

Fazit aus den großen Diabetesstudien 2008

Blutzucker so früh wie möglich gut einstellen

Von H. Schatz

2008 wurden die Ergebnisse von vier großen Diabetesstudien (ACCORD, ADVANCE, VADT und UKPDS-10-Jahres-Daten) publiziert. Sie untersuchten prospektiv an vielen Tausend Typ-2-Diabetikern, ob eine gute Blutzuckereinstellung Herzinfarkte und andere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern bzw. ihr Auftreten verringern kann. Welche Schlüsse aus den Studien für die tägliche ärztliche Praxis gezogen werden können, kommentiert Prof. Dr. Helmut Schatz, Präsident der Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft.



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.

Prof. Dr. med. Helmut Schatz

Präsident der
Zentraleuropäischen
Diabetesgesellschaft,
emer. Direktor der
Med. Uniklinik Berg-
mannsheil, Bochum



— Alle im Jahr 2008 publizierten Studien untersuchten prospektiv an vielen Tausend Typ-2-Diabetikern, ob eine gute Blutzuckereinstellung Herzinfarkte und andere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern bzw. ihr Auftreten verringern kann (s. Kasten und Tab. 2 auf S. 43).

Meine „frohe Botschaft“ vorweg: Ja, man kann! Es lohnt sich, wenn ein Patient früh, am besten gleich nach der Diagnosestellung, mit einer guten Glukosekontrolle beginnt und seine guten Blutzuckerwerte beibehält.

Dies hat vor einem halben Jahrhundert der Schweizer Altmeister der Diabetologie, G. Constam, bei der Auswertung der über Jahrzehnte in seiner Praxis sorgfältig erhobenen Patientendaten konstatiert und immer wieder verkündet. Mit den Jahren gerieten seine Ergebnisse langsam in Vergessenheit.

Die 10-Jahres-Daten der UKPDS, vorgestellt auf dem Europäischen Diabeteskongress in Rom 2008, haben Constams alte Schlussfolgerungen aus seiner Patientenkartei mit den heutigen statistischen Methoden bestätigt. Auch Subanalysen der ansonsten ins-

gesamt negativen ACCORD-Studie weisen in diese Richtung.

Wenn man mit einer guten Blutzuckereinstellung erst nach im Mittel etwa einem Jahrzehnt beginnt, reichen einige Jahre gut abgesenkter Glukosewerte nicht aus, um im statistischen Mittel die zumeist schon existenten Gefäßschäden signifikant rückzubilden oder zumindest deren Progression signifikant zu verzögern. Erst Nachbeobachtungen werden zeigen können, ob sich auch bei viel später als bei den UKPDS-Patienten begonnener guter Blutzuckereinstellung diese gelohnt hat oder nicht.

Der in UKPDS beobachtete positive späte „legacy effect“ (Vermächtniseffekt, s. Tab. 2) könnte auch bei diesen Patienten zum Tragen kommen: Eine gute Blutzuckerkontrolle könnte sich später sehr wohl auszahlen, z. B. infolge einer verminderten AGE-Produktablagerung in die Gefäßwände.

In VADT besserte eine straffe Glukoseabsenkung weder die makrovaskulären noch die mikrovaskulären Komplikationen, im Gegensatz zu vielen anderen Studien. Hier war der Ausgangs-HbA_{1c} aber am höchsten gewesen (vgl. Tab. 1).

Ohne auf wichtige Details wie Hypoglykämien, Gewichtsverhalten oder die sehr unterschiedlichen Patientenkollektive und die großen Differenzen in den Therapiestrategien im Einzelnen eingehen zu wollen, möchte ich aus den im Jahr 2008 publizierten Studien Schlüsse für die tägliche ärztliche Praxis ziehen.

Folgerungen für die tägliche Praxis

Man soll so früh wie möglich den Blutzucker gut einstellen und dies ständig – jahrzehntelang – beibehalten. Es sollten aber möglichst keine gehäuften Hypoglykämien auftreten und das Gewicht nicht stärker ansteigen. Dies war in den Studien des Jahres 2008 der Fall.

Tabelle 1
Zusammenfassung der Studienergebnisse

	ACCORD	ADVANCE	VADT
HbA_{1c} [%]			
– Beginn	8,3	7,5	9,4
– Studienende (intensiv/Standard)	6,4 / 7,5	6,5 / 7,3	6,9 / 8,5
RR: Primärer CV-Endpunkt	0,90	0,94	0,87
RR: Gesamt- mortalität	1,22*	0,93	1,065
RR = relatives Risiko; CV: kardiovaskulär			

◀ HbA_{1c} zu Beginn und erreichter Wert am Ende im „intensiven“ und im „Standard“-Arm von ACCORD, ADVANCE und VADT. Nur bei ACCORD fand sich ein signifikanter (*) Unterschied zwischen den beiden Armen: Es kam zu einer Risiko-steigerung, weshalb dieser Arm abgebrochen wurde.

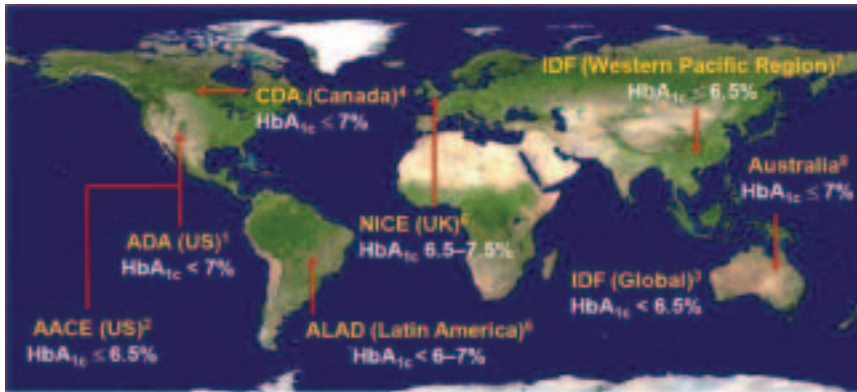


Abb. 1 Die Karte zeigt die verschiedenen HbA_{1c}-Zielwerte auf der Welt. Der im Oktober 2008 publizierte neue Zielwert der Deutschen Diabetesgesellschaft beträgt 6,5%.

¹⁾ ADA. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl. 1):S4–S41. ²⁾ ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force, 2005. Verfügbar unter: www.aace.com/meetings/consensus/odimplementation/roadmap.pdf ³⁾ IDF Clinical Guidelines Taskforce, 2005. Verfügbar unter: www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf. ⁴⁾ CDA. Can J Diabetes 2003;27 (Suppl. 2):S1–S152. ⁵⁾ NICE, 2002. Verfügbar unter: www.nice.org.uk. ⁶⁾ ALAD. Rev Assoc Lat Diab 2000;8 (Suppl. 1):101–167. ⁷⁾ Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group, 2005. Verfügbar unter: www.idf.org/webdata/docs/T2D_practical_tt.pdf. ⁸⁾ NSW Health Department, 1996.

In den neuen Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes vom Oktober 2008 (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/Leitlinien) ist diesen neuen Erkenntnissen Rechnung getragen: Es wird für das HbA_{1c} ein Zielbereich von 6,5% festgelegt. Manche deutschen Diabetologen, ebenso wie auch Diabetesgesellschaften anderer Länder, setzen den HbA_{1c}-Zielwert mit < 7,0% an (s. Abb. 1). Dieser Wert soll allerdings nicht durch ständige Hypoglykämien und stärkere Gewichtszunahme erzwungen werden. Dass gleichzeitig eine Normalisierung des Blutdrucks und des Fettstoffwechsels und ggf. ein Nikotinverzicht angestrebt werden muss, ist unstrittig.

Die Rolle der Blutzuckerbehandlung zu bagatellisieren, erscheint mir falsch. Leider wurden durch Berichte in der

Laienpresse und durch manche ärztliche Äußerungen viele Patienten meiner Praxis sehr verunsichert. Es bedurfte oft langer Gespräche, damit diese in ihrer Zuckerkontrolle nicht nachlässig wurden.

Ärzte nur noch „Disease-Manager“?

Zum Schluss ein Wort zur heutigen Situation der Medizin. Die Bedeutung der ärztlich-klinischen Beobachtung am individuellen Patienten und Analysen wie z. B. durch G. Constan wurden durch statistische Analysen von z. T. in die Zehntausende gehenden Patientengruppen abgelöst, die oft durch Ein- und Ausschlusskriterien selektiert werden und somit nicht unseren ärztlichen Alltag widerspiegeln. Das statistische Durchschnittsergebnis wird von vielen

Die Studien 2008

Erklärung der Akronyme und Literaturstellen

- **ACCORD** (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes): NEJM 2008;358:2545–2559
- **ADVANCE** (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation): NEJM 2008;358:2560–2572
- **VADT** (Veterans Affairs Diabetes Trial): NEJM (online 17. Dez. 2008) 2009;360:129–139
- **UKPDS 10-Year Follow-up (United Kingdom Prospective Diabetes Study):** NEJM 2008;359:1577–1589

als gleichsam sakrosankt angesehen, die evidenzbasierte Medizin (EBM) mit ihren Cochrane- und Metaanalysen als „Heiliger Gral“. Es hat fast den Anschein, als ob der Arzt durch den Statistiker ersetzt werden soll. Vielfach bezeichnet man – auch offiziell – Ärzte schon als „Disease-Manager“.

Zunehmend regt sich aber Kritik und Widerstand gegen diese einseitigen Entwicklungen. So spricht z. B. van Zehn in einem Editorial (Int J Evid Based Health Care 2006;4:161) von der Gefahr, dass aus D. Sackett’s „evidence-based medicine“ eine „evidence-biased medicine“ wird. Holmes schreibt im gleichen Heft auf S. 180–186, dass das „evidence-based movement in health sciences a good example of microfascism in the contemporary scientific arena“ sei (vgl. auch Schatz, Diab Stoffw Herz 2007;16:115–116).

Um nicht falsch verstanden zu werden: Jeder Arzt muss selbstverständlich die entsprechenden Studien kennen. Er hat dann aber die Therapieentscheidungen, basierend auf diesen Studien, gemeinsam mit seinem Patienten stets individuell zu treffen.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Helmut Schatz, Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ruhr-Universität Bochum, E-Mail: helmut.schatz@ruhr-uni-bochum.de

Tabelle 2			
UKPDS-Daten 10 Jahre nach Studienende*			
Endpunkte		1997	2007
Diabetesassoziierte Endpunkte	RRR: P:	12% 0,029	9% 0,040
Mikrovaskuläre Erkrankungen	RRR: P:	25% 0,0099	24% 0,001
Myokardinfarkt	RRR: P:	16% 0,052	15% 0,014
Gesamtmortalität	RRR: P:	6% 0,44	13% 0,007

RRR = relative Risikoreduktion; P = Log Rank; *Nach einem mittleren Follow-up von 8,5 Jahren nach Studienende

◀ Nach etwa einem Jahrzehnt wird der Nutzen einer früheren guten Blutzuckereinstellung auch für den Myokardinfarkt und die Gesamtsterblichkeit signifikant. Die schon bei Studienende signifikant positiven günstigen Ergebnisse blieben erhalten, obwohl die Einstellungsqualität (HbA_{1c}) schon bald nach Studienende zwischen den beiden Gruppen nicht mehr unterschiedlich war: „Vermächtniseffekt“ („legacy effect“) der früheren guten Glukosekontrolle.