

HbA1c – the Lower the Better?

Überblick zu den Studien, die eine Antwort geben

HbA1c – the Lower the Better?

Review of the Large Studies Giving an Answer

Günther Egidi

Hintergrund und Problemstellung: Zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes existieren weltweit zahllose Therapieempfehlungen und Leitlinien. Dabei spielen Zielwerte für das HbA1c eine große Rolle; für Werte von unter 6,5 % bis 7,5 % bzw. 8,5 % lassen sich Empfehlungen finden.

Fragestellung: Im vorliegenden Artikel wird anhand der vorliegenden Studienevidenz der Frage nachgegangen, welches HbA1c-Ziel wissenschaftlich belegt ist.

Methode: Darstellung der großen Studien, die eine Aussage zur Fragestellung erlauben.

Ergebnisse: In Abwägung gegen das Risiko für Gewichtszunahme und schwere Hypoglykämien erscheint eine HbA1c-Senkung bis auf 7,0 % mit Evidenz belegt zu sein. Eine Senkung unter 7,0 % (bei Therapiemodalitäten außer Metformin und/oder Lebensstilveränderungen) schadet offensichtlich vor allem bei Hochrisiko-Patienten, insbesondere solchen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen.

Schlussfolgerungen: Eine HbA1c-Senkung unter 7,0 %, die auf anderen Wegen als durch den Einsatz von Metformin und/oder Veränderungen des Lebensstils erreicht wird, sollte ebenso wie die Kombination mehrerer Antidiabetika vermieden werden.

Background: Worldwide numerous guidelines deal with glucose lowering treatment in type 2 diabetes. For HbA1c recommendations can be found for < 6,5 % to 7,5 % and even 8,5 % respectively.

Methods: Analysis of the large diabetes studies addressing HbA1c treatment goals.

Results: Considering the risk of weight gain and severe hypoglycemic episodes, it seems to be advantageous to lower HbA1c to 7,0 %. To the contrary, lowering HbA1c below 7,0 % (by treatment modalities other than metformin and/or lifestyle changes) seems to be harmful, especially for high-risk persons like those with a history of cardiovascular diseases.

Conclusions: Lowering HbA1c to 7,0 % (using other treatment modalities than Metformin and/or changing lifestyle) should be avoided.

Keywords: type-2-diabetes, studies, hypoglycemia, adverse effects, HbA1c-goals

Schlüsselwörter: Typ-2-Diabetes, Studien, Hypoglykämie, Nebenwirkungen, HbA1c-Zielwerte

¹ Arzt für Allgemeinmedizin Bremen-Huchting, Vertreter der DEGAM bei der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Diabetes

Peer reviewed article eingereicht: 15.02.2010, akzeptiert: 18.03.2010

DOI

Gelegentlich werden medizinische Studien veröffentlicht, die bis dahin geltende Gewissheiten erschüttern. Die CAST-Studie [1] brachte eine weitgehende Abkehr von der medikamentösen antiarrhythmischen Behandlung, die Fluorid-Studie zur Frakturrate bei postmenopausalen Frauen [2] das Aus für die Fluorid-Behandlung der Osteoporose. Mit dem vorzeitigen Abbruch der ACCORD-Studie [3] wegen Übersterblichkeit in der Interventionsgruppe wurden wichtige diabetologische Empfehlungen erschüttert. Hieß es beispielsweise im Diskussionsentwurf für ein Update der DDG-Leitlinie zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 vom 14.4.2008 [4] noch, das HbA1c solle auf unter 6,5 % gesenkt, nach 3 bis 6 Monaten solle bei HbA1c zwischen 6,5 und 7,5% mit einer Kombination oraler Antidiabetika und bei über 7,5 % mit einer Kombination aus Metformin mit Insulin behandelt werden, so fiel die Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen von ACCORD und ADVANCE [5] vom 9. Juli desselben Jahres bereits erheblich vorsichtiger aus. Jetzt wurde das HbA1c-Ziel unter 6,5 % beschränkt auf Patienten, die darunter nicht unter Hypoglykämien leiden und/oder relevant an Gewicht zunehmen. Zudem sollten – zuvor noch empfohlene – Kombinationen von mehr als zwei oralen Antidiabetika vermieden werden.

Schaut man in Leitlinien anderer Gesellschaften im In- und Ausland, so spielt der Zielwert des HbA1c immer eine große Rolle, es werden aber höchst unterschiedliche Werte als „ideal“ definiert.

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit den in die jüngst erschienenen Metaanalysen [6–13] zur Blutzucker-Senkung eingeschlossenen Diabetes-Studien auseinander. Dabei werden in die Metaanalyse von Ray [10] eingeschlossene Arbeiten wie PROACTIVE [14], die nicht unterschiedliche HbA1c-Ziele, sondern verschiedene Wirksubstanzen untersuchten, nicht berücksichtigt. Neben den großen, mehrere Tausend Probanden umfassenden Studien UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT werden mit Kumamoto und STENO-2 zwei kleine, gewissermaßen unter Laborbedingungen (Erläuterung unten bei der STENO-II-Studie) entstandene Studien zusätzlich dargestellt, die als einzige ihrer Art deutliche Vorteile einer zwar sehr erheblichen, aber

Einschluss: 3.876 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes. Durchschnittliches Alter 54 Jahre (48–60 Jahre). Wer nach 3 Monaten Diätberatung einen BZ zwischen 110 und 270 mg/dl hatte, wurde randomisiert.

Ausschluss: Ketonurie, Infarkt im zurückliegenden Jahr, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Kreatinin-Erhöhung, nicht einstellbare Hypertonie, andere endokrinologische Krankheiten, laufende Laser-Behandlung am Auge, berufsbedingte Argumente gegen eine Insulinbehandlung, schwere Begleitkrankheit, sprachliche oder intellektuelle Verständnisschwierigkeiten.

Intervention: 1.136 Patienten bekamen eine „konventionelle Therapie“ mit zulässigem Nüchtern-BZ bis zu 270 (!) mg/dl, 2.728 erhielten eine „intensive Behandlung“ mit angestrebtem Nüchtern-BZ bis zu 108 mg/dl. In der „intensiven Gruppe“ eingesetzte Medikamente: Insulin und/oder die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Clorpropamid oder Glipizid.

Beobachtungszeit: 10 Jahre

Auswertung nach „Intention-to-treat-Prinzip“: trotz z.T. erheblichen Abweichens vom ursprünglichen Studienprotokoll wurden alle Teilnehmer in der Gruppe ausgewertet, in die sie ursprünglich „hineinrandomisiert“ worden waren unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich bekommen hatten.

Die Studie wurde offen – nicht verblindet – ausgewertet.

Finanzierung durch das staatliche britische Gesundheitswesen

Primärer Endpunkt: Sammelendpunkt aus Herzinfarkt, Angina pectoris, Tod

Tabelle 1 UKPDS 33.

im Vergleich zu den diabetologischen Empfehlungen unbefriedigenden Blutzucker-Senkung zeigen konnten.

Dieser Artikel soll durch einen Blick auf die Primärstudien die Aussagen der in der ZFA erschienenen Kritik der Diabetes-Metaanalysen [15] an den Einzelstudien konkretisieren und dabei die Studien selbst transparenter machen. Dies berührt nicht die Position, dass Metaanalysen sehr wohl Vorteile bei der Nachweisbarkeit von Nutzen und Schaden haben.

Metaanalysen selektieren die eingeschlossenen Studien nach deren methodischer Qualität sowie nach ihrer Vergleichbarkeit. Der zweite Aspekt ist für die Betrachtung der einzelnen Studien weniger von Bedeutung. Hinsichtlich der Studien-Qualität basiert die hier vorgelegte Analyse auf den Selektionskriterien der zitierten Metaanalysen.

UKPDS 33

Die UKPDS 33 [16] war die erste große „Meilenstein-Studie“ zur HbA1c-Senkung. In dieser Studie lag am Ende der 10-jährigen Studienlaufzeit das real erzielte HbA1c bei 7,0 vs. 7,9 %; damit lagen die beiden Behandlungsgruppen im Ergebnis viel weniger weit auseinander als ursprünglich geplant.

Sämtliche diabetesassoziierten

Endpunkte traten bei 438 vs. 963 entspr. 40,9 vs. 46,0/1000 Patienten-Jahre auf ($p = 0,029$). Bei den mikrovaskulären Endpunkten lag der Unterschied bei 121 vs. 225 Patienten, entsprechend 14,7 vs. 17,4/1000 Patienten-Jahre ($p = 0,0099$). Davon machten erforderlich gewordene Laser-Koagulationen der Retina 207 respektive 117 Fälle aus; dies entspricht 11,0 vs. 7,9/1000 Patientenjahre ($p = 0,0031$). Bei allen anderen Ereignissen wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

Unerwünschte Wirkungen: 0,7 % in der Kontrollgruppe erlitten schwerere Hypoglykämien (Hilfe Dritter erforderlich) pro Jahr, unter Chlorpropamid waren es 1,0 %, unter Glibenclamid 1,4 % und unter Insulin 1,8 %. Unter Chlorpropamid nahmen die Patienten 2,6 kg mehr zu als in der Vergleichsgruppe; unter Glibenclamid waren es 1,7 kg mehr, unter Insulin 4,0 kg.

Fazit: Ein Rückgang mikrovaskulärer Endpunkte machte einen Großteil des Nutzens einer intensiven Behandlung aus. Dafür wiederum war zu 87 % eine geringere Zahl an Retina-Lasern verantwortlich. Einem Nutzen in Höhe von 5,1 weniger diabetesassoziierten Endpunkten in 1000 Personen-Jahren (entsprechend 5,1 % auf 10 Jahre gerechnet) steht eine jährliche Zunahme

schwerer Hypoglykämien unter Glibenclamid in Höhe von 0,7 %, unter Insulin in Höhe von 1,1 % gegenüber.

- Man muss bei 20 neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern 10 Jahre lang das HbA1c von 7,9 auf 7,0 % senken, um irgendeinen Endpunkt zu verhindern.
- Von 4 mit Glibenclamid und von 9 mit Insulin Behandelten erlitt in diesen 10 Jahren einer eine schwere Hypoglykämie, bei der er auf fremde Hilfe angewiesen war.

Die letzte Aussage wird dadurch eingeschränkt, dass in der UKPDS 33 Insulin in starren Dosen ohne Blutzucker-Selbstkontrolle eingesetzt wurde. Mit einer entsprechenden Überwachung hätte die Hypoglykämie-Rate möglicherweise niedriger gelegen.

UKPDS 34

Die UKPDS 34 [17] bewirkte eine Renaissance des Metformin – nach dem Marktrückzug des lebertoxischen Phenformin wären die Biguanide fast aus den Therapieschemata verschwunden.

Im dreiarmligen Vergleich ergaben sich folgende Ergebnisse: Das HbA1c lag sowohl unter Metformin als auch unter Sulfonylharnstoffen/Insulin bei 7,4 % vs. 8,0 % in der Kontrollgruppe ohne Therapie.

Bei somit identischer HbA1c-Senkung unterschieden sich die klinischen Endpunkte zwischen der Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoffen/Insulin erheblich: Der primäre Sammelendpunkt lag bei 28,7 % (M) vs. 36,8 % (SH/I) vs. 38,9 % (Kontr.).

Die Mortalität lag bei 14,6 % (M), 20 % (SH/I), 21,7 % (K), die Infarktrate bei 11,4 % (M), 14,6 % (SH/I), 17,8 % (K).

Fazit:

- Eine HbA1c-Senkung auf 7,4 % mit Hilfe von Metformin senkte die Rate an Herzinfarkten und Todesfällen.
- Metformin besitzt offensichtlich eine eigene Schutzwirkung jenseits der HbA1c-Senkung.

Kumamoto-Studie

In der kleinen japanischen Kumamoto-Studie [18] wurde das HbA1c in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe durch Lebensstiländerungen

Einschluss: 1.704 übergewichtige Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes, ansonsten wie in UKPDS 33
Ausschluss: wie in UKPDS 33
Intervention: 411 Patienten bekamen eine „konventionelle Therapie“ mit zulässigem Nüchtern-BZ bis zu 270 (!) mg/dl, 342 erhielten eine „intensive Behandlung“ mit Metformin, 951 mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen.
Beobachtungszeit: 10 Jahre, Auswertung nach „Intention-to-treat-Prinzip“. Die Studie wurde offen – nicht verblindet – ausgewertet.
Finanzierung durch das staatliche britische Gesundheitswesen
Primärer Endpunkt: Sammelendpunkt aus Herzinfarkt, Angina pectoris, Tod, Nierenversagen, Schlaganfall, Amputation, Erblindung

Tabelle 2 UKPDS 34.

Einschluss: 110 japanische mit Insulin behandelte Typ-2-Diabetiker, durchschnittliches Alter 48 Jahre, durchschnittlicher BMI 21,5 kg/m ² , durchschnittlicher Blutdruck 120/70 mm Hg
Je nach Vorliegen einer Mikroalbuminurie und einer Retinopathie zu Beginn der Studie wurde in eine Primär- und eine Sekundär-Präventions-Kohorte randomisiert.
Ausschluss: bestehende diabetische Neuropathie, Alter über 70 Jahre, normale Werte für Blutdruck und Cholesterin, Ketonurie, schwere Diabetes-Komplikationen oder -Endpunkte
Intervention: Es wurde „über Kreuz“ randomisiert nach Primär- und Sekundärprävention und nach konventioneller 2-mal täglicher sowie nach intensivierter Insulin-Therapie mit Intermediär-Insulin abends und 3 oder mehr Injektionen von Normal-Insulin zu den Mahlzeiten.
Beobachtungszeit: 6 Jahre, Auswertung nach „Intention-to-treat-Prinzip“. Die Studie wurde offen – nicht verblindet – ausgewertet.
Finanzierung durch das japanische Gesundheitsministerium
Primärer Endpunkt: Auftreten bzw. Progression von Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie, also von mikrovaskulären Endpunkten

Tabelle 3 Kumamoto-Studie.

und Insulin von 9,1 auf 7,1 % gesenkt. Unterschieden wurde nochmals nach Primär- und nach Sekundärprävention.

Die Retinopathie-Rate betrug 7,7 vs. 19,2 % in der Primär- und 32 vs. 44 % in der Sekundärpräventions-Kohorte. Eine Nephropathie fand bzw. verschlechterte sich bei 7,7 vs. 11,5 % in der Primär- und 28 vs. 32 % in der Sekundärpräventions-Kohorte.

Eine Neuropathie trat in der Interventionsgruppe ebenfalls seltener auf. Unerwünschte Wirkungen im Sinne einer milden Hypoglykämie traten bei 6 Patienten in der Interventions- und 4 in der Kontrollgruppe auf – bei keinem war die Hilfe Dritter erforderlich.

Fazit: Eine intensivierte Insulinbehandlung mit einer HbA1c-Senkung von 9,1 auf 7,1 % schützt bei normge-

wichtigen ansonsten gesunden, normotonen jungen japanischen Männern vor mikrovaskulären Folgen. Ob dieses Resultat auf übergewichtige deutsche Diabetiker übertragbar ist, bleibt fraglich – die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen liegt in Ostasien deutlich unterhalb der in Mitteleuropa und den USA beobachteten. Zudem wird ein Diabetes bei normgewichtigen jüngeren Menschen eher prognostisch wie ein Typ-1-Diabetes mit einer deutlich anderen Prognose als der typische Typ-2-Diabetes des Adipösen gewertet.

STENO-2-Studie

In der noch kleineren dänischen STENO-2-Studie [19, 20] stieg das HbA1c in

der Kontrollgruppe über den Beobachtungszeitraum von 8,8 auf 9,0 %, während es im Rahmen einer multifaktoriellen Intervention von 8,4 auf 7,6 % sank.

Eine Nephropathie entstand in der Interventionsgruppe bei 8 Patienten vs. 19 in der Kontrollgruppe, eine Retinopathie bei 19 vs. 33, eine Erblindung ereignete sich bei 1 vs. 7 Patienten, eine fortgeschrittene Neuropathie entwickelte sich bei 8 vs. 22 Patienten. Es kam zu 33 vs. 85 kardiovaskulären Ereignissen bei 19 vs. 35 Patienten.

Unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet.

Fazit:

- Eine multifaktorielle Intervention u. a. mit einer HbA1c-Senkung auf 7,6 % schützt bei Diabetikern vor makro- und mikrovaskulären Folgen eines Typ-2-Diabetes.
- Nur für die Gesamtheit der Interventionen, aber für keine der einzelnen wurde ein Benefit nachgewiesen.
- Die Generalisierbarkeit des hoch aufwendigen multifaktoriellen Ansatzes der STENO-2-Studie erscheint fraglich. Nur in einem so kleinen Rahmen wie dem gewissermaßen unter Laborbedingungen von den dänischen Forschern gewählt erscheint es möglich, alle o. g. Interventionen in voller Intensität zu realisieren.
- Die STENO-2-Studie ist ein indirekter Hinweis darauf, dass die HbA1c-Senkung nur ein – möglicherweise relativ unwichtiger – Baustein in der Behandlung von Diabetikern ist.

Im Jahr 2008 wurde ein „Follow-up“ der STENO-2-Studie [21] veröffentlicht. Weitere 5,5 Jahre nach Ende der randomisierten Studie wurden die 160 Patienten nachbeobachtet. Das HbA1c lag am Ende dieser Zeit bei 7,7 % in der Interventions- und bei 8,0 % in der Kontrollgruppe, der Blutdruck bei 140/70 vs. 146/73 mm Hg. Das Cholesterin lag bei 147 vs. 155 mg/dl. Der Grad körperlicher Betätigung unterschied sich weiterhin: in der ehemaligen Interventionsgruppe 2 vs. 1 Stunde pro Woche in der Kontrollgruppe. Metformin wurde in 66 vs. 37 % eingenommen, Sulfonylharnstoffe in 40 vs 16 %, ASS in 85 vs. 76 %.

Es waren am Ende des Follow-up 24 vs. 40 Patienten verstorben (absolute Risikosenkung ARR 20 %). Herzinfarkte hatten sich bei 8 vs. 21 Patienten ereig-

Einschluss: 80 dänische Typ-2-Diabetiker mit einer Mikroalbuminurie
Patienten-Charakteristika: durchschnittliches Alter 55 Jahre, durchschnittlicher BMI 30 kg/m ² , durchschnittlicher Blutdruck 148/86 mm Hg, HbA1c 8,4 bzw. 8,8 % (Interventions- vs. Kontrollgruppe)
Ausschluss: Alter über 65 und unter 40 Jahre, sekundärer und Typ-1-Diabetes, Alkohol-Missbrauch, nicht-diabetische Nephropathie, schwere Allgemeinerkrankung
Methode: randomisierte nicht verblindete Studie
Intervention: intensive Ernährungsberatung, ½ Stunde Bewegungstraining 3–5 Tage pro Woche, Raucherentwöhnung, 2 x 50 mg Captopril unabhängig vom Blutdruck, Vitamin C und E, ASS 150mg bei KHK, HbA1c-Ziel unter 6,5 %, Metformin bei Übergewichtigen, Gliclazid bei Schlanke, Blutdrucksenkung unter 140/85 mm Hg, Statine bei Cholesterin > 5, zusätzlich Fibrat bei Triglyceriden > 4 mmol/l
Beobachtungszeit: 7,8 Jahre, Auswertung nach „Intention-to-treat-Prinzip“. Die Studie wurde offen – nicht verblindet – ausgewertet.
Primärer Endpunkt: Auftreten einer Nephropathie
Sekundäre Endpunkte: Inzidenz von Retinopathie und Neuropathie

Tabelle 4 STENO-2-Studie.

Einschluss: 10.251 Typ-2-Diabetiker in den USA und Kanada mit medianem HbA1c 8,1 % zwischen 40 und 79 Jahren und bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder mindestens zwei zusätzlichen Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Rauchen, Hypertonie oder Adipositas
Patienten-Charakteristika: durchschnittliches Alter 62,2 Jahre, durchschnittlicher BMI 32,2 kg/m ² , durchschnittlicher Blutdruck 136/75 mm Hg, HbA1c 8,3 %, 38 % Frauen, Diabetes-Dauer 10 Jahre, 35 % mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, 65 % Weiße, 14 % Raucher, 35 % mit Insulin, 60 % mit Metformin, 50 % mit Sulfonylharnstoffen, 19 % mit Glitazonen, 85 % mit Antihypertensiva, 54 % mit ASS, 62 % mit Statin
Ausschluss: häufige Hypoglykämien, Ablehnung von BZ-Kontrollen und Insulin-Injektionen, BMI > 45 kg/m ² oder Kreatinin > 1,5 mg/dl
Methode: Randomisierte nicht verblindete Studie, Studie mit 3 Armen: intensive Blutdruck-, Lipid- und Blutzucker-Senkung. Der „Blutzucker-Arm“ wurde vorzeitig nach 3,5 Jahren abgebrochen, die beiden anderen Studien-Arme werden weiter geführt.
Intervention: angestrebtes HbA1c < 6,0 % in der Interventions- und zwischen 7,0 bis 7,5 % in der Kontrollgruppe; Auswertung nach „Intention-to-treat-Prinzip“. Die Studie wurde offen – nicht verblindet – ausgewertet. Alle Patienten wurden in der BZ-Selbstkontrolle geschult. Die BZ-Senkung erfolgte individualisiert durch die Studienärzte ohne einen vorgegebenen Stufenplan.
Finanzierung durch das staatliche National Heart, Lung and Blood Institute
Primärer Endpunkt: Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod
Sekundäre Endpunkte: Mortalität, Hypoglykämien, Lebensqualität

Tabelle 5 ACCORD-Studie.

net (ARR 16,3 %), Schlaganfälle bei 6 vs. 18 Patienten (ARR 15 %), Amputationen bei 6 vs. 14 (ARR 10 %).

Fazit: Es erscheint möglich, dass eine multifaktorielle Intervention in erheblichem Maß auch die Morbidität und Sterblichkeit senken kann. Dennoch muss festgehalten werden: Auch aus der STENO-2-Studie kann keinesfalls die Forderung nach HbA1c-Werten unter 7

% abgeleitet werden (HbA1c in der ehemaligen Interventionsgruppe 7,7 %).

ACCORD-Studie

Die ACCORD-Studie [22] musste bei einer Übersterblichkeit in der Gruppe mit der stärkeren HbA1c-Senkung vorzeitig abgebrochen werden. Das HbA1c wurde in der Interventionsgruppe innerhalb

Einschluss: 11.140 über 55 Jahre alte Typ-2-Diabetiker in 20 Ländern mit Diabetes-Diagnose nach dem 30. Lebensjahr mit bekannten makro- oder mikrovaskulären Erkrankungen oder mindestens einem zusätzlichem Risikofaktor. Kein Ein- oder Ausschluss-Kriterium bezüglich des HbA1c.
Patienten-Charakteristika: durchschnittliches Alter 66,6 Jahre, durchschnittlicher BMI 28,5 kg/m ² , durchschnittlicher Blutdruck 145/81 mm Hg, HbA1c 7,5 %, 42,5 % Frauen, Diabetes-Dauer 8 Jahre, 32 % mit makro-, 10 % mit mikrovaskulären Vorerkrankungen, 37 % Asiaten, 14 % Raucher, 1,5 % mit Insulin, 60,5 % mit Metformin, 71 % mit Sulfonylharnstoffen, 4 % mit Glitazonen, 75 % mit Antihypertensiva, 44,5 % mit ASS, 28 % mit Statin
Ausschluss: Kontraindikation gegen oder zwingende Indikation für eines der Studienmedikamente
Methode: Randomisierte nicht verblindete Studie, Studie mit 2 Armen: intensive Blutdruck- und Blutzucker-Senkung
Intervention: angestrebtes HbA1c < 6,5 % in der Interventionsgruppe In der Interventionsgruppe wurde der Sulfonylharnstoff Gliclazid mit 30–120 mg/d eingesetzt, andere Sulfonylharnstoffe zunächst gestoppt, in der Kontrollgruppe wurden andere Sulfonylharnstoffe weiter gegeben. In der Interventionsgruppe wurden zusätzlich Metformin, Glitazon, Acarbose oder Insulin eingesetzt, um das HbA1c-Ziel zu erreichen. Auswertung nach Intention-to-treat-Prinzip. Die Studie wurde offen – nicht verblindet – ausgewertet.
Beobachtungszeit: 4,3 Jahre
Finanzierung durch die Firma Servier und die australische Gesundheitsbehörde
Primärer Endpunkt: Herzinfarkt, Schlaganfall, Nephropathie, Retinopathie oder kardiovaskulärer Tod
Sekundäre Endpunkte: Gesamtsterblichkeit, Herzinsuffizienz, Demenz

Tabelle 6 ADVANCE-Studie.

Einschluss: Diejenigen der ursprünglich 4.209 Patienten aus der UKPDS-Studie, die noch lebten und die erreichbar waren, wurden 10 Jahre nach dem Ende der eigentlichen Interventionsstudie 1997 nachbeobachtet. 3.277 entspr. 78 % der ursprünglichen Studien-Gruppen konnten nachuntersucht werden (2.729 aus der seinerzeitigen Sulfonylharnstoff-/Insulingruppe, 1.138 aus der Diätgruppe und 342 aus der Metformingruppe).

Tabelle 7 UKPDS-follow-up-Studie.

von 4 Monaten von 8,1 auf 6,7 % gesenkt, am Studienende lag es bei 6,4 % resp. in der Kontrollgruppe bei 7,5 %. Die Rate an Herzinfarkten lag bei 3,6 resp. 4,6 % (Unterschied signifikant). Es kam aber zu 257 Todesfällen in der Interventions- bei nur 203 in der Kontrollgruppe.

Was könnte die Übersterblichkeit in der deutlich niedriger gesenkten Interventionsgruppe erklären? In der Interventions-Gruppe bekam jeder 10. Patient 4 Blutzucker senkende Medikamente. 91 vs. 58 % wurden mit Rosiglitazon behandelt. 28 vs. 14 % nahmen mehr als 10 kg an Gewicht zu (bei Ausgangs-BMI > 32!). Zu schweren Hypoglykämien mit erforderlicher medizinischer Hilfe kam es in 10,5 vs. 3,5 %.

Fazit: Eine HbA1c-Senkung unter 7 % mit dazu häufig notwendigen vielen an-

tihyperglykämischen Substanzen resultierte bei Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko in vermehrten Hypoglykämien und erhöhter Sterblichkeit.

- Mit der ACCORD-Studie wurden bis dato geltende diabetologische Empfehlungen widerlegt, das HbA1c auch durch den Einsatz vieler verschiedener Substanzen möglichst weit zu senken.

ADVANCE-Studie

Die große ADVANCE-Studie [23] umfasste eine Patientengruppe mit eher niedrigem kardiovaskulärem Risiko (ein Drittel Asiaten, Herzinfarktrate in der Kontrollgruppe nur 5,5 %). Es wurde das HbA1c in der Interventionsgruppe von

7,5 auf 6,5 % gesenkt, in der Kontrollgruppe von 7,5 auf 7,0 %. Infarkte, Insulte, Retinopathie und Todesfälle unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Eine Nephropathie trat mit 4,1 vs. 5,2 % signifikant seltener auf.

In der Interventions-Gruppe wurden auch andere Risikofaktoren intensiver behandelt: Der Blutdruck wurde auf 136/74, in der Kontrollgruppe nur auf 138/74 mm Hg gesenkt. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden im Studienzeitraum 31-mal gesehen, diejenigen aus dem Kontrollarm nur 11-mal. Thrombozytenaggregationshemmer wurden mit 64,1 vs. 61,1 % unterschiedlich häufig eingesetzt. Schwere Hypoglykämien traten in der Interventionsgruppe mit 2,7 vs. 1,5 % häufiger auf.

Fazit: Eine HbA1c-Senkung auf 6,5 % mit Gliclazid scheint in einem Niedrig-Risiko-Kollektiv die Wahrscheinlichkeit einer Nephropathie zu senken. Ob dies die Senkung oder das eingesetzte Gliclazid bewirkt, kann nicht entschieden werden.

- Es bleibt aber unklar, woran bei der sehr ungleich durchgeführten Begleittherapie der Rückgang in der Nephropathie-Rate liegt. Es ist sehr gut möglich, dass er auf die stärkere Blutdrucksenkung (systolisch 2 mmHg) bei intensiverer Betreuung der Probanden zurückzuführen ist. Viele Studien, allen voran die HOPE-Studie [24], zeigten, dass auch sehr geringe Blutdruck-Differenzen in Behandlungsgruppen (RR-Differenz in HOPE 2,4/1,0 mm Hg) zu deutlichen Unterschieden hinsichtlich der Nierenfunktion führen können (Nephropathie-Differenz in HOPE 1,9 %).

UKPDS-Follow-up-Studie

Diejenigen der ursprünglich 4.209 Patienten aus der UKPDS-Studie, die noch lebten und die erreichbar waren (n = 3.277), wurden 10 Jahre nach dem Ende der eigentlichen Interventionsstudie nachbeobachtet [25]. Ein Jahr nach Studienabschluss der UKPDS (1998) waren die ursprünglichen Baseline-Unterschiede bezüglich der HbA1c-Werte zwischen der Interventionsgruppe mit intensiverer Glukosekontrolle und der Diät-

Einschluss: 1.791 Kriegsveteranen mit Typ-2-Diabetes und unzureichender Reaktion auf Maximaldosis einer antihyperglykämischen Substanz. „Unzureichend“ wurde definiert mit mehr als 4 Standardabweichungen über dem HbA1c-Durchschnitt: In der Regel lag der bei 7,5 %, an einigen Orten bei 8,3 %.
Patienten-Charakteristika: durchschnittliches Alter 60,5 Jahre, durchschnittlicher BMI 31,2 kg/m ² , durchschnittlicher Blutdruck 132/76 mm Hg, 72 % Hypertoniker, HbA1c 9,4 %, 97,1 % Männer, Diabetes-Dauer 11,5 Jahre, 40 % mit makro-, 62 % mit mikrovaskulären Vorerkrankungen, ca. 60 % Weiße, 16,5 % Raucher
Ausschluss: symptomatische Stenokardien, Herzinsuffizienz, Kreatinin über 1,6 mg/dl, erwartete Lebenserwartung unter 7 Jahre, BMI über 40 kg/m ²
Methode: randomisierte nicht verblindete Studie
Intervention: angestrebte HbA1c-Senkung um mindestens 1,5 % in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. In beiden Studiengruppen wurden bei BMI > 27 Metformin und Rosiglitazon, bei BMI < 27 Glimepirid und Rosiglitazon eingesetzt. In der Interventionsgruppe wurde jeweils die maximale, in der Kontrollgruppe die halbe Dosis eingesetzt. Wenn das HbA1c in der Interventionsgruppe über 6 %, in der Kontrollgruppe über 9 % lag, wurde Insulin dazu gegeben. Auswertung nach „Intention-to-treat-Prinzip“.
Beobachtungszeit: 5,6 Jahre
Finanzierung durch das Veterans Health Programm, die amerikanische Diabetes-Gesellschaft sowie durch die Firmen Glaxo, Novo, Roche und Sanofi-Aventis
Primärer Endpunkt: Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod, Revaskularisierungs oder Amputation)
Sekundäre Endpunkte: neu aufgetretene Stenokardien, TIA, Claudicatio

Tabelle 8 VADT-Studie.

gruppe, die 1997 noch mit 7,9 vs. 8,5 % bestanden, verschwunden.

Die durch die ursprüngliche Intervention verminderte Rate an Mikroangiopathien persistierte: HR 0,76 (95 % CI 0,64–0,89). Unter Sulfonylharnstoff/Insulin fanden sich 678 Herzinfarkte (16,8 %), in der Kontrollgruppe 319 (19,6 %) – eine absolute Risikosenkung von 2,8 %.

Unter Metformin kam es zu 81 Herzinfarkten (14,8 %), in der Kontrollgruppe hierzu zu 126 (21,1 %) – absolute Risikosenkung von 6,3 %. Die Sterblichkeit lag in der Sulfonylharnstoff/Insulin-Gruppe bei 1.162 Patienten (26,8 %), in der Kontrollgruppe bei 537 (30,3 %) – eine absolute Risikosenkung um 3,5 %.

Unter Metformin starben 152 Patienten (25,9 %), in der Kontrollgruppe hierzu 217 (33,1 %) – eine absolute Risikosenkung um 7,2 %.

Es geht aus der Studie nicht klar hervor, ob nach Abschluss der UKPDS alle Patienten eine vergleichbare Behandlung ihres Diabetes mellitus bekommen hatten. Die Vergleichbarkeit des medianen HbA1c-Wertes ab 1998 in beiden Gruppen spricht dafür. Hingegen ist über mögliche Begleittherapien (ASS, Statine, Antihypertensiva) nichts bekannt.

Fazit: Eine frühzeitige Blutzucker-Senkung bei neu diagnostizierten Diabetikern mit HbA1c 7,1 % mit Anstieg auf 7,9 vs. 8,5 % in 10 Jahren scheint Infarkt-Rate und Sterblichkeit zu reduzieren.

Als Kohorten-Nachbeobachtung einer primär randomisierten kontrollierten Studie ist die UKPDS-Follow-up-Studie aber nicht in der Lage, den Wert der ursprünglichen Blutzucker-Senkung zu belegen, weil es unklar ist, ob die Blutzucker-Senkung selbst oder eine möglicherweise ungleiche Verteilung bei Begleittherapien zum Ergebnis beigetragen haben.

VADT-Studie

Als bislang letzte der großen Diabetes-Studien wurde die VADT [26] veröffentlicht. Es handelte sich um ein Hochrisiko-Kollektiv (fast ausschließlich männliche durchschnittlich 60-jährige deutlich übergewichtige Kriegsveteranen). Eine HbA1c-Senkung um 1,5 % wurde angestrebt.

Das HbA1c wurde in der Interventionsgruppe von 9,4 auf 6,4 % gesenkt, in der Kontrollgruppe auf 8,4 %. Beim primären Endpunkt (Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis) gab es keinen signifikanten Unterschied (HR 0,88;

95-% - CI 0,74–1,05; p = 0,14). Weder bei den einzelnen Bestandteilen des primären Sammelpunktes noch bei den mikrovaskulären Endpunkten wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet.

Unerwünschte Wirkungen traten in der Interventionsgruppe mit 24,1 % deutlich häufiger auf als bei den Kontrollen (17,6 %). Bei den 892 Patienten mit stärkerer HbA1c-Senkung gab es 1.333 symptomatische Hypoglykämien, bei den 899 Probanden der Kontrollgruppe nur 383. In 9 vs. 3 Fällen war die Vigilanz beeinträchtigt.

Fazit: Eine HbA1c-Senkung auf 6,4 % hatte in VADT keinerlei Vorteile, aber viele unerwünschte Wirkungen. Der stärkste Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität waren in dieser Studie schwere Hypoglykämien.

- Offensichtlich schadet eine starke HbA1c-Senkung in einem Hochrisiko-Kollektiv wie dem der VADT (Infarktrate in der Kontrollgruppe 15,9 %).

Schlussfolgerungen

- Nach der UKPDS 33 kann durch eine HbA1c-Senkung von 7,9 % auf 7,0 % die Häufigkeit notwendiger Laserkoagulationen am Auge gesenkt werden. Darunter kommt es unter Sulfonylharnstoffen/Insulin allerdings in relevantem Maß zu Unterzuckerungen und Gewichtszunahme.
- Fazit aus der UKPDS 34 ist, dass eine HbA1c-Senkung auf 7,4 % mit Hilfe von Metformin die Rate an Herzinfarkten und Todesfällen senken kann. Metformin besitzt dabei offensichtlich eine eigene Schutzwirkung jenseits der HbA1c-Senkung.
- Die Kumamoto-Studie zeigte, dass eine intensiviertere Insulinbehandlung mit Senkung des HbA1c auf 7,1 % normgewichtige junge japanische Diabetiker vor mikrovaskulären Komplikationen schützt.
- Aus STENO-2 lässt sich schlussfolgern, dass die Kombination HbA1c-Senkung auf 7,6 % plus Bewegung, Rauchstopp, Statin und Blutdrucksenkung nützt. Wir lernen, dass ein Schutzeffekt auch Jahre nach der komplexen Intervention anhält und sich dabei auch auf die Sterblichkeit bezieht.
- Die Ergebnisse von ACCORD zeigen, dass eine HbA1c-Senkung auf < 7 %

Dr. med. Günther Egidi ...

... Arzt für Allgemeinmedizin, seit 1999 in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis in Bremen niedergelassen. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) bei der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes.

schaden kann. Möglicherweise wird dies durch die Gabe von vielen Antidiabetika gleichzeitig, einen hohen Anteil an Rosiglitazon und/oder Insulin sowie bei Menschen mit hohem kardiovaskulärem Risiko erklärt.

- Die Ergebnisse von ADVANCE zeigen, dass eine HbA1c-Senkung auf 6,5 % möglicherweise bei Menschen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko die Nephropathie-Rate senken kann. Es bleibt allerdings unklar, ob dieser Nutzen eher durch die Blutzucker- oder durch die zugleich stärkere Blutdruck-Senkung zustande kam.
- In der VADT zeigt sich nochmals, dass eine HbA1c-Senkung auf 6,4 % bei Hochrisiko-Patienten ausschließlich schadet und nicht nützt.
- Die retrospektive Kohorten-Analyse aus Großbritannien legt nahe, bei

Verwendung oraler Antidiabetika sowie von Insulin das HbA1c auf Werte zwischen 7,0 und 8,0 % zu senken.

In der Konsequenz kann folgendes **Fazit** gezogen werden:

- Für eine HbA1c-Senkung unter 7,0 % fehlt eine eindeutige Studienevidenz.
- Metformin sollte bevorzugt verwendet werden.
- Eine Kombination aus mehreren Blutzucker senkenden Substanzen sollte vermieden werden.

Die das HbA1c betreffenden Schlussfolgerungen wurden – bei allen Einschränkungen, die ein solches Studiendesign mit sich bringt – in den ersten Monaten dieses Jahres durch mehrere retrospektive Kohorten-Studie bekräftigt [u. a. 27, 28].

Schlussbemerkung

Auch wenn die Erkenntnis, dass das Verfolgen „ehrgeiziger“ HbA1c-Ziele hinterfragt werden muss, den einen oder anderen engagierten Hausarzt deprimieren sollte, so ist die Intention des Autors nicht, ein Behandlungs-Engagement generell zu bremsen. Es sollte vielmehr vorrangig vor potenziell die Patienten gefährdenden Therapie-Zielen gewahrt werden.

Interessenkonflikte: keine angegeben

Dieser Artikel wurde zuerst und in leicht anderer Form in der Zeitschrift „Diabetes Aktuell“ veröffentlicht. Die Veröffentlichung in der Zeitschrift für Allgemeinmedizin erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Günther Egidi
Huchtinger Heerstr. 41
28259 Bremen
Tel.: 04 21 / 5 79 76 75
E-Mail: familie-egidi@nord-com.net

Literatur

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *NEJM* 1989; 321: 406–412
2. Riggs B, Hudgson S, O'Fallon W et al. Effect of Fluoride Treatment on the Fracture Rate in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *NEJM* 1990; 322: 802–809
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *NEJM* 2008; 358: 2545–59
4. Matthaes S, Bierwirth B, Fritsche A et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Update der Evidenzbasierten Leitlinie der DDG (revidierter Diskussionsentwurf)
5. Matthaes S, Bierwirth B, Fritsche A et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Update der Evidenzbasierten Leitlinie der DDG Stand 10/2008 *Diabetologie* 2009; 4: 32–64
6. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152(1): 27–38
7. Selvin E, Bolen S, Yeh H et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications, A Systematic Review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19): 2070–2080
8. Mannucci M, Monami M, Lamanna C et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 604–612
9. Montori V, Fernández-Balsells M. Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Time for an Evidence-Based About-Face? *Ann Intern Med.* 2009; 150: 803–808
10. Ray K, Seshasai S, Wjesuiya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–72
11. Kelly T, Bazzano L, Fonseca V et al. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 394–403
12. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 596–603
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288–2298
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289
15. Richter B, Lerch C, Metabolische Kontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus – alles unter oder außer Kontrolle? *Z Allg Med* 2010; 86: 14–17
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in pa-

- tients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998; 352: 854–65
18. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study *Diab Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93
20. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study *Lancet* 1999; 353: 617–622
21. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes *NEJM* 2008; 358: 580–591
22. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes *NEJM* 2008; 358: 2545–59
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *NEJM* 2008; 358: 2560–72
24. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–59
25. Holman R, Paul S, Bethel A et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 359: 2560–72
26. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *NEJM* 2009; 360: 129–139
27. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481–489
28. Landman GW, van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *Brit J Gen Pract* 2010, 60: 172–175