

Debatte um HbA_{1c}-Zielwert bei Typ-2-Diabetes

Streit um rigorose Blutzuckersenkung

Spätestens seit Abbruch der ACCORD-Studie, bei der unter einer rigorosen blutzuckersenkenden Therapie mehr Patienten starben als bei eher moderaten glykämischen Zielwerten, bezweifeln immer mehr Diabetologen, dass ein möglichst tiefer Blutzuckerwert für jeden Typ-2-Diabetiker in jedem Fall das wichtigste Therapieziel sei.

Angesichts der Tatsache, dass viele Typ-2-Diabetiker nicht einmal den zurzeit von ADA (American Diabetes Association) und EASD (European Association for the Study of Diabetes) empfohlenen HbA_{1c}-Zielwert < 7 Prozent erreichen, wirken Expertendiskussionen um

die Frage, ob denn nun 6,5 oder < 6 Prozent nicht vielleicht noch besser wären, zuweilen reichlich abgehoben. Sie sind es aber nicht, denn Richtwerte haben immer einen Einfluss auf das Handeln in der Praxis – auch wenn man in der Schweiz, anders als in Grossbritannien, noch keine Prämien an Hausärzte zahlt, die ihre Patienten auf möglichst tiefe Werte drücken.

Letztlich gehe es um die Frage, ob man Typ-2-Diabetiker einer möglichst intensiven blutzuckersenkenden Therapie unterziehen sollte oder sich auch mit moderaten HbA_{1c}-Werten zufrieden gebe, sagte Professor Thomas Pieber von der Universität Graz und Gastgeber der diesjährigen EASD-Tagung. Das simple Motto «je tiefer, desto besser» habe sich als falsch erwiesen: «Vaskuläre Komplikationen bei Typ-2-Diabetikern werden primär nicht dadurch vermindert, dass man den Blutzuckerspiegel senkt.» Pieber warnte davor, durch eine übertriebene Fixierung auf den HbA_{1c}-Wert zu vergessen, dass

die Blutdruck- und Lipidkontrolle sehr viel effektivere Präventionsmassnahmen seien.

Was bei Typ-1-Diabetes stimmt, muss für Typ-2-Diabetes nicht richtig sein

Die Hypothese, dass möglichst tiefe HbA_{1c}-Werte immer erstrebenswert seien, geht im Wesentlichen auf die 1993 publizierte DCCT-Studie mit 1400 Typ-1-Diabetikern zu-

rück, die 10 Jahre lang entweder eine intensivierete Insulintherapie mit dem HbA_{1c}-Zielwert < 6 Prozent oder eine Standardtherapie ohne Zielwertvorgabe erhielten. Mit der intensivierten Therapie war nicht nur der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert tiefer (7,2 vs. 8,0%), sondern es zeigten sich zahlreiche positive Effekte der Blutzuckersenkung, vor allem in mikrovaskulärer Hinsicht (z.B. weniger Retino- und Neuropathien). Darum sei es überhaupt keine Frage und unumstritten, dass eine möglichst gute Blutzuckereinstellung auf annähernd normale Werte bei den meist jüngeren Typ-1-Diabetikern sinnvoll sei, sagte Professor Andrea Siebenhofer-Kroitzsch von der Universität Frankfurt am Main.

Weniger klar verhält es sich jedoch bei Typ-2-Diabetes. So waren die Typ-1-Diabetiker der DCCT-Studie zum Zeitpunkt der Diagnose im Durchschnitt 27 Jahre alt, während ein Drittel der Typ-2-Diabetiker bei der Erstdiagnose bereits über 60 Jahre und rund die Hälfte aller Typ-2-Diabetiker in Behandlung über 65 Jahre alt ist. Schon allein aus diesem Grund sei der Nutzen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie bei den jungen Typ-1-Diabetikern nicht ohne Weiteres auch für alle Typ-2-Diabetiker anzunehmen, sagte Siebenhofer-Kroitzsch. Auch die grossen Typ-2-Diabetes-Studien liefern hier nur bedingt Antworten, denn ihre Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren im Durchschnitt nur 53 bis 66 Jahre alt.

Was bringt die intensive blutzuckersenkende Therapie?

Der Nutzen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes scheint eher bescheiden zu sein. Dies ergab eine von Siebenhofer-Kroitzsch am EASD-Kongress präsentierte Metaanalyse der grossen Typ-2-Diabetesstudien. Nur für das Risiko eines nicht tödlichen Herzinfarkts zeigte sich eine Risikoverminderung dank intensiver blutzuckersenkender Therapie (OR 0,86; 95%-KI: 0,77–0,97; NNT: 714). Bei allen anderen Endpunkten wie Tod, Schlaganfall, Erblindung, Nierenversagen oder Am-



Thomas Pieber



Andrea Siebenhofer-Kroitzsch



Irl B. Hirsch



Edwin A.M. Gale



Christian Berne

putation zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil für eine rigorose Blutzuckersenkung.

Siebenhofer-Kroitzsch sparte nicht mit Kritik an der UKPDS-Follow-up-Studie, die als Beweis für den nachhaltigen Nutzen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie gilt, aber erhebliche Schwächen aufweise. «Niemand würde eine Nüchternblutglukose von 250 mg/dl als Behandlungsgrenzwert akzeptieren», aber genau dies sei in der Kontrollgruppe der Fall gewesen, während die Interventionsgruppe unter 110 mg/dl erreichen sollte. Überdies seien primäre Endpunkte und statistische Berechnungsverfahren im Lauf der Studie zweimal geändert und «weicher» geworden. Hinzu kämen weitere Schwächen wie Patienten, die zwischen den Behandlungsgruppen wechselten, sowie unzureichende Daten über die verwendeten antidiabetischen Medikamente, Komedikationen, Mortalität und Morbidität. Aus all diesen Gründen seien die Resultate der UKPDS-Studie kein Beweis für den Nutzen einer intensivierten blutzuckersenkenden Therapie, sagte Siebenhofer-Kroitzsch. Bestenfalls liefere diese Studie Anhaltspunkte dafür, dass neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker stärker von einer intensivierten Blutzuckersenkung profitierten.

Einen interessanten Aspekt liesse sich ihrer Ansicht nach dennoch aus den

UKPDS-Daten herauslesen. Letztlich profitierten nicht etwa diejenigen mit der höchsten HbA_{1c}-Differenz, sondern diejenigen mit Metformin (Tabelle 1). Dies relativiere die Be-

deutung der Blutzuckersenkung und deute auf einen blutzuckerunabhängigen, positiven Effekt des Metformins hin, postulierte Siebenhofer-Kroitzsch. Diesem Phänomen in entsprechenden Studien nachzugehen könne sich lohnen, während weitere Studien zur Frage, ob eine intensive blutzuckersenkende Therapie mit möglichst tiefen Zielwerten vielleicht doch einen Vorteil bringen könnte, überflüssig seien: «Es gibt nun bereits sieben randomisierte Studien zu dieser Frage, und keine davon brachte supertolle Resultate. Es gibt keinen Grund, einen sehr niedrigen HbA_{1c}-Zielwert anzustreben, aber wir sollten unsere Patienten wirklich motivieren, auf ihren Blutdruck und ihren Cholesterinwert zu achten, weil das am Ende mehr bringt als möglichst niedrige Blutzuckerwerte.»

Wackelige Argumentation für tiefen Zielwert

Den Anhängern möglichst tiefer Blutzuckerzielwerte scheinen hingegen die Argumente langsam auszugehen. So stritt Professor Irl B. Hirsch als Protagonist der Befürworter einer rigorosen Blutzuckersenkung durchaus nicht ab, dass der Nutzen einer Blutzuckersenkung von 7 auf 6,5 Prozent HbA_{1c} in der bereits genannten DCCT-Studie beispielsweise hinsichtlich der Minderung des Erblindungsrisikos nicht gross sei. Trotzdem ist das Streben nach dem niedrigen Wert seiner Ansicht nach nicht nutzlos, da die Risikominderung, so klein sie auch sei, statistische Signifikanz erreiche. Darüber hinaus führte Hirsch einmal mehr epidemiologische Daten als Argument für die rigorose Blutzuckerkontrolle ins Feld, weil ein hoher HbA_{1c}-Wert mit einem höheren Todesrisiko assoziiert ist. Diese Assoziation sei zweifellos korrekt, beweise aber bekanntermassen keine Ursache-Wirkungs-Beziehung, konterte Siebenhofer-Kroitzsch und erinnerte daran, dass beispielsweise die Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht in genau der gleichen Art und Weise mit dem HbA_{1c} korreliert.

Letztlich fiel Hirsch als wirklich neues Argument nur ein, dass Zielwerte bekanntlich weder in Studien und schon gar nicht in der Praxis erreicht würden. Darum müsse man diese möglichst tief ansetzen, um wenigstens einen Effekt in die richtige Richtung zu generieren. Man kann geteilter Meinung darüber sein, ob es sinnvoll ist, behandelnde Ärzte und Patienten durch unrealistische Zielvorgaben planmässig in den Dauerfrust zu treiben, problematisch erschien diese Argumentation aus einem viel schwerwiegenderen Grund: Um der ACCORD-Studie doch noch eine positive Aussage im Sinn «je tiefer das HbA_{1c}, desto besser» zu entlocken, hatte Hirsch im gleichen Atemzug eine bereits an der Konferenz der ADA (American Diabetes Association) präsentierte Statistik präsentiert. Demnach waren die häufigeren Todesfälle in der intensiv behandelten Gruppe nicht bei denjenigen Patienten zu beklagen, die mit der intensiven Medikation tatsächlich im Zielbereich lagen, sondern bei denjenigen, die dies auch nach einem Jahr Intensivtherapie nicht schafften.

Tabelle 1: **Resultate der UKPDS-Follow-up-Studie nach Medikamentengruppen**

	Sulfonylharnstoff oder Insulin vs. Kontrolle (UKPDS33)	Metformin vs. Kontrolle (UKPDS34)
Mortalität	NNT: 38	NNT: 14
Herzinfarkt	NNT: 36	NNT: 16
Stroke	n.s.	n.s.
mikrovaskuläre Komplikationen	NNT: 31	n.s.
HbA _{1c} -Differenz am Ende	-0,9%	-0,6%

Follow-up-Dauer median 17 Jahre; NNT: number needed to treat (errechnet pro 1000 Patientenjahre); n.s.: statistisch nicht signifikant; Quelle: Vortrag von Andrea Siebenhofer-Kroitzsch.

Der unbedarfte Zuhörer dürfte aus diesen Ausführungen geschlossen haben, dass es eben nicht gut sein kann, einen bestimmten Zielwert mit allen Mitteln erreichen zu wollen. Hirsch hingegen wertete diesen Befund als Argument dafür, dass der niedrige HbA_{1c}-Wert per se eben doch nicht so schlecht gewesen sei. Spätestens zu diesem Zeitpunkt schien es Thomas Pieber zu bunt geworden zu sein, und er fragte nach, ob man damit ernsthaft suggerieren wolle, die intensive blutzuckersenkende Therapie sei irgendwie doch besser gewesen. Mit entwaffnender Ehrlichkeit antwortete daraufhin Hirsch, dass er die Statistik dahinter auch nicht so recht verstehe, künftig aber mit weiteren Subgruppenanalysen in ähnlichem Stil zu rechnen sei. Man darf gespannt sein.

Nutzen und Risiken realistisch einschätzen

«Ärzte neigen dazu, den Nutzen irgendwelcher Interventionen zu überschätzen», sagte Professor Edwin A.M. Gale, University of Bristol (UK) und Chefredaktor der Zeitschrift «Diabetologia». Man müsse sich jedoch immer wieder klar machen, um welche Größenordnungen es eigentlich gehe (Tabelle 2) und welchen potenziellen Nutzen sich ein bestimmter Patient aufgrund seiner individuellen Voraussetzungen von einer intensiven Blutzuckersenkung versprechen kann. Wenn beispielsweise ein 65-jähriger Typ-2-Diabetiker keine Retinopathie hat, sei es sehr unwahrscheinlich, dass er im Lauf seines Lebens noch eine entwickeln und deren Folgen überhaupt zu spüren bekommen werde. Auch sei die potenzielle Risikoreduktion im Zusammenhang mit dem HbA_{1c}-Wert gering: «Bei einem HbA_{1c}-Wert von 7 Prozent beträgt das Erblindungsrisiko eines 65-Jährigen 1:1000, bei einem HbA_{1c}-Wert von 8 Prozent beträgt es 2:1000», sagte Gale. Habe ein 65-jähriger Diabetiker hingegen bereits eine Retinopathie oder Nephropathie, sei eine gute Blutdruckkontrolle viel wichtiger, sinnvoller und obendrein einfacher als das Senken des Blutzuckers um jeden Preis (Tabelle 3). Sowohl Edwin Gale als auch Andrea Siebenhofer-Kroitzsch betonten, dass man die Risiken einer rigorosen Blutzuckersenkung nicht unterschätzen dürfe. So sei das Hypoglykämierisiko unter einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie rund dreimal höher, es komme zu einer stärkeren Gewichtszunahme und einer mitunter beträchtlichen Beeinträchtigung des täglichen Lebens.

Individuelle Zielwerte nach Alter und Krankheitsdauer

Sowohl Gale als auch Siebenhofer-Kroitzsch forderten, dass man die Typ-2-Diabetes-Therapie stärker als bisher individualisieren und dem Patienten klar sagen müsse, welchen Nutzen er erwarten kann und welchen nicht; der Entscheid für oder gegen eine intensive blutzuckersenkende Therapie liege dann bei ihm. Selbstverständlich würde sie aber einem jungen, neu diagnostizierten Dia-

Tabelle 2:
Anzahl Fälle pro 1000 Typ-2-Diabetiker in 5 Jahren unter blutzuckersenkender Therapie

	Therapieintensität	
	intensiv	moderat
Hypoglykämien*	75	29
Herzinfarkt*	51	59
Stroke	26	29
Herzinsuffizienz	32	25
Todesfälle kardiovaskulär	34	35
Todesfälle insgesamt	68	69

*statistisch signifikant; Zielwerte bei intensiver Therapie: HbA_{1c} < 6% bzw. ≤ 6,5% oder Abnahme des HbA_{1c} um mindestens 1,5% oder Nüchternblutglukose < 6 mmol/l.
Quelle: Vortrag Edwin A. Gale; Daten einer Metaanalyse der Studien UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT nach Turnbull FM et al., Diabetologia 2009; 52: 2288–2298.

Tabelle 3:
Effizienz der HbA_{1c}-, Blutdruck- und Lipidkontrolle in Bezug auf Risikominderungen

	NNT (10 Jahre)		
	KHK	Stroke	kardiovask. Erkrankungen
HbA _{1c} um 1% senken	46	3333	45
Cholesterin um 1 mmol/l senken	25	118	21
Blutdruck um 10/5 mmHg senken	26	49	17

Quelle: Yudkin JS, Richter B, Lancet 2009; 374: 522; die Angaben beruhen auf Daten der UKPDS-Kohorten; NNT: number needed to treat

betiker immer zu einer intensiven Blutzuckerkontrolle raten, da hier der Nutzen die Risiken rechtfertige, sagte Siebenhofer-Kroitzsch.

Professor Christian Berne, Universität Uppsala, gab in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass die Definition eines «alten» oder «jungen» Typ-2-Diabetikers allein nach der Anzahl der Lebensjahre nicht optimal sei. Man müsse vielmehr bei der Definition von Blutzuckerzielwerten bedenken, wie lange die Erstdiagnose des Typ-2-Diabetes bereits zurückliege. Ein Überdenken der Zielwerte sei beispielsweise bei Patienten erwägenswert, die schon seit 10 Jahren einen Typ-2-Diabetes haben oder über 70 Jahre alt sind. Salopper brachte es ein Journalist während einer Pressekonferenz auf den Punkt: «There’s no point in fixing the car when it’s got rusty.»

Renate Bonifer

«Michael Berger Debate: HbA_{1c} – where to set the target?»; Vortrag von Edwin A. Gale: «Science or Hogwarts: Fashions in the oral treatment of diabetes?» und EASD-Pressekonferenzen, 30. bis 2. Oktober 2009