

Leserbrief: Nochmals: Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Auf den Offenen Brief von Prof. Dr. Dr. h.c. Berger, Düsseldorf (s.[AMB 1997, 31, 72b](#)) hat jetzt das BfArM folgendermaßen geantwortet (gekürzt):

Die Hypothese über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit im Zusammenhang mit einer Sulfonylharnstoffbehandlung von Patienten mit NIDDM geht wesentlich auf die bereits Anfang der 70er Jahre veröffentlichte **University Group Diabetes Program (UGDP) Study** zurück, deren Randomisierung und statistische Analyse jedoch kritisiert wurden; die Ergebnisse werden daher weitgehend als nicht gesichert betrachtet (1).

Die 1997 publizierte DIGAMI-Studie (**D**iabetes Mellitus, **I**nsulin **G**lucose Infusion in **A**cute **M**ycardial **I**nfarction Study; 2) untersuchte die Langzeitmortalität von Patienten mit akutem Herzinfarkt und diabetischer Stoffwechsellage. Diese Studie aktualisiert Ergebnisse aus einer Veröffentlichung von Zwischenergebnissen der DIGAMI-Studie aus dem Jahre 1995, und den weiteren Ausführungen liegt nur die neuere Publikation zugrunde.

306 Patienten erhielten initial eine Insulin-Glukose-Therapie, nachfolgend weiter Insulin und wurden mit 314 Patienten unter "Standardtherapie" (Diät, Sulfonylharnstoffe, falls erforderlich auch Insulin) verglichen.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,4 Jahren waren 102 Todesfälle in der Insulin-Gruppe (33%) und 138 Todesfälle in der Kontroll-Gruppe (44%) aufgetreten. Das entspricht einem Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich der Mortalität von absolut 11% am Ende der Studienlaufzeit. Der entsprechende Wert für das erste Jahr der Beobachtung betrug 7%. Es ergibt sich rechnerisch am Ende der Beobachtungszeit eine relative Reduktion der Mortalität von 28% in der Insulin-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe. Lediglich nach einer Subgruppen-Analyse konnte bei Patienten, die vor dem Auftreten des Myokardinfarktes kein Insulin benötigt hatten und – gemäß vorgegebener Definition – sowieso ein niedriges kardiovaskuläres Risiko aufwiesen, ein größerer Unterschied in der Anzahl der Todesfälle bzw. in der absoluten Reduktion der Mortalität (15%) am Ende der Beobachtungszeit festgestellt werden.

Die Aussagekraft der DIGAMI-Studie ist bezüglich des von Ihnen aufgeworfenen Problems dadurch eingeschränkt, daß

- die Kontroll-Gruppe nicht gut beschrieben und offenbar hinsichtlich der antidiabetischen Therapie heterogen war; Patienten dieser Gruppe erhielten z.T. auch Insulin;

- die Standardbehandlung (sowohl für die Insulin- wie für die Kontrollgruppe) bei Krankenhauseinweisung wegen eines Herzinfarktes nicht beschrieben ist;
- in die Studie auch Patienten aufgenommen werden konnten, die zuvor keinen Diabetes hatten, aber akut eine diabetische Stoffwechsellage aufwiesen;
- die Ergebnisse genau genommen nur für Patienten bei und nach akutem Herzinfarkt zutreffen;
- der Endpunkt “long term all cause mortality” war.

Auch diese Studie ist also zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Gesamtkollektiv von Patienten mit NIDDM und koronarer Herzkrankheit und damit zur Stützung Ihrer Risikoannahme allein nicht hinreichend geeignet.

Zur Zeit werden in der UK Prospective Study (UKPDS) Vor- und Nachteile verschiedener Therapiemöglichkeiten für Patienten mit NIDDM auch hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht (1, 3, 4).

In die Diskussion sind auch die experimentellen Arbeiten zu den Sulfonylharnstoffwirkungen einzubeziehen. Die Arbeit von Cleveland, J.C., et al. (5) beschreibt eine Assoziation zwischen Langzeiteinfluß von Sulfonylharnstoffen und der Verhinderung der ischämischen Präkonditionierung von isoliertem humanem Myokardgewebe.

Wir erachten es gegenwärtig für sinnvoll, die Ergebnisse der UKPDS abzuwarten, die für das nächste Jahr angekündigt sind. Beim jetzigen, wenig gefestigten Kenntnisstand zu dem diskutierten Sachverhalt halten wir regulatorische Entscheidungen zu den oralen Antidiabetika, vor allem zu den Sulfonylharnstoffen, für nicht ausreichend begründet.

Literatur

1. Krentz, A.J., et al.: Drug Safety [1994, 11, 223](#).
2. Malmberg, K.: Brit. Med. J. [1997, 314, 1512](#).
3. Webster; M.W.I., und Scott, R.S.: Lancet [1997,350 Suppl. I, S1 23](#).
4. Turner, R.C., und Holman, R.R.: Ann. Med. [1996, 28, 439](#).
5. Cleveland, J.C., et al.: Circulation [1997, 96, 29](#).