Therapie Jugendlicher mit Typ-2-Diabetes

Das Arzneirepertoire ist noch zu klein

TODAY Study Group.
A Clinical Trial to
Maintain Glycemic
Control in Youth with
Type 2 Diabetes. N
Engl J Med. 2012 Apr
29. [Epub ahead of
print]

Fragestellung: Welches von drei Therapieregimen ist bei der Stoffwechselkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes am effektivsten?

Hintergrund: Die massive Zunahme von Adipositas bei Kindern hat in vielen Ländern zu immer mehr Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes geführt. Zugelassene Therapien in diesem Alter sind neben der Lebensstilintervention nur Metformin und Insulin. Aufgrund der zu erwartenden langen Diabetesdauer ist aber eine gute Stoffwechseleinstellung sehr wichtig, bei oft geringer Therapieadhärenz in dieser Lebensphase.

Patienten und Methodik: In der US-Multicenterstudie wurden junge Typ-2-Diabetiker (10–17 Jahre) wie folgt randomisiert: Metformin (Met) 2x1000 mg/d, Met plus Rosiglitazon 2x4 mg/d oder Met plus intensives Lifestyle-Programm. Einschlusskriterien: Diabetesdauer von maximal 2 Jahren, BMI > 85. Perzentile, negative Inselzell-AK (GAD, IA2), Nüchtern-C-Peptid >0,6 ng/ml. Ziel war die HbA_{1c}-Senkung <8% (Test erst zweimonatlich, ab 2. Jahr dreimonatlich). Das Mindest-Follow-up betrug 2 Jahre. Primäres Zielkriterium war Therapieversagen (definiert als HbA_{1c} >8% für mind. 6 Monate nach der Run-in-Phase). Es wurden 1211 Jugendliche gescreent, 927 begannen die Run-in-Phase und 699 wurden randomisiert, letztere hatten im Mittel 7,8 Monate Typ-2-Diabetes. Von ihnen bekamen 232 Met, 233 Met plus Rosi und 234 Met plus Lifestyle-Intervention.

Ergebnisse: 45,6% (319) hatten ein Therapieversagen im Mittel nach 11,5 Monaten Therapiedauer: 51,7% der Patienten mit Met allein, 38,6% derer mit Met plus Rosiglitazon und 46,6% derer mit Met plus Lifestyle-Intervention. Eine Therapie mit Met plus Rosiglitazon

war im Vergleich zu Met allein mit einer 25,3% geringeren Wahrscheinlichkeit für Therapieversagen verbunden ($p < 0,006$). Der Unterschied zwischen Met und Met plus Lifestyle-Intervention war aber nicht signifikant, ebenso der Vergleich Met-Rosiglitazon vs. Met-Lifestyle. Eine Adjustierung auf Geschlecht, Rasse, BMI und Baseline-HbA_{1c} zeigte keine Unterschiede im Ergebnis. Die Entwicklung des BMI unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant. So hatte die Met-Rosiglitazon-Gruppe nach 2 Jahren eine Gewichtszunahme von 0,89 BMI-Perzentilen, mit Met allein wurde um 4,42% abgenommen, mit Met und Lifestyle-Intervention um 5,02%. Die Subgruppenanalyse bezüglich des Therapieeffektes ergab: Bei Mädchen war die Kombitherapie mit Rosiglitazon effektiver als bei Jungen. Diese profitierten bezüglich des Therapieversagens nicht von der Hinzunahme des Glitazons im Vergleich zu den anderen 2 Therapien. Bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit gab es keine signifikante Interaktion mit Therapieform und Outcome. Die Gesamtrate an Therapieversagern war in der Gruppe ethnischer Minderheiten aber signifikant höher (Kaukasier 36,6%, Hispanier 45%; Schwarze 52,8%). Die Therapieadhärenz wurde mit 84% nach 8 und 57% nach 60 Monaten angegeben, ohne Unterschied zwischen den Therapiegruppen, ebenso wie bei der Rate medikamentenassoziierter unerwünschter Ereignisse.

Schlussfolgerungen: Mit Metformin allein konnte man nur bei der Hälfte der behandelten Patienten eine zufriedenstellende Stoffwechseleinstellung über längere Zeit erreichen. Die Kombination mit Rosiglitazon war der Monotherapie überlegen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein großer Teil der Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes nach wenigen Jahren Diabetesdauer eine orale Kombinationstherapie oder Insulin benötigen.

PD Dr. med. habil.
Thomas Kapellen

Kommentar: Die Kombination von Rosiglitazon mit Metformin ist Metformin allein bei der langfristigen Glukoseeinstellung von Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes überlegen. Dabei scheinen v.a. Mädchen zu profitieren. Ein intensives Lifestyle-Programm hat wider Erwarten keinen großen zusätzlichen Effekt. Die Rate der Therapieversager mit Metformin war viel höher, als aus Erwachsenenstudien bekannt ist. Mit der Zuverlässigkeit der Einnahme scheint dies aber nichts zu tun zu haben. Ob andere Thiazolidindione einen ähnlichen Effekt haben, ist unklar. Rosiglitazon wurde ja in Deutschland zum 1.11.2010 vom Markt genommen. Für Pioglitazon gibt es auch Sicherheitsbedenken und einen G-BA-Beschluss, der eine Einzelfallentscheidung

zwar möglich, aber schwierig macht. Daher ist die Studie einige Jahre zu spät beendet worden. Sie ist dennoch wichtig, da sie zeigt, dass auch in der Kinderdiabetologie Metformin und Insulin nicht immer ausreichen. Daher sollten neue Arzneien bei Jugendlichen geprüft werden, auch wenn das wegen der im Vergleich zu Erwachsenen weltweit viel geringeren potenziellen Teilnehmerzahl sehr aufwendig ist. Derzeit stehen Kinderdiabetologen oft nur individuelle Heilversuche zur Verfügung. Dabei wäre es viel angenehmer und sicherer, Jugendliche mit für sie zugelassenen GLP-1-Agonisten, DPP-4-Hemmern oder anderen oralen Antidiabetika zu behandeln.

PD Dr. med. habil. Thomas Kapellen, Leipzig