

## Sehr strenge Blutzuckereinstellung

# Erhöht sie die Mortalität bei Typ-2-Diabetikern?

VON M. FÜCHTENBUSCH, M. HUMMEL

Nachdem in der ACCORD-Studie die Mortalität bei Typ-2-Diabetikern mit streng eingestelltem Blutzucker um 20% höher lag als bei Patienten mit Standardblutzuckerwerten, wurde dieser Behandlungsarm abgebrochen. In anderen Studien, z. B. der ADVANCE-Studie, konnte dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt werden. Was bedeutet das für die Praxis? Ist die strenge Blutzuckereinstellung nun für bestimmte Patienten tabu?



### MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der  
MMW-Fortschritte der Medizin

#### Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –  
Landesverband der Deutschen Diabetes-  
Gesellschaft,  
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)  
Cosimastr. 2  
D-81927 München

#### Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);  
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche  
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.  
M. Haslbeck; alle München.

#### Priv.-Doz. Dr. med. Martin Füchtenbusch

Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie  
und Suchtmedizin,  
Klinikum Schwabing,  
München



Blutzucker-Behandlungsarm wurden in die Blutzucker-Standardbehandlungsgruppe übergeleitet. Die anderen Behandlungsarme (Blutdruck, Dyslipidämie) laufen bis zum geplanten Ende der Studie im Juni 2009 weiter\*.

#### ADVANCE-Studie bleibt unverändert

Aufgrund dieser vorläufigen Ergebnisse überprüften auch die Initiatoren der 2001 begonnenen ADVANCE-Studie (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), ein der ACCORD-Studie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbares Mega-Trial, ob sich im Behandlungsarm der intensiven Blutzucker-Senkung (HbA<sub>1c</sub>-Ziel

< 6,5%) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigt [3]. Die Interimsanalyse ergab jedoch keinen Hinweis darauf.

#### Welche Fragestellungen werden untersucht?

Typ-2-Diabetiker haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes koronares Mortalitätsrisiko und die Mortalität jedweder Ursache liegt etwa doppelt so hoch wie bei Nichtdiabetikern [4]. Haben Diabetiker zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung, z. B. einen stattgehabten Myokardinfarkt oder Apoplex, einen Z. n. Revaskularisation, oder bestehen mindestens zwei weitere Risikofaktoren wie z. B. eine arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinabusus oder Adipositas, erhöht sich das Mortalitätsrisiko auf etwa 50 Todesfälle pro 1000 Individuen/Jahr. Das entspricht etwa 5% pro Jahr.

Eine Vielzahl epidemiologischer Untersuchungen und Fall-Kontroll-Studien wie z. B. die UKDPS- oder Framingham-Heart-Studie belegen eindeutig, dass eine bessere Blutzuckereinstellung mit einem geringeren Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen assoziiert ist und es dabei keinen unteren HbA<sub>1c</sub>-Schwellenwert gibt. Mit Ausnahme der Steno-2-Studie und – mit Einschränkungen – auch der PROACTIVE-Studie fehlten aber bislang große randomisierte Interventionsstudien, die bei Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko untersuchten, ob sich durch ei-

— 10 251 Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil nehmen seit 1999 an der dreiarmligen ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) an 77 Zentren in den USA und in Kanada teil. Untersucht wird, ob sich durch eine sehr strenge Blutzucker- und Blutdruckeinstellung oder eine aggressive Behandlung der Dyslipidämie die erwartete hohe Rate an kardiovaskulären Ereignissen senken lässt [1].

Am 6. Februar 2008 wurde der Behandlungsarm der intensiven Blutzucker-(BZ-)Senkung, bei dem ein HbA<sub>1c</sub>-Wert < 6% angestrebt wurde, überraschend abgebrochen. Nach vier Jahren Follow-up beobachtete man eine um 20% erhöhte Mortalitätsrate gegenüber der Blutzucker-Standardbehandlungsgruppe. In dieser wurde ein HbA<sub>1c</sub> zwischen 7 und 7,9% angestrebt [2]. Alle Patienten aus dem intensiven

\* Alle bislang offiziell verfügbaren Informationen zu den vorläufigen Ergebnissen der ACCORD-Studie sind unter [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov) einsehbar. Eine vollständige Publikation ist kurzfristig geplant.

ne sehr strenge Blutzuckereinstellung das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse senken lässt.

Sowohl die ACCORD- als auch die ADVANCE-Studie untersuchte im jeweiligen Studienarm den Effekt einer intensiven Blutzucker- gegenüber einer Standardbehandlung bei einer sehr großen Fallzahl von Diabetikern mit einem sehr hohen kardiovaskulären

Risiko. Laut der Studienleiterin der ADVANCE-Studie hatten in beiden Untersuchungen etwa ein Drittel der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte und waren hinsichtlich Alter und Diabetesdauer vergleichbar. Auch die Einschlusskriterien und die Definition der Endpunkte unterschieden sich nicht wesentlich (s. Tab. 1).

Der Baseline-HbA<sub>1c</sub> lag in der ADVANCE- etwas unter dem der ACCORD-Studie (etwa 8,2%) [3]. Schließlich wurde in beiden Studien nach im Mittel 3,9 bzw. etwa 5,5 Jahren ein fast identischer durchschnittlicher HbA<sub>1c</sub> von 6,4% bzw. 6,5% erreicht.

Unterschiede gab es im Behandlungsmodus. In der ACCORD-Studie konnte der Studienarzt die antidiabe-

Tabelle 1

### Hauptaspekte der ACCORD- und ADVANCE-Studie

	ACCORD	ADVANCE
Clinical Trials, NIH listing	NCT00000620, s. <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> [5]	NCT00145925, s. <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> [5]
Design <sup>1</sup>	RCT, AC, Phase III	RCT, PC, Phase III
Interventionsziele: BZ <sup>1</sup> Intensive Behandlung vs. „Standard“	HbA <sub>1c</sub> < 6,0%, 7,0–7,9%	HbA <sub>1c</sub> < 6,5% „Usual guidelines“
Behandlung Blutzuckerarm	Alle Antidiabetika	Start mit Gliclazid (modified release), dann alle Antidiabetika
Interventionsziel: RR <sup>1</sup> Intensive Behandlung vs. „Standard“	RR systolisch < 120 mmHg < 140 mmHg	Fixe Kombination Perindopril + Indapamid
Interventionsziel: Lipide Intensive Behandlung <sup>1</sup> vs. „Standard“	Lipide-Profil LDL↓, TG ↓, HDL↑ (Statin + Fibrat) LDL ↓ (Statin)	–
Start – Ende <sup>1</sup>	1999–2009	2001–2007
Einschlusskriterien <sup>1</sup>	Typ-2-Diabetes, Alter: 40–79, Alter ab 40. LJ: bekannte kardiovaskuläre Erkrankung (MI, Apoplex oder Revaskularisation koronar, Karotiden, PAVK); Alter ab 50. LJ: bekannte CV-Erkrankung (s. o.) oder ≥ 2 RF: Nikotin oder Hyperchol. oder Art. Hypertonie	Typ-2-Diabetes nach 30. LJ, Alter > 55 J., bekannte CV-Erkrankung oder bekannte mikrovaskul. Erkrankung oder Diabetesdauer > 10 J. oder anderer RF: Nikotin oder Chol. > 6 mmol/l oder HDL < 1 mmol/l oder Alter > 65 Jahre
Patienten (n)*	10 251	11 140
Alter (Jahre, Mittel)*	62	66
Diabetesdauer (Jahre)*	10	8
Follow-up (Jahre)*	Im Mittel 3,9	ca. 5,5
Endpunkte*	Erstes Major-CV-Ereignis: nicht tödlicher MI, nicht tödlicher Apoplex, CV-Tod	Composite-Endpunkt: nicht tödlicher MI, nicht tödlicher Apoplex, CV-Tod
Ergebnisse: HbA <sub>1c</sub> *	(Median): 6,4% vs. 7,5% intensive vs. Standardgruppe	HbA <sub>1c</sub> (Mittel): 6,5% vs. 7,0% intensive vs. Standardgruppe
Ergebnisse: All-cause-Mortalität* (n)	Intens. vs. Standard-BZ ↓ 257 vs. 203 (CV-Tod) (+ 20% Risiko)	„Keine erhöhte Mortalität“, (all cause mor- tality) press release „heart wire“ 14.2.2008

<sup>1</sup>Angaben zu Studienaufbau, Design, Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie Endpunktdefinitionen stammen aus dem CLINICAL TRIALS NIH listing <http://clinicaltrials.gov>; \*Angaben zu „Ergebnissen“ stammen aus Verlautbarungen des NHLBI (ACCORD telebriefing) vom 6.2.08, sowie aus Stellungnahmen der ADVANCE-Studienleiter („heartwire“ vom 14.2.2008); MI = Myokardinfarkt, AC = active control, PC = Placebo control, CV = kardiovaskulär

tische Therapie frei wählen. In der ADVANCE-Studie wurde dagegen mit einem Sulphonylharnstoff begonnen und erst dann die Therapie individuell eskaliert.

Nach im Mittel 3,9 Jahren wurden in der ACCORD-Studie im intensiven BZ-Behandlungsarm 257, in der Standardgruppe 203 Todesfälle beobachtet. Dabei waren sowohl die All-cause- als auch die kardiovaskuläre Mortalität erhöht. Umso verwunderlicher war, dass das Risiko für nicht tödliche Myokardinfarkte in der intensiven Behandlungsgruppe um etwa 10% reduziert war.

### Eigentlich weniger Todesfälle als erwartet

Der verwirrende Befund muss vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die Häufigkeit von Todesfällen sowohl in der intensiven BZ-Behandlungsgruppe mit 14/1000 Individuen/Jahr als auch in der BZ-Standardgruppe mit 11/1000/Jahr insgesamt deutlich niedriger lag als erwartet (etwa 50/1000/Jahr).

Die Verlautbarungen zur ADVANCE-Studie enthielten noch keine genauen Zahlen zur Mortalitätsrate. Es wurde aber das Statement abgegeben, dass in der intensiven BZ-Behandlungsgruppe im Vergleich zur BZ-Standardgruppe keine erhöhte Sterblichkeit beobachtet wurde.

Die Studienleiter der ACCORD-Studie schließen aus, dass die erhöhte Sterblichkeitsrate mit Hypoglykämien oder mit dem Einsatz von Glitazonen bzw. der Verordnungshäufigkeit von Rosiglitazon oder Pioglitazon im Zusammenhang stehen. Nicht ausgeschlossen werden kann, dass gewisse Arzneimittelinteraktionen im Rahmen der Polypharmazie mit negativen Effekten auf das kardiovaskuläre System eine Rolle gespielt haben.

Es ist geplant, die Daten der ACCORD- und ADVANCE-Studie methodisch gemeinsam auszuwerten, um die unterschiedlichen Ergebnisse besser bewerten zu können. Eine weitere große Studie, die u. a. den Zusammenhang zwischen sehr strenger BZ-Einstellung und kardiovaskulären Ereignissen untersucht, ist das VA Diabetes

Trial. Die Ergebnisse werden in Kürze erwartet.

### Sehr gute Blutzuckereinstellung bleibt weiterhin das Ziel

Der beobachtete Hauptbefund der ACCORD-Studie wird von den aktuellen Daten der STENO-2-Studie [6] sowie von der ADVANCE-Studie nicht gestützt. Das Therapieziel einer möglichst normnahen BZ-Einstellung für Typ-2-Diabetiker gilt deshalb unverändert, um das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu senken.

Ebenso ist eine strenge Blutdruckeinstellung, eine Gewichtsreduktion bei Vorliegen einer Adipositas sowie die konsequente Therapie der diabetischen Dyslipidämie unabdingbar. Allerdings sind Empfehlungen, im Einzelfall von einem übermäßig ambitionierten HbA<sub>1c</sub>-Ziel abzusehen – z. B. bei älteren, komorbiden Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung oder bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien – bereits in den Leitlinien der diabetologischen Fachgesellschaften (z. B. der ADA oder DDG) enthalten.

Für eine differenzierte Bewertung der ACCORD- und der ADVANCE-Studie müssen die jeweiligen Publikationen noch abgewartet werden.

### Literatur unter mmw.de

#### Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Füchtenbusch, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin, Klinikum Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH & Institut für Diabetesforschung München, Kölner Platz 1, D-80804 München, E-Mail: Martin.Fuechtenbusch@gmx.de

**Koautor:** Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hummel, Klinikum Schwabing, München

### Literatur und Quellen

1. www.accord.org
2. www.nhlbi.nih.gov, telebriefing, 6.2.08
3. www.theheart.org, heartwire, 14.2.08
4. Kannel W et al, Framingham Heart Study, Am Heart Journal 120, 1990
5. www.clinicaltrials.gov, .ACCORD-Studie NCT00000620, ADVANCE-Studie NCT00145925
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: N Engl J Med 358:580-91, 2008

Keywords
<p><b>Intensive Blood Sugar Treatment in Typ 2 Diabetics: No Evidence for Increased Mortality in the ADVANCE Study Compared to ACCORD Study</b></p> <p>Typ 2 Diabetes – Intensive Blood Sugar Treatment – ADVANCE Study – ACCORD Study</p>