

Blutdruck- und Blutzuckerwerte bei Diabetikern gleich wichtig

Kombinationstherapien sind sinnvoll

Diabetiker haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. An einem Satellitensymposium anlässlich der diesjährigen SGIM-Tagung in Lausanne erläuterten der Diabetologe Professor Jochen Seufert und der Kardiologe Professor Otto M. Hess, warum die Therapie bezüglich kardiovaskulärer Parameter bei Diabetikern genauso wichtig ist wie die Kontrolle des Blutzuckers.

«Jeder Millimeter Hg zählt», betonte Professor Otto M. Hess vom Inselspital Bern. Das gelte zwar prinzipiell für jeden Hypertoniepatienten, sei aber bei Diabetikern besonders wichtig. So hatte die HOT-Studie bereits vor zehn Jahren ergeben, dass die Herzinfarktrate bei Typ-2-Diabetikern von 7,5 pro 1000 Patientenjahre bei < 90 mmHg auf 3,7 pro 1000 Patientenjahre bei 3,7 mmHg (diastolisch) sank; für den Schlaganfall waren es 9,1 gegenüber 6,4 Fällen auf 1000 Patientenjahre (1).

Aus diesem Grund gilt für Diabetiker (130/80 mmHg) ein niedrigerer Blutdruckzielwert als für Gesunde (140/90 mmHg) (2). Etwas grosszügiger ist die Schweizerische Diabetesgesellschaft, die als idealen Wert für Diabetiker < 135/85 mmHg fordert und < 140/90 mmHg noch als akzeptabel bezeichnet, bei älteren Patienten könnten auch noch höhere Werte adäquat sein (3). Doch Wunsch und Wirklichkeit klaffen wie bei vielen chronischen Erkrankungen auch bei der Hypertonie weit auseinander. Hess sagte, dass nach Schätzungen der Schweizerischen Hypertoniegesellschaft die Blutdruckkontrolle nur bei einem Viertel der Hypertoniker hierzu-

lande gut sei. Beim zweiten Viertel sei die Therapie ungenügend, beim dritten erfolge trotz Diagnose aus verschiedenen Gründen keine medikamentöse Therapie, und das letzte Viertel der Hypertoniker wisse noch gar nicht um ihren zu hohen Blutdruck.

Otto Hess nutzte die Gelegenheit, um auf einen zumindest unter den Patienten noch immer weitverbreiteten Irrtum hinzuweisen: «Früher sagte man immer, dass der diastolische Blutdruck der wichtigere Wert sei, aber das stimmt heute so nicht mehr.» So sei beispielsweise bei einer isoliert systolischen Hypertonie – der häufigsten Form der Hypertonie im Alter – das kardiovaskuläre Risiko um das Fünffache erhöht.

Hypertoniebehandlung bei über 80-Jährigen?

Auch das Vorurteil, dass sich eine Hypertoniebehandlung bei sehr alten Menschen prinzipiell nicht mehr lohne, sei falsch, sagte Hess. So ergab die HYVET-Studie (4) mit 3845 über 80-jährigen Hypertonikern (mittlerer Blutdruck 73/90,8 mmHg) nach durchschnittlich zwei Jahren blutdrucksenkender Medikation (Indapamid ± Perindopril in verschiede-

«Treat to Target»: bei Hypertonie und Typ-2-Diabetes: Welchen Nutzen haben Ihre Patienten?

Takeda-Satellitensymposium anlässlich der SGIM-Tagung in Lausanne, 22. Mai 2008.

nen Dosierungen; Zielwert 150/80 mmHg) im Vergleich mit Placebo nicht nur eine durchschnittliche Senkung des Blutdrucks um 15/6,1 mmHg, sondern auch eine Risikoreduktion für Schlaganfälle: Während in der Therapiegruppe 51 Patienten einen Schlaganfall erlitten (1,24%), waren es in der Placebogruppe 69 (1,77%). Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von rund 30 Prozent. Anders ausgedrückt müssten 94 Patienten dieses Kollektivs für zwei Jahre behandelt werden, um einen Schlaganfall zu verhindern (number needed to treat, NNT). Die Gesamtmortalitätsrate war während der zwei Jahre in der Therapiegruppe niedriger: 196 Todesfälle (4,72%) gegenüber 235 (5,96%) unter Placebo; das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 21 Prozent (NNT: 40 Patienten für zwei Jahre). Besonders bedeutsam erscheint den Autoren der Studie überdies die Reduktion der Herzinsuffizienz: 22 Fälle unter Therapie (0,53%) gegenüber 57 (1,48%). Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Probanden dieser Studie im Durchschnitt gesünder waren als in dieser Altersgruppe zu erwarten. Ausserdem weisen die Autoren darauf hin, dass sich der in ihrer Studie



Professor Jochen Seufert,
Universitätsklinikum Freiburg



Professor Otto M. Hess,
Universitätsspital Bern, Insepspital

geforderte Zielwert 150/80 mmHg für diese Altersgruppe bewährt habe.

Diabetes als Gefässerkrankung

Zwar kann die Betazelle eine Insulinresistenz noch eine Zeit lang durch vermehrte Insulinsynthese ausgleichen und dadurch den beginnenden Typ-2-Diabetes verschleiern, doch entstehen bereits in dieser prädiabetischen Phase, auch unter dem Begriff «metabolisches

Syndrom» (Tabelle 1) geläufig, makrovaskuläre Gefässchäden. Je mehr Risikofaktoren zutreffen, umso höher ist das kardiovaskuläre Risiko. Mikrovaskuläre Schäden treten erst bei zu hohen Blutzuckerspiegeln auf, und sie korrelieren mit dem Grad der Glykämie. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben die Betazellen von Typ-2-Diabetikern in der Regel nur noch 50 Prozent ihrer ursprünglichen Leistungsfähigkeit.

Man dürfe bei der Behandlung von Typ-2-Diabetikern aber nicht nur den Blutzuckerspiegel in den Mittelpunkt des Interesses stellen, die vaskulären Effekte einer Diabetestherapie seien genauso wichtig, betonte Jochen Seufert. Die Therapie eines kardiometabolischen Risikopatienten dürfe sich darum nicht in der ausschliesslichen Behandlung eines einzelnen Risikofaktors erschöpfen.

Basistherapie bei Typ-2-Diabetikern ist die Änderung des Lebensstils und das Biguanid Metformin. Liegt der HbA_{1c}-Wert nach drei Monaten noch über 7 Prozent, gibt es drei Kombinationsmöglichkeiten: Basalinsulin, Sulfonylharnstoff oder Glitazon (Abbildung). Sulfonylharnstoffe sind kostengünstig, und sie senken den HbA_{1c}-Wert in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn rascher ab als Glitazone. Nach etwa 40 Wochen überkreuzen sich die HbA_{1c}-Kurven, und das Glitazon liefert langfristig die etwas besseren Werte. So ergab eine Studie, bei der zum Metformin das Glitazon Pioglitazon oder der Sulfonylharnstoff Gliclazid kombiniert wurden nach rund zwei Jahren einen Rückgang der HbA_{1c}-Werte von 0,89 Prozent für

Tabelle 1: Definition des metabolischen Syndroms

Abdominale Adipositas (Taillenumfang)

- Männer 94 cm (USA > 102 cm)
- Frauen 80 cm (USA > 88 cm)

plus **mindestens zwei** der folgenden Kriterien:

- Triglyzeride ≥ 150 mg/dl*
- HDL Männer < 40 mg/dl*
Frauen < 50 mg/dl*
- Blutdruck ≥ 130 / ≥ 85 mmHg*
- Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl*

*oder medikamentös behandelt

Angaben modifiziert gemäss den Kriterien der International Diabetes Federation und dem American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement (Grundy S.M. et al.; Circulation 2005; 112 (17): 2735-2752).

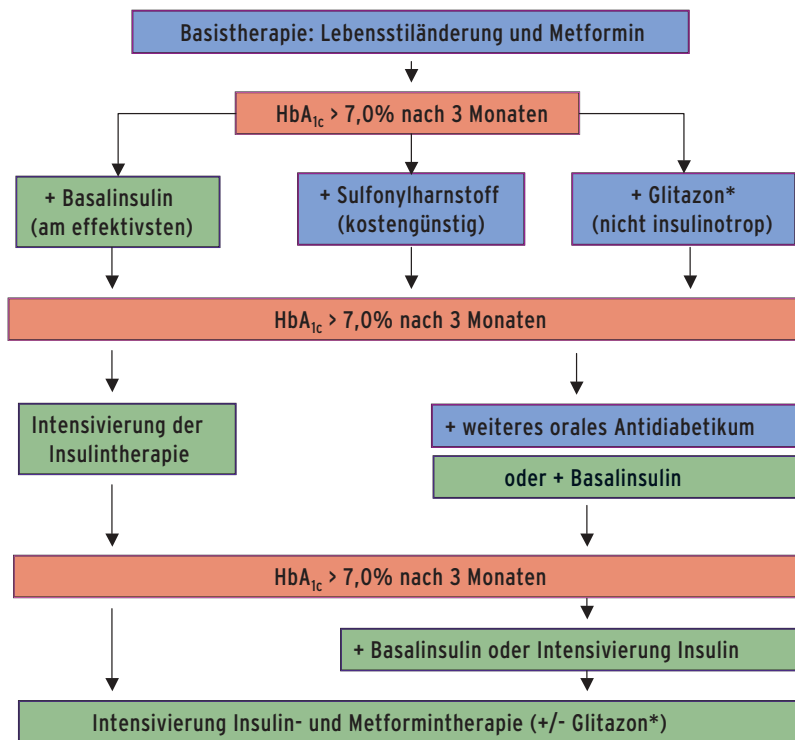


Abbildung: Algorithmus für die Therapie des Typ-2-Diabetes gemäss ADA/EASD-Konsensus-Leitlinie 2008 (nach Nathan D.M. et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy; Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia 2008; 51 [1]: 8-11); *Rosiglitazon nicht bei Patienten mit KHK

Metformin/Glitazon gegenüber 0,77 Prozent für Metformin/Sulfonylharnstoff (5). In der ADOPT-Studie wurde 2006 dokumentiert, dass hinsichtlich der Fünf-Jahres-Rate an Therapieversagen der Sulfonylharnstoff Glyburid gegenüber Metformin oder Rosiglitazon schlechter abschneidet (Rosiglitazon: 15%, Metformin: 21%, Glyburid: 34%). Ähnliches gelte auch für Kombinationstherapien: «Die sulfonylharnstoffhaltigen Regime haben die Tendenz, schneller zu versagen als glitazonhaltige», sagte Jochen Seufert.

Blutzuckersenkung und kardiovaskulärer Schutz

Bei der Kombination der verschiedenen Antidiabetika sind Wirkprinzip und Nebenwirkungsspektrum entscheidend (Tabelle 2). Bei den oralen Antidiabetika sind nur für Metformin (6) und Pioglitazon (7) gefässprotektive Effekte nachgewiesen, wobei die Datenlage für Metformin etwas dünn sei, so Seufert.

In der 2005 publizierten PROactive-Studie erhielten 5283 Typ-2-Diabetiker, allesamt kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, zusätzlich zu ihrer üblichen, individuellen

Diabetesmedikation Pioglitazon. Man hatte für das Studiendesign einen kombinierten primären Endpunkt gewählt, und zwar die Summe der Ereignisse Todesfall (alle), Herzinfarkt (inklusive stillen Infarkts), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, PCTA, Amputation und Revaskularisation im Bein. Nach drei Jahren zählte man 514 Ereignisse in der Pioglitazon- (19,7%) und 572 in der Placebogruppe (21,7%). Das entspricht einer relativen Risikominderung um 10 Prozent, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Statistische Signifikanz erreichte der etwas enger gefasste sekundäre Endpunkt, die Summe der Ereignisse Todesfall (alle), Herzinfarkt (ohne stille Infarkte) und Schlaganfall. Hier betrug die relative Risikominderung 16 Prozent in der Pioglitazongruppe (11,5 vs. 13,6%). Kürzlich wurde am ACC in Boston die Periscope-Studie präsentiert (8), die sich mit dem Wachstum atherosklerotischer Plaques bei Typ-2-Diabetikern befasste: Bei 543 Patienten erfolgte eine entsprechende Ultraschalluntersuchung, danach erhielt die eine Hälfte zusätzlich zu ihrer bestehenden Medikation Pioglitazon oder

Glimepirid. Nach 18 Monaten war in der Pioglitazongruppe kein Plaqueswachstum messbar (-0,16%), in der Glimepiridgruppe waren die Plaques gewachsen (+0,73%). Zwar handelte es sich hier nur um einen Surrogatparameter, doch verfestigten diese Daten den Befund gefässprotektiver Eigenschaften dieses Glitazons, sagte Jochen Seufert.

Kardiovaskuläre Risiken

Als im Mai 2007 die Metaanalyse von Steven Nissen und Kathy Wolski im «New England Journal» erschien, in welcher kardiovaskuläre Risiken für Rosiglitazon aufgezeigt wurden, war man überrascht. Nachdem für das Pioglitazon in der PROactive-Studie gefässschützende Effekte dokumentiert wurden, hatte man nicht erwartet, dass für das andere Glitazon eine Risikoerhöhung bestehen könnte. In der Folge erschienen fünf weitere Metaanalysen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Rosiglitazon bestätigten. Die Fachinformation wurde durch die Zulassungsbehörden entsprechend ergänzt.

«Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos scheint es also einen Unterschied zwischen diesen beiden Glitazonen zu geben», erläuterte Seufert. An seinem Spital habe dies dazu geführt, dass kaum noch ein neuer Typ-2-Diabetiker auf Rosiglitazon eingestellt werde, da sich bei fast jedem dieser Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren fänden. Schliesslich sei Diabetes an sich schon ein kardiovaskuläres Risiko. Patienten, die mit Rosiglitazon bereits gut eingestellt sind, stellt Seufert aber nicht um: «Never change a winning team – dazu reichen mir die Daten gegen das Rosiglitazon dann auch wieder nicht aus.»

Multifaktorielle, intensive Kombinationstherapien

«Es lohnt sich, alle Chancen zur Risikoreduktion zu nutzen», betonte Jochen Seufert, auch wenn das eine aufwendige Polypharmakotherapie bedeute. Als Beleg führte er die kürzlich publizierten Langzeitergebnisse der dänischen STENO-2-Studie an (9). 160 Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Mikroalbuminurie wurden in zwei Gruppen

Tabelle 2: Wirkprinzipien und Nebenwirkungsspektrum der Antidiabetika

	DPP-4-Inhibitoren	Metformin	Glitazone	Sulfonylharnstoffe	Insulin
Wirkmechanismen					
Verbesserung der Insulinsekretion	X			X	
Verbesserung der Insulinwirkung		X	X		X
Suppression der Glukagonsekretion	X				
Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion	X	X	X		X
Risiken/Nebenwirkungen					
Hypoglykämierisiko				X	X
Ödeme			X		X
Anstieg des Körpergewichts			X	X	X
Laktatazidose		X			
Frakturrisiko (Frauen)			X		

Quellen: gemäss Vortrag von J. Seufert am SGIM-Kongress und Arzneimittel-Kompodium der Schweiz

eingeteilt. Sieben Jahre lang erhielten sie die allgemein übliche Therapie, oder sie wurden besonders intensiv behandelt, und zwar gleichzeitig hinsichtlich Blutzucker, Lipidprofil und Blutdruck. Zielwerte für die «Intensivgruppe» waren ein HbA_{1c}-Wert von 6,5 Prozent, Gesamtcholesterin unter 175 mg/dl, Triglyzeride unter 50 mg/dl und Blutdruck 130/80 mmHg. 67 Patienten in der Intensivgruppe erreichten diese Werte mit Ausnahme des HbA_{1c}-Werts (7,9% in der Intensivgruppe, 9% in der Kontrollgruppe). Fünf Jahre nach Studienende wurden die Patienten erneut evaluiert. Obwohl in der Zwischenzeit die «Intensivtherapie» nicht mehr erfolgte, war immer noch ein Effekt messbar: Die Mortalität lag in der ehemaligen Intensivgruppe um 46 Prozent niedriger (24 vs. 40 Todesfälle). «Es scheint, als gebe es sozusagen eine Art von metabolischem Gedächtnis», kommentierte Jochen Seufert dieses Ergebnis. Die Autoren der STENO-2-Studie errechneten erstaunlich niedrige «numbers needed to treat» für den Erfolg ihrer Therapiestrategie bei diesem Kollektiv von Typ-2-

Diabetikern mit Mikroalbuminurie: Demnach müssten 13 Jahre lang beispielsweise 5 Patienten intensiv behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern, oder 16 Patienten, um einen neuen Dialysefall zu vermeiden. Welcher Intervention oder welchem Medikament der Erfolg zu verdanken sei, wissen die Autoren der STENO-Studie nicht. Sie vermuten aber, dass die lipidsenkende und die antihypertensive Therapie den grössten Anteil daran hatten.

Offenbar darf man es bei den angestrebten Blutzuckerwerten nicht übertreiben. Wenige Tage nach dem SGIM-Kongress wurden Anfang Juni Details zur ACCORD-Studie publiziert (10). Man wollte ursprünglich drei Strategien zur Prävention weiterer kardiovaskulärer Schädigungen bei Typ-2-Diabetikern vergleichen: Blutdrucksenkung, Lipidsenkung oder Blutzuckersenkung. Diese Studie war im Februar wegen vermehrter Todesfälle in der Gruppe mit intensiver antiglykämischer Therapie gestoppt worden. In den Studienarmen Blutdruck und Lipide war kein derartiger negativer Effekt feststellbar, sodass diese weiter-

geführt werden sollen. Was an dem katastrophalen Ergebnis der komplexen und intensiven antiglykämischen Kombinationstherapie in der ACCORD-Studie tatsächlich schuld ist, weiss zurzeit noch niemand. Spekuliert wird, dass die enorme Vielzahl gleichzeitig verabreichter Antidiabetika zu bis anhin unbekanntem Wechselwirkungen geführt haben könnte oder der erwünschte Zielwert zu rasch angestrebt wurde. ■

Literatur:

1. Hansson L. et al., *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
2. www.swisshypertension.ch/guidelines.htm, Stand: 7.7.2008.
3. www.sgeds.ch, Stand: 7.7.2008.
4. Beckett N.S. et al., *New Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
5. Charbonnel B. et al., *Diabetologia* 2005; 48 (6): 1093-1104.
6. UKPDS Group, *Lancet* 1998; 352: 854-865.
7. Dormandy J.A. et al., *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
8. Nissen S.E. et al., *JAMA* 2008; 299 (13): 1561-1573.
9. Gøde et al., *New Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, *New Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.

Renate Bonifer

Die Berichterstattung wurde von Takeda Pharma unterstützt, die Firma hatte keinen Einfluss auf den Inhalt des Artikels.