

# Frühzeitig ja, ultraintensiv nein

## Kontrolle von Blutzucker-, Blutdruck- und Lipidwerten bei Diabetes

■ **Wird ein Typ-2-Diabetes neu entdeckt, sollte umgehend und konsequent behandelt werden. Es bringt aber nichts, dabei über das Ziel hinauszuschiessen.**

**D**iabetische Folgeschäden durch eine möglichst frühe Therapie zu verhindern, ist plausibel. Bleibt nur die Frage, was mit «früh» gemeint ist und wie intensiv die Behandlung sein sollte. «Obwohl bei Typ-2-Diabetes in gewissem Ausmass relative Risikoverminderungen bei einer frühzeitigeren Intervention zu sehen sind, bleibt der

absolute klinische Nutzen ein Schlüsselfaktor für den Entscheid, ob die aktuellen Richtlinien verschärft werden sollten», sagte der dänische Endokrinologe Dr. Peter Gæde vom Universitätsspital Slagelse, Kopenhagen. Besonders zu bedenken seien in diesem Zusammenhang Patienten, bei denen die Behandlung mit einem speziellen Risiko verbunden sei, fügte er hinzu. Auch dürften wirtschaftliche Erwägungen nicht unberücksichtigt bleiben, sofern die Ausgaben für eine medikamentöse Behandlung vieler Patienten nur einen kleinen, absoluten Nutzen bringe.



Peter Gæde



Torsten Lauritzen

### Was tun und ab wann?

Zu wenig Bewegung ist bekanntlich ein wichtiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose bei Typ-2-Diabetes, und Programme, die zu einem gesünderen Lebensstil motivieren, verhindern oder verzögern zumindest einen manifesten Diabetes bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz oder zu hohen Nüchtern-

glukosewerten. Eine medikamentöse Behandlung wird in den gängigen Richtlinien ab einem Nüchternglukosewert von 7 mmol/l empfohlen. Zwar sei auch unter diesem Grenzwert bereits eine relativ höhere Mortalitätsrate mit steigenden Werten nachweisbar, aber «da die absolute Risikoreduktion immer unbedeutender wird, umso mehr das absolute Risiko schwindet, ist die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis bei Patienten mit niedrigem Risiko fraglich», so Gæde.

Unstrittig seien jedoch bei entsprechendem Risiko Nutzen und Bedeutung einer medikamentösen Behandlung nicht nur bezüglich des Blutzuckers, sondern auch anderer, begleitender Risikofaktoren wie Bluthochdruck und ungünstiges Lipidprofil. Entsprechende Empfehlungen finden sich darum auch seit Jahren in praktisch allen nationalen wie internationalen Diabetestherapierichtlinien. Parallel sei eine längere Lebenszeit und eine niedrigere Komplikationsrate für Typ-2-Diabetiker in einschlägigen Datenbanken zu verzeichnen, sagte Gæde.

### Kaum noch Zusatznutzen nachweisbar

Diese an sich positive Entwicklung habe Konsequenzen für klinische Studien in der Diabetologie, weil niedrigere Komplikationsraten in Placebo- wie auch in Verumarmen den allfälligen Nutzen sozusagen verringern und damit auch schwieriger nachweisbar machen. Als Beispiel nannte Gæde die jährliche Rate von 7 Prozent schwerer KHK-Ereignisse im Kontrollarm der Steno-2-Studie, die 1992 gestartet wurde, gegenüber einer Rate von 2,1 Prozent zu Beginn der ACCORD-Studie, welche 2001 begann. Wir erinnern uns: Mit der ACCORD-Studie wollte man den Nutzen einer besonders rigiden Blutzuckersenkung belegen, musste die Studie aber vorzeitig abbrechen, weil mehr Patienten starben, wenn man ihren Blutzucker mit allen Mitteln auf möglichst tiefe Werte zu drücken versuchte. Auch die neueste Studie zur intensiven, frühzeitigen medikamentösen Behandlung, die ADDITION-Studie, ergab keinen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen Therapie.

### Screening und intensive Diabetestherapie beim Hausarzt

Die ADDITION-Studie wurde in 334 Hausarztpraxen in den Niederlanden, Grossbritannien und Dänemark durchgeführt. ADDITION steht für «Anglo-Danish-Dutch study of intensive treatment in people with screen detected diabetes in primary care». Die Studie hatte zwei Teile. Im ersten Teil ging es um das Typ-2-Diabetes-Screening in der



Simon J. Griffin

Hausarztpraxis. Hierzu wurden bei den Hausärzten registrierte, aber nicht als diabetisch diagnostizierte Patienten auf diabetische Risikofaktoren gescreent, bei erhöhtem Diabetesrisiko beziehungsweise abnormen Blutzucker- und/oder HbA<sub>1c</sub>-Werten erfolgte eine Bestimmung der Nüchtern glukose und ein oraler Glukosetoleranztest. Von den auf diese Weise erfassten 1160 Personen mit diabetologisch auffälligen Werten kamen 811 (70%) ein Jahr später zur Nachuntersuchung. Viele von ihnen hatten in der Zwischenzeit einen manifesten Diabetes entwickelt. Man errechnete für Personen mit abnormer Nüchtern glukose eine Diabetesprogressionsrate von 17,6 Prozent pro Personenjahr, bei denjenigen mit gestörter Glukosetoleranz waren es 18,8 Prozent pro Personenjahr. Die Autoren der Studie empfahlen daher, die Personen mit «Prädiabetes» besonders intensiv zu beobachten und sie frühzeitig und eindringlich zu motivieren, ihre Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten entsprechend zu ändern.



William Herman

Im zweiten Teil ging es um den Effekt einer frühen und möglichst intensiven Behandlung bezüglich Blutzucker, Lipidprofil und Hypertonie bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes, erläuterte Studienleiter Prof. Torsten Lauritzen, Universität Aarhus, Dänemark. Hierzu wurden 3057 neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker im Alter von 40 bis 69 Jahren in zwei Gruppen aufgeteilt. Die einen erhielten die übliche Versorgung gemäss aktuellen Therapierichtlinien, die anderen eine besonders intensive Behandlung mit zusätzlicher Lebensstilberatung (Ernährung [fettarm, 600 g Früchte oder Gemüse pro Tag], Bewegung [mindestens 30 Minuten pro Tag], regelmässige Medikamenteneinnahme, Rauchstopp), Azetylsalicylsäure (75–150 mg/tgl. für alle mit Blutdrucksenkern) und einer schrittweise erfolgten Intensivierung der medikamentösen Therapie bezüglich Blutzucker, Blutdruck und Lipidprofil mit strikten Zielvorgaben: HbA<sub>1c</sub> < 6,5 Prozent oder weniger (4,5 mmol/l bei KHK), Statine bei einem Gesamtcholesterin > 3,5 mmol/l



Michael Stumvoll

(intensivierte lipidsenkende Therapie ab > 4,5 mmol/l), Blutdruck 120/80 mmHg (intensivierte blutdrucksenkende Therapie ab < 135/85 mmHg).

### **Intensive Therapie nicht besser als konventionelle**

Nach durchschnittlich rund fünf Jahren zeigte sich in der ADDITION-Studie, dass die Mehrheit aller Patienten sowohl unter konventioneller als auch intensiver Therapie die oben genannten Zielwerte erreichte. Die Werte in der Intensivgruppe waren im Durchschnitt noch ein wenig besser: Der systolische Blutdruck war durchschnittlich 2,86 mmHg niedriger, das Gesamtcholesterin 0,27 mmol und das HbA<sub>1c</sub> um 0,08 Prozent tiefer. Einen statistisch signifikanten Unterschied bei den klinischen Endpunkten KHK-Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und perkutane Revascularisation bewirkte das aber nicht.

Die Intensivtherapie brachte im Vergleich mit der konventionellen Therapie alles in allem ein um 17 Prozent verringertes relatives Risiko für alle kardiovaskulären Ereignisse, berichtete Dr. Simon J. Griffin, Universität Cambridge, UK. Dieser Unterschied war aber weder statistisch signifikant noch in absoluten Zahlen beeindruckend: Er betrug 8,5 vs. 7,2 Prozent (HR: 0,83; p = 0,12). Eine «faire Schlussfolgerung» sei dennoch, dass die intensive Therapie besser sei als kein Screening beziehungsweise keine Diabetestherapie – sie sei halt nur nicht besser als die Routinebehandlung, tröstete Dr. William Herman, Universität Michigan Ann Arbor, die enttäuschten Studienleiter. Einig war man sich am Ende in dem Punkt, dass eine gute konventionelle, richtliniengemässe Behandlung in der Hausarztpraxis heutzutage eben nur schwer zu toppen sei. Insofern war dieses Thema typisch für den «Kongress der Konsolidierung», wie EASD-Vorstandsmitglied Prof. Michael Stumvoll von der Universität Leipzig die diesjährige Tagung charakterisierte: «In vielen Dingen, die wir bereits tun, wurden wir bestätigt, wie beispielsweise frühzeitig im Krankheitsprozess behandeln.» Die ADDITION-Studie sei von hoher klinischer Relevanz, denn sie habe untermauert, dass eine sehr frühzeitige Intervention sinnvoll ist, auch wenn ein unmittelbarer Vorteil einer besonders intensiven Therapie nicht erkennbar sei.

**Renate Bonifer**

**EDEG-PCRD Symposium: Benefits of early intensive multifactorial therapy in type 2 diabetes.** EASD-Kongress Stockholm, 22. September 2010.