

# Diabetestherapie: Weniger ist selten mehr ...

... und wer zu spät kommt, den bestrafen die Langzeitkomplikationen

**Im letzten Jahrzehnt bewegte sich die Diabetesbehandlung weg vom «Eines für alle»-Konzept, hin zu einer individualisierten Medizin; für manche Kliniker umfasste dieses Vorgehen auch weniger strenge Zielvorgaben beim HbA<sub>1c</sub>. Doch laut einer australischen Expertin ist die frühzeitige intensive Hyperglykämiekontrolle grundsätzlich zur Prävention vor allem mikrovaskulärer Ereignisse unumgänglich.**

Allerdings müsse man dabei – wie so häufig in der Medizin – die Balance zwischen Risiken und Behandlungszielen halten, betont Prof. Sophia Zoungas, Leiterin des Forschungsprogramms für Diabetes und Gefässmedizin an der Monash-Universität in Melbourne.

Zur Einleitung gab die Expertin eine aktuelle Übersicht über die Trends altersstandardisierter Raten diabetesbezogener Komplikationen bei Erwachsenen in den letzten 20 Jahren (1). «Die Ergebnisse bestätigen einerseits die zunehmenden Diabetesraten. Andererseits kam es im Laufe der letzten 10 Jahre auch zu einer signifikanten Abnahme von Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie zu leichten Verbesserungen bei Amputationen und Nierenerkrankung im Endstadium.» Auch Todesfälle aufgrund einer hyperglykämischen Krise sind wesentlich seltener als noch vor 10 oder 20 Jahren. «Die Glukosekontrolle spielt also eine wichtige Rolle», kommentierte Zoungas. Diesbezüglich sei es natürlich von Vorteil, dass im letzten Jahrzehnt eine Vielzahl entsprechender Medikamente die Zulassung erhalten habe. «Allerdings ist damit auch die Auswahl eines Wirkstoffs oder einer Wirkstoffkombination schwieriger geworden; Krankheitsverlauf, Vor- und Nachteile einer Behandlung sind immer zu berücksichtigen.»

## Vorteile der intensivierten Therapie

Die amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (ADA, EASD) widerspiegeln diese Entwicklung in ihren Guidelines: «Praktisch alle früheren Konzepte wurden über Bord geworfen. Stattdessen heisst es: Vergessen wir die strikten Vorgaben für alle, es gibt kein «Eines für alle»-Konzept, und konzentrieren wir uns auf den Patienten!»

Die Schlüsselfragen lauten daher: Was sind die Vorteile/Risiken der Glukosekontrolle? Für welche spezifischen Patientengruppen gelten sie? Grosse Studien versuchen seit Längerem, diese Fragen zu beantworten – mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen.

Bereits 1997 untersuchte die UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) eine intensive Senkung mit entweder Insulin/Sulfonylharnstoffen oder einem konventionellen Ansatz (Ernährungsumstellung) an knapp 4000 Patienten (2). Ziel der intensiven Behandlung war eine Nüchternglukose von < 6 mmol/l versus < 15 mmol/l unter dem konventionellen Ansatz. Die intensive Behandlung ergab einen Nutzen für diabetesbezogene Endpunkte und mikrovaskuläre Ereignisse (Augen- und Nierenerkrankungen), jedoch keine signifikante Verbesserung hinsichtlich Myokardinfarkt (MCI) oder Gesamtmortalität. Diese beiden letzten Endpunkte waren nur unter Metformin (das eine kleine Untergruppe erhalten hatte) signifikant besser als in der konventionellen Gruppe. «Trotz einer höheren Rate an Hypoglykämien und Gewichtszunahme zeigten sich hier also klare Vorteile in der Intensivtherapiegruppe. Diese Studie ist übrigens nach wie vor die Basis unserer Empfehlungen für Metformin als Erstlinientherapie und für die intensivierte Behandlung des Diabetes», erinnerte die Expertin. Aber hielt der Effekt auch an? Ja, wie eine weitere Analyse zeigte (3): 10 Jahre nachdem alle Patienten wieder zu ihrer normalen Behandlung zurückgekehrt waren, hatten sich die HbA<sub>1c</sub>-Raten der

beiden Gruppen zwar angeglichen, aber: Der in der Erststudie nicht signifikante Effekt einer intensivierten Behandlung hinsichtlich MCI war nun signifikant (15%), gleichermassen hatte der Effekt auf die Gesamtmortalität nun ebenfalls statistische Signifikanz erreicht (13%).

## «Mega-Trials» der intensivierten Therapie

Eine weitere Folge der UKPDS war die Durchführung sogenannter Mega-Trials zur Untersuchung der intensivierten Therapie, darunter auch die ADVANCE-Studie (4). Hier erhielten mehr als 11 000 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren randomisiert entweder eine intensivierte Therapie (hauptsächlich Sulfonylharnstoffe, weniger als 1 Prozent erhielten Insulin) oder die Standardbehandlung. Nach 5 Jahren lag der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert in der Intensivtherapiegruppe bei 6,5 Prozent versus 7,3 Prozent in der Standardgruppe. Auch der kombinierte primäre Endpunkt (grosse makro- oder mikrovaskuläre Ereignisse) sah eine relative Risikoreduktion von 10 Prozent. Diese «signifikante Verbesserung» war hauptsächlich auf die Senkung mikrovaskulärer Ereignisse (14%) zurückzuführen, und hier vor allem auf renale Ereignisse (Prävention von Albuminurie und Nephropathie).

Die damals laut werdende Kritik, dass die Albuminurie kein Ersatz für harte renale Endpunkte sei, konnte durch eine weitere Analyse der ADVANCE-Studie entkräftet werden: Diese zeigte, dass die intensive Glukosekontrolle die zukünftige Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease, ESRD) um 65 Prozent hochsignifikant vermindert (5). «Was wir allerdings gerne gesehen hätten, konnte nicht nachgewiesen werden: nämlich eine signifikante Risikoreduktion von Gesamtmortalität oder kardiovaskulärem Tod.»

### **Grösster Nutzen bei ausreichender Nierenfunktion**

Ähnlich wie bei der UKPDS wurde auch bei der ADVANCE-Studie eine Analyse nach weiteren 10 Jahren durchgeführt, wobei zu diesem Zeitpunkt – im Gegensatz zur UKPDS – keine neuen Effekte für Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Tod festgestellt wurden. «Interessant war jedoch, dass sehr wohl ein Effekt auf die ESRD nachgewiesen werden konnte: Intensiv behandelte Patienten zeigten eine signifikante relative Risikoreduktion von 46 Prozent.» Und noch ein Nierenergebnis: Laut Subgruppenanalysen hatten Patienten mit einer noch ausreichenden Nierenfunktion, das heisst solche mit einer eGFR von  $\geq 60$  ml/min zu Beginn, den grössten Vorteil. «Was nochmals die UKPDS-Ergebnisse bestätigt: Wir müssen frühzeitig mit der Behandlung beginnen», kommentierte die Diabetologin.

### **Höhere Mortalität ungeklärt**

Eindeutig war die Sachlage damit allerdings nicht: Die ACCORD-Studie wurde nach 3,5 Jahren auf-

grund einer erhöhten Mortalitätsrate intensiv behandelter Patienten frühzeitig abgebrochen (6). «Gleichzeitig zeigten sich einige Effekte zugunsten der intensivierten Behandlung, etwa eine HR von 0,90 bezüglich des primären kardiovaskulären Outcomes. Warum ist das so?»

Eine mögliche Erklärung könnte der Unterschied zwischen ACCORD und ADVANCE bezüglich der Zeitdauer der Intensivierung der Therapie nach der Randomisierung sein: «In der ACCORD-Studie erreichten die Intensivpatienten sehr rasch einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von unter 6,4 Prozent, nämlich gleich innerhalb der ersten 6 Monate, im Vergleich zu 3 Jahren bei der ADVANCE-Studie.» Die Medikamente könnten ebenfalls eine Rolle spielen: In der ACCORD-Studie wurden sehr häufig Glitazone und Insulin eingesetzt, in der UKPDS erhielten die Patienten keine Glitazone – sie waren noch nicht erhältlich – und zudem weniger Insulin. «Die erhöhte Mortalität in der ACCORD-Studie ist daher wahrscheinlich eher auf die Behandlungsstrategie und weniger auf den Zielwert des HbA<sub>1c</sub> per se zurückzuführen», schlussfolgerte Zoungas. Ein weiteres negatives Ergebnis: Die ACCORD-Studie wies hohe Raten schwerer Hypoglykämien bei beiden Behandlungsgruppen auf (10,5% der Intensiv-, 3,5% der Standardpatienten), «und darüber sollten wir uns Sorgen machen». Denn laut einer weiteren Beobachtungsanalyse der ADVANCE-Studie sind schwere Hypoglykämien mit vaskulären und nonvaskulären Ereignissen sowie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (7). Daher gilt:

- Die bessere Glukosekontrolle senkt per se mikrovaskuläre Komplikationen, vor allem renaler Natur; eventuell ist damit auch eine

leichte Senkung der Rate kardiovaskulärer Ereignisse verbunden.

- Je früher die Kontrolle nach Diagnose erreicht wird, desto besser für die Prävention langfristiger Komplikationen.
- Hypoglykämien sind zu vermeiden.

Allerdings: Bei manchen Patienten wie etwa älteren und gebrechlichen Typ-2-Diabetikern gelten sehr wohl höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte (< 7,5% bis zu < 9,5%). «Die optimale Behandlungsstrategie sollte individualisiert sein. Neue Untersuchungen mit Vergleich unterschiedlicher Wirkstoffe und Strategien sollten nun dabei helfen, die nach wie vor bestehenden Fragen in diesem Bereich zu beantworten», schloss Zoungas.

*Lydia Unger-Hunt*

#### **Referenzen:**

1. Gregg EW et al.: Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–1523.
2. UKPDS Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. Holman RR et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
4. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
5. Perkovic V et al.: Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517–523.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2545–2559.
7. Zoungas S et al.: Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *NEJM* 2010; 363: 1410–1418.

Quelle: Raths-Steiger-Lecture «Is less more when managing type 2 diabetes?» beim Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin (SGIM), 20. Mai 2015 in Basel.



doXli meint:

«Unvorsichtige Elektriker werden schnell zu leitenden Angestellten.»