DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 42, S. 94; Ausgabe 12 / 2008

Günstige Effekte der Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ 2 stellen sich erst spät ein: die UKPDS-Folgestudien

Im April und August dieses Jahres haben wir über zwei Studien zur intensiven Blutzuckersenkung bei Typ-2-Diabetikern berichtet (1, 2). In der ACCORD-Studie mit dem Ziel der HbA1c-Senkung 6% (Laufzeit 3,6 Jahre) kam es im Vergleich mit einer weniger intensiv behandelten Gruppe zu mehr Todesfällen, aber zu weniger Herzinfarkten auf Kosten häufigerer Hypoglykämien. In der ADVANCE-Studie (Laufzeit 5 Jahre) mit dem Ziel einer HbA1c-Senkung 6,5% waren kardiovaskuläre Todesfälle etwas seltener als in einer weniger intensiv behandelten Vergleichsgruppe bei niedrigem Hypoglykämie-Risiko. Einzelne kardiovaskuläre Endpunkte wie Herzinfarkt oder Schlaganfall wurden durch die strengere Blutzuckersenkung in diesen Zeiträumen nur geringfügig oder gar nicht reduziert. Obwohl eine Interventionsstudie von fünf Jahren Dauer - wie bei ADVANCE - schon beachtlich ist, lehren uns zwei Publikationen der britischen UKPDS, dass sich eine gute Diabeteseinstellung über mehrere Jahre hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen womöglich erst viele Jahre später „auszahlt" (3, 4).

Wer ältere AMB-Hefte aufgehoben hat, der werfe einen Blick in eine kleine Mitteilung (5) und einen Hauptartikel (6) vom Oktober und November 1998. Die UKPDS-Studie 33 (Sulfonylharnstoffe oder Insulin versus Diät) über zehn Jahre mit durchschnittlichen HbA1c-Werten von 7% versus 7,9% ergab eine signifikante Senkung der mikrovaskulären, jedoch nicht der makrovaskulären Diabetesfolgen (6, 7).

UKPDS 34 bei adipösen Diabetikern (Metformin versus Diät) über zehn Jahre mit HbA1c-Werten von 7,4% versus 8% ergab eine signifikante Risikosenkung für kardiovaskuläre und alle Todesfälle und für Schlaganfall (6, 8). Diese wichtige Studie führte zu einer Renaissance von Metformin in der Diabetestherapie.

UKPDS 38 bei hypertensiven Diabetikern ergab infolge einer Blutdrucksenkung auf im Mittel 144/82 mm Hg über 8,4 Jahre im Vergleich mit einer weniger intensiv behandelten Vergleichsgruppe (RR im Mittel 154/87 mm Hg) eine signifikante Senkung Diabetes-bedingter Todesfälle, Schlaganfälle und mikrovaskulärer Komplikationen (5, 9).

Die UKPDS-Gruppe beendete die Interventionen nach den oben angegebenen Zeiten, beobachtete die Patienten jedoch noch fünf Jahre lang weiter in Form jährlicher Untersuchungen von HbA1c, Blutdruck etc., ohne eine bestimmte Therapie vorzuschreiben. Patienten und behandelnde Ärzte wurden jedoch aufgefordert, Hyperglykämie und Hypertonie so gut wie möglich zu behandeln. In den darauf folgenden fünf Jahren bis 2007 wurden die Patienten nur noch gebeten, Fragebögen bezüglich

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Diabetestherapie und ggf. eingetretener Komplikationen und Prozeduren (z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronarinterventionen, Fußamputationen, Laserkoagulationen der Netzhaut) auszufüllen. Die Angaben wurden durch Kontaktaufnahme mit Hausärzten und Krankenhäusern überprüft und Todesfälle wurden über Angehörige oder Sterberegister ermittelt.

Für die zehn Jahre nach Ende der Interventionen ergaben sich folgende Befunde: Bei den Patienten der Studien 33 und 34 gingen innerhalb eines Jahres nach Interventionsende die Unterschiede im mittleren HbA1c verloren. In den nächsten vier Jahren zeigte das HbA1c interessanterweise in beiden Gruppen eine fallende Tendenz. In der ehemaligen Sulfonylharnstoff/Insulin-Gruppe fanden sich jetzt – anders als am Ende der Intervention – um 9% günstigere Ergebnisse hinsichtlich „aller diabetischen Endpunkte", 15% weniger Herzinfarkte und 13% weniger Todesfälle im Vergleich mit der ehemaligen Kontroll-Gruppe. In der ehemaligen Metformin-Gruppe persistierte ein 21%iger Vorteil hinsichtlich „aller diabetischen Endpunkte". Herzinfarkte waren um 33% und Todesfälle um 27% seltener als in der ehemaligen Vergleichsgruppe. Mikrovaskuläre Endpunkte waren aber nicht signifikant verschieden zwischen Post-Metformin bzw. Kontrollen (3).

In der UKPDS 38 (Blutdruckstudie) waren die systolischen Blutdruckwerte während der fünfjährigen Nachbeobachtung in der ehemals intensiver behandelten Gruppe nur noch gering (nicht signifikant) niedriger, verglichen mit der weniger intensiv behandelten. Die diastolischen Werte unterschieden sich gar nicht. Am Ende der ersten fünf Jahre waren „alle diabetischen Endpunkte" in der ehemals intensiver behandelten Gruppe noch geringfügig seltener als bei den Kontrollen. Nach zehn Jahren hatten sich die Unterschiede aber ganz verloren (4).

Die Autoren und die Verfasser zweier Kommentare (10, 11) interpretieren diese wichtigen Befunde im Sinne eines „Legacy"-Effekts. Legacy heißt Vermächtnis oder Erblass: die zehnjährige bessere Blutzuckersenkung hat sich in der UKPDS 33 am Ende der Intervention noch nicht oder nur gering, wohl aber in den zehn Jahren danach, als verminderte Inzidenz arteriosklerotischer Komplikationen ausgezahlt und dies, obwohl der Surrogatparameter HbA1c in den letzten neun Jahren nicht niedriger war als in der Vergleichsgruppe. In UKPDS 34 (Metformin) blieb der schon während der Intervention zu beobachtende günstige Effekt hinsichtlich Komplikationen erhalten und wurde zum Teil noch deutlicher. Im Gegensatz dazu muss die intensive Blutdrucksenkung ständig beibehalten werden, um Schlaganfälle und Herzinfarkte etc. auf niedrigerem Niveau zu halten (also kein „Legacy"-Effekt).

Eine wichtige Beobachtung im Vergleich mit den aktiven zehnjährigen Interventionsphasen in UKPDS ist eine *fallende* Tendenz der HbA1c-Werte während der Nachbeobachtung in allen Gruppen (vermutlich durch wirksamere Therapie), während das HbA1c in den ersten zehn Jahren in allen Gruppen eine *steigende* Tendenz hatte.

Die Informationen, die diese Studien liefern, haben große praktische Bedeutung: Eine gute Blutzuckersenkung für einen möglichst langen Zeitraum – wenn sie ohne erhebliche Gefährdung der Patienten durch Hypoglykämien und Medikamenten-Toxizität geschieht – zahlt sich am Ende auch hinsichtlich der arteriosklerotischen Komplikationen und Todesfälle aus. Um das gleiche Ziel zu erreichen, muss demgegenüber eine möglichst gute Blutdruckeinstellung immer beibehalten werden. Den Mitgliedern und Autoren der UKPDS-Initiative ist für ihre Geduld und ihr Bemühen um

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Nachhaltigkeit zu danken.

Fazit: In den UKPD-Studien führte eine zehnjährige Intervention mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin noch nicht zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle. Erst in den zehn Jahren danach stellte sich – trotz Beendigung der Intervention – dieser angestrebte Effekt ein. Hingegen blieb die schon kurzfristig erkennbare Reduktion solcher Komplikationen durch eine intensivere Senkung der Hypertonie in der Nachbeobachtungszeit nicht erhalten. Die Hypertonie muss also bei diesen diabetischen Patienten dauerhaft gut behandelt werden, um arteriosklerotische Komplikationen zu reduzieren.

Literatur

1. AMB 2008, **42**, 27. Link zur Quelle
2. AMB 2008, **42**, 59. Link zur Quelle
3. Holman, R.R., et al. (UKPDS 80 = **UK P**rospective **D**iabetes **S**tudy 80): N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 1577. Link zur Quelle
4. Holman, R.R., et al. (UKPDS 81 = **UK P**rospective **D**iabetes **S**tudy 81): N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 1565. Link zur Quelle
5. AMB 1998, **32**, 76a. Link zur Quelle
6. AMB 1998, **32**, 81. Link zur Quelle
7. UKPDS 33 (**UK P**rospective **D**iabetes **S**tudy 33): Lancet 1998, **352**, 837. Link zur Quelle
8. UKPDS 34 (**UK P**rospective **D**iabetes **S**tudy 34): Lancet 1998, **352**, 854. Link zur Quelle
9. UKPDS 38 (**UK P**rospective **D**iabetes **S**tudy 38): BMJ 1998, **317**, 703. Link zur Quelle
10. Chalmers, J., und Cooper, M.E.: Engl. J. Med. 2008, **359**, 1618. Link zur Quelle
11. Home, P.: BMJ 2008, **337**, a2105. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.