

## Verbesserung der Prognose durch multifaktorielle Interventionen bei Typ-2-Diabetikern

Typ-2-Diabetiker haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Es bereitet manchmal große Schwierigkeiten, diese Patienten zufriedenstellend mit Stoffwechsel und Blutdruck einzustellen. Eine Langzeitstudie aus Dänemark zeigt nun sehr eindrucksvoll, daß sich intensive Bemühungen lohnen (1).

In diese sog. STENO-2-Studie wurden Typ-2-Diabetiker mit einer persistierenden Mikroalbuminurie eingeschlossen. Insgesamt wurden 160 Patienten (mittleres Alter 55 Jahre) in 2 Gruppen zu je 80 randomisiert. Gruppe 1 wurde konventionell vom Hausarzt nach den Richtlinien der dänischen Medizinischen Fachgesellschaft behandelt und Gruppe 2 intensiv multifaktoriell durch ein multidisziplinäres Team (Ärzte, Schwestern, Diätassistenten) im STENO-Diabetes-Zentrum in Kopenhagen. Dieses Zentrum hat sehr strenge Therapieziele, die durch Verhaltensmodifikation und Polypharmakotherapie erreicht werden sollen. Die derzeitigen Vorgaben sind: Blutdruck systolisch 130 mmHg und diastolisch 80 mmHg; HbA<sub>1C</sub> 6,5%; Gesamtcholesterin 175 mg/dl; Triglyzeride 150 mg/dl; immer ACE-Hemmer- und ASS-Gabe. Weitere Ziele sind ein Fettanteil in der Nahrung unter 30%, die tägliche Einnahme von Vitamintabletten, 3-5mal in der Woche moderates körperliches Training und die Teilnahme an Nichtraucherkursen bei Rauchern (vgl. auch 2).

Die Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1C</sub>) folgt einem Stufenschema mit 3-monatlicher Therapieeskalation, wenn die Therapieziele nicht erreicht werden: Nach Diät folgt ein orales Antidiabetikum (Metformin bei Übergewichtigen oder Sulfonylharnstoff bei Normalgewichtigen). In der nächsten Stufe wird Metformin mit Sulfonylharnstoff kombiniert. In der darauf folgenden Stufe wird NPH-Insulin einmalig vor dem Schlafengehen zugegeben, wobei die Übergewichtigen dann den Sulfonylharnstoff und die Normalgewichtigen das Metformin absetzen. Wenn die tägliche Insulindosis schließlich 80 IU überschreitet oder wenn der HbA<sub>1C</sub>-Wert nicht abfällt, wird das Insulin intensiviert verabreicht (NPH-Insulin und Normalinsulin mehrfach täglich). Auch die Blutdruck- und Cholesterineinstellung folgt am STENO-Zentrum einem festen Schema mit Dosis- und Substanzeskalationen.

**Ergebnisse:** Beide Gruppen wurden 8 Jahre lang behandelt und verfolgt. Die primären Endpunkte waren makrovaskuläre Komplikationen (Häufigkeit von Myokardinfarkt, Bypass-OP, Koronarangioplastien, Schlaganfällen und gefäßchirurgischen Eingriffen). Sekundäre Endpunkte waren mikrovaskuläre Komplikationen (diabetische Nephro- und Retinopathie sowie periphere Neuropathie).

Die intensiviert behandelten Patienten nahmen am Ende der Studie mehr Medikamente ein als die konventionell behandelten. Interessanterweise unterschieden sich die beiden Gruppen nicht

signifikant in der Intensität der Blutzuckerbehandlung, sondern vorrangig in der Gabe von ACE-Hemmern, AT-II-Rezeptor-Blockern, Cholesterinsynthese-Hemmern und ASS zu Gunsten der intensivierten Gruppe. Darüber hinaus entwickelte sich ein signifikanter Unterschied in der Zusammensetzung der Nahrung, mit weniger Fett und größerem Kohlenhydratanteil bei den intensiviert Behandelten.

Als Folge dieser Unterschiede war der Blutdruck in Gruppe 2 signifikant niedriger (- 14 mmHg vs. - 3 mmHg), der HbA<sub>1C</sub>-Wert günstiger (- 0,5% vs. + 0,2%), der Cholesterinwert geringer (- 50 mg/dl vs. - 3 mg/dl) und auch die Albuminausscheidung im Urin. Nicht unterschiedlich entwickelten sich die prognostisch als bedeutsam eingeschätzten Faktoren Body Mass Index, tägliches Aktivitätsniveau und Raucherstatus.

Der primäre Endpunkt wurde 118 mal erreicht: 85 mal (bei 35 Patienten) in Gruppe 1 und 33 mal (bei 19 Patienten) in Gruppe 2. Während Todesfälle gleich häufig waren (je 7) traten in der intensivierten Gruppe deutlich seltener Myokardinfarkte, Schlaganfälle und periphere vaskuläre Komplikationen auf. Insgesamt wurde durch die intensive Therapie in 8 Jahren etwa eine Halbierung des Risikos erzielt (Hazard Ratio: 0,47; p = 0,008), auch nach multivariater Analyse. Eine ähnliche Risikohalbierung wurde für die mikrovaskulären Komplikationen berechnet (Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie).

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nehmen in den Kaplan-Meier-Kurven über die Zeit kontinuierlich zu, so daß über einen längeren Behandlungszeitraum noch größere Effekte zu erwarten sind.

**Fazit:** Die STENO-2-Studie belegt, daß intensives therapeutisches Bemühen mit sehr strengen Zielvorgaben (besonders Blutdruck und Blutfette), verbunden mit einer Polypharmakotherapie und mit einem konstanten Einwirken auf den Lebensstil, die Prognose bei Typ-2-Diabetikern sehr positiv beeinflusst. Die Therapie, die hier angewandt wurde, entspricht am ehesten der Leitlinie des Koordinierungsausschusses (2, 3). Orale Antidiabetika der zweiten und dritten Generation wurden jedenfalls nicht eingesetzt. Diese Studie ist ein gewichtiges Argument für die geplanten Disease Management Programme, weil die Patienten in einem Zentrum behandelt wurden. Die Leistungen könnten aber auch von jedem Allgemeinarzt und Internisten erbracht werden. Wenn sie für Beratungen besser honoriert würden, könnten sie sich jeder Qualitätskontrolle stellen.

## Literatur

1. Gaede, P., et al.: N. Engl. J. Med. [2003, 348, 383](#).
2. [AMB 2002, 36, 73](#).
3. [AMB 2002, 36, 95](#).