzen für die Praxis bezüglich Screening von Risikopatienten liegen auf der Hand: Besonders übergewichtige, fettleibige und diabetische Patienten im Auge behalten! Für Männern ist besonders ein Screening von Darm- und Leberkrebs indiziert; bei Frauen sind Mamma-, Endometrium- und Kolonkarzinom die häufigsten Krebsarten, die auf Diabetes, Übergewicht und Fettleibigkeit zurückzuführen sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Übergewicht, Adipositas und Diabetes mit einem deutlichen Anstieg des Krebsrisikos verbunden sind; bestimmte Krebsarten erfordern aufgrund ihrer Häufigkeit und ihrer starken Assoziation mit diesen Risikofaktoren besondere Aufmerksamkeit des Arztes bei der Betreuung dieser Patienten.

Literatur:

Pearson-Stuttard J et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Feb; 6: 95–104.

Zweite Studie Wirksamkeit der Therapie von Typ-2-Diabetikern in randomisierten klinischen Studien im Vergleich zur täglichen Realität

Die Studie wurde in den Vereinigten Staaten durchgeführt; daher gelten die Ergebnisse für dieses Land, obwohl der Befund offensichtlich leider allgemeine Gültigkeit hat. In den letzten zehn Jahren sind 20 neue Therapieoptionen und 20 zusätzliche Kombinationsbehandlungen auf dem amerikanischen Markt erschienen. Trotz dieser Flut neuer Behandlungsmethoden verbleiben 50% der Patienten mit einem HbA1c von mehr als 7%, und dieser Befund hat sich in den letzten 10 Jahren nicht geändert.

Ziel der Studie war es daher, die Wirksamkeit von zwei neuen Therapieoptionen, GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren, zu analysieren, die in randomisierten klinischen Studien und der täglichen Praxis eingesetzt wurden. Es ist bekannt, dass in randomisierten klinischen Studien eingeschlossene Patienten in der Regel motivierter sind, ihre Therapieadhärenz besser ist, mehr Hilfe erhalten und regelmässiger nachbehandelt werden. Nicht-adhärente Patienten werden übrigens oft von der Analyse ausgeschlossen.

Ziel dieser Studie war es, die HbA1c-Verläufe von 11 randomisierten klinischen Studien mit einer durchschnittlichen Dauer von 6 Monaten, mit denen der Optum/Humedia-Datenbank zu vergleichen, in welcher die HbA1c-Werte aller im Zeitraum von 2007 bis 2014 mit GLP-1-Analogum oder DPP-4-Inhibitor erfassten Patienten vor und nach einem Jahr Behandlung festgehalten sind. Die Therapieadhärenz konnte in der Datenbank analysiert werden und die Patienten wurden in eine Therapie-adhärente (Medikamenteneinnahme mehr als 80%) und eine nicht-adhärente Gruppe eingeteilt. Die Studie sollte ferner die für die HbA1c-Varianz verantwortlichen Faktoren definieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass für die 2600 Patienten, die in randomisierten Studien mit GLP-1-Analoga behandelt wurden, der HbA1c-Rückgang 1,3% betrug und für DPP-4-Inhibitoren 0,68% nach 6 Monaten Behandlung. Bei Patienten, die in der täglichen Praxis überwacht wurden, betrug der HbA1c-Rückgang 0,52% mit GLP-1-Analoga und 0,51% mit DPP-4-Inhibitor nach einem Jahr Behandlung. Während 95% der in den randomisierten Studien eingeschlossenen Patienten sich an das vorgeschriebene Behandlungsregime hielten, brachen 45% der Patienten, die in der täglichen Praxis mittels GLP-1-Analoga behandelt wurden, die Behandlung im Laufe des Jahres ab sowie 40% der mit DPP-4-Inhibitoren behandelten Patienten. Analysiert man die Ergebnisse, indem man zwischen der adhärenten Gruppe und der weniger adhären Gruppe in der täglichen Praxis unterscheidet, sank das HbA1c bei adhären Patienten unter einem GLP-1-Analoga um 0,86% und nur um 0,39% bei nicht adhären Patienten, was einer Differenz von fast 0,5% entspricht. Bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren um 0,6 % respektive um 0,46 %, was einem deutlich geringeren Unterschied von 0,14 % entspricht.

Der Hauptfaktor für die HbA1c-Differenz zwischen Studienteilnehmern und den in der täglichen Praxis behandelten Patienten war die Therapieadhärenz und war für 75% der Differenz verantwortlich. Die Patientencharakteristika (HbA1c-Wert, Behandlungsintensität) waren für 20 bis 25% HbA1c-Therapiedifferenz verantwortlich. Diese Studie zeigt, wie andere zuvor, dass mangelnde Therapieadhärenz häufige Ursache der ungenügenden Blutzuckersenkung der Patienten ist. Die Eruierung der Ursachen der Nicht-Adhärenz ist daher sehr wichtig. Sind Nebenwirkungen, Medikamentenkosten oder Applikationsart der Grund oder persönliche Überzeugungen oder andere Faktoren? Dieser Teil der Anamnese ist ausschlaggebend, sowohl für die Therapie-Adhärenz als auch die Disziplin bei Einhaltung des Lebensstils, um ein optimales Patientenmanagement zu erreichen. Bevor Sie also eine neue Behandlung hinzufügen, vergewissern Sie sich, dass der Patient die von Ihnen verschriebenen Medikamente auch einnimmt.

Literatur:

Carls GS et al. Understanding the Gap Between Efficacy in Randomized Controlled Trials and Effectiveness in Real-World Use of GLP-1 RA and DPP-4 Therapies in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1469-78

Dritte Studie

Das Alter der Patienten bei der Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes wird allgemein als Kinder- und Jugendkrankheit betrachtet, kann jedoch in jedem Alter auftreten.

In einer datenbankbasierten Studie zur genetischen Risikoabschätzung von Typ-1-Diabetes analysierten die Autoren das Auftreten von Typ-1-Diabetes bei Patienten mit hohem genetischem Risiko. 42% der Typ-1-Diabetes-Diagnosen wurden bei Patienten im Alter zwischen 31 und 60 Jahren gestellt, was 4% aller Diabetes-Diagnosen entspricht, die nach dem 30. Altersjahr in der englischen Bevölkerung untersucht wurden. Die klinischen Merkmale dieser Patienten, bei denen Diabetes zwischen dem 31. und 60. Lebensjahr diagnostiziert wurde, waren ähnlich denen von Patienten, die vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert wurden. Obwohl diese Patienten mit einer Diagnose von Typ-1-Diabetes einen niedrigeren BMI aufwiesen als die Patienten mit Typ-2-Diabetes, betrug der BMI bei diesen 27,4 kg/m², sie waren somit übergewichtig.

Für den Allgemeinpraktiker ist es wichtig, zwischen einem Typ-1- und einem Typ-2-Diabetiker zu unterscheiden, da bei der Gabe oraler Antidiabetika das Risiko einer ketoazidotischen Dekompensation und einer viel schwierigeren oder gar unmöglichen Blutzuckerkontrolle besteht. Diese Studie zeigt uns, dass Typ-1-Diabetes zu etwa 50% nach dem 30. Lebensjahr auftritt, und sollte uns Anlass geben, auch bei erwachsenen Patienten immer an die Möglichkeit dieser Diagnose zu denken. Wenn die postprandialen Blutzuckerwerte über 15-20 mmol/l ansteigen, besteht dringender Verdacht auf Typ-1-Diabetes und die Bestimmung der Anti-GAD-, Anti-IA2- und der Inselzell-Antikörper kann die Diagnose bestätigen.

Literatur:

Thomas NJ et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet diabetes endocrinology* 2017;1-8

Prof. Dr. med. Roger Lehmann

USZ Zürich
Roger.Lehmann@usz.ch

Prof. Dr. med. Jacques Philippe

HUG Genf
Jacques.Philippe@hcuge.ch

Interessenkonflikt: JP: Forschungsförderung durch NovoNordisk, Teilnahme an Advisory Boards und Referentenhonorare von Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca und Johnson & Johnson. **RL :** Teilnahme an Advisory Boards und Referentenhonorare von Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier und Astra Zeneca.