

DIABETES MELLITUS TYP II

Ist Hyperglykämie oder Hypoglykämie risikoreicher?

Immer mehr Studien zeigen, dass die aggressive Senkung der Blutglucose mindestens ebenso problematisch ist wie die Hyperglykämie. Einblick in die Diskussionen auf der Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Leipzig.

Kann man mäßig erhöhte Glucosespiegel tolerieren, oder haben Typ-II-Diabetiker einen konkreten gesundheitlichen Vorteil, wenn sie intensiv medikamentös behandelt werden? Über viele Jahre galt es als Credo der Diabetologie, dass ein Patient umso besser eingestellt und vor Folgeschäden geschützt ist, je niedriger sein HbA_{1c}-Wert liegt. In fast allen Diabetes-Leitlinien wird deshalb ein HbA_{1c}-Wert von weniger als 6,5 Prozent als Therapieziel angestrebt.

Die von den US-Gesundheitsbehörden organisierte ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) trieb dieses Prinzip auf die Spitze: Der Blutzucker der im Schnitt 62 Jahre alten Diabetiker sollte aggressiv auf das Niveau von Gesunden (mit HbA_{1c} unter sechs Prozent) gesenkt werden. Bei der anderen Hälfte der mehr als 10 000 Teilnehmer war ein HbA_{1c}-Wert von sieben bis 7,9 Prozent erlaubt. Eine Zwischenauswertung nach einer Laufzeit von 3,5 (von 5,6 geplanten) Jahren ergab ein überraschendes Ergebnis (NEJM 2008; 358: 2560–72). Entgegen den Erwartungen waren in der Gruppe der intensivtherapierten Patienten (mittlerer HbA_{1c}: 6,4 Prozent) 22 Prozent mehr Todesfälle aufgetreten (DÄ, Heft 25/2008), sodass die Studie abgebrochen wurde.

Seither führen die Diabetologen eine kontroverse Diskussion, welche auch die Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) in Leipzig dominierte. Relative Einnigkeit besteht noch bei der Frage,

woran die ACCORD-Teilnehmer gestorben sind. Die meisten wurden laut Studienprotokoll „dead in bed“ gefunden. „Möglicherweise waren hierfür Hypoglykämien verantwortlich“, vermutet Prof. Dr. med. Thomas Haak, Präsident der DDG und Chefarzt des Diabetes-Zentrums Bad Mergentheim. Eine Ausgangsthese, die auch Prof. Dr. med. Michael Stumvoll, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Universitätsklinikum Leipzig, teilt. „Die ACCORD-Studie hat uns den Erkenntniszuwachs gebracht, dass das Absenken des Glucosespiegels um jeden Preis Wahnsinn ist.“

Folgeschaden Demenz

Eine zu Jahresbeginn publizierte kleinere Studie mit 1 791 Angestellten der US-Militärs (Veterans Affairs Diabetes Trial) bestätigte den Verdacht. Hier waren alle Teilnehmer angewiesen worden, ihren Blutzucker mindestens zweimal täglich zu messen, einmal pro Woche sogar um drei Uhr nachts. Abermals zeigte sich kein Nutzen der Intensivtherapie. Statistisch hochsignifikant war hingegen der Unterschied bei den Fällen von schwerer Hypoglykämie mit einem Anteil von 8,5 gegenüber 3,1 Prozent in der Kontrollgruppe (NEJM 2009; 360: 129–39).

Als Hypoglykämie gilt jeder Glucosespiegel unter einem Wert von 2,2 mmol/l (40 mg/dl). Die schwere Hypoglykämie ist mit großem Abstand der häufigste Notfall unter den diabetischen Akutkomplikationen. Besonders gefährdet sind langjährige Diabetiker mit gestörter Nie-

renfunktion. Doch auch wenn es gelingt, die Unterzuckerung zu beheben, bleiben Folgeschäden. Offenbar toleriert das Gehirn einen Mangel an Glucose besonders schlecht. Eine Mitte April publizierte Kohortenstudie mit mehr als 16 000 Patienten ergab (JAMA 2009; 301[15]: 1565–72), dass bei Typ-II-Diabetikern, die einmal wegen Hypoglykämie in die Klinik eingeliefert werden mussten, ein um 26 Prozent erhöhtes Demenzrisiko besteht. Bei zwei Einweisungen steigt das Risiko auf 80 Prozent; drei oder mehr schwere hypoglykämische Episoden bedeuten annähernd eine Verdoppelung des Risikos.

Bereits im Oktober 2008 hatte die DDG mit einer Anpassung der Leitlinie reagiert. Während die Therapie bei jüngeren Patienten und im Frühstadium des Diabetes weitgehend gleichbleibt, sollen ältere Diabetiker mit Begleitkrankheiten und schlechter Basiseinstellung fortan nicht mehr drastisch unter einen HbA_{1c}-Wert von 6,5 Prozent gesenkt werden. „Hier nehmen wir auch einen Wert unter sieben Prozent in Kauf“, erklärt Haak. Manche Diabetologen sehen auch bei noch höherem Blutzucker keinen akuten Handlungsbedarf. „Wenn ein 70-jähriger Patient, der seit 15 Jahren Diabetiker ist, mit einem Wert von 7,2 Prozent ein gutes Leben führt, dann lasse ich den in Ruhe“, sagt Stumvoll.

Der Nestor der deutschen Diabetologie, Prof. Dr. med. Hellmut Mehner (München), toleriert sogar einen HbA_{1c}-Wert von acht Prozent, „um einen gewissen Schutz gegen

die offenbar so verderblichen Hypoglykämien zu bieten.“ Und Prof. Dr. med. Thomas Pieber (Universität Graz, Österreich) will diesen Grenzwert für langjährige Diabetiker, die trotz schlechter Glucoseeinstellung beschwerdefrei leben, sogar in den Leitlinien festhalten: „Dort muss stehen, dass es keine wissenschaftliche Basis dafür gibt, dass die antidiabetische Therapie unter einen HbA_{1c}-Wert von acht Prozent den Patienten nützt.“

DDG-Präsident Haak beobachtet die Vorstöße der Kollegen mit Skepsis: „HbA_{1c}-Einstellungen über sieben Prozent müssten in ihrer Sicherheit erst mit Studien belegt werden.“

Prof. Dr. med. Peter Sawicki, Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln, spielt diesen Ball zurück und fordert eine Umkehr der Beweislast: „Seit nunmehr 40 Jahren zeigt Studie um Studie, dass die medikamentöse Diabetes-therapie keinen positiven Langzeiteffekt hat.“ Irgendwann müsse man diese Daten doch zur Kenntnis nehmen, kritisiert Sawicki. Die meisten Diabetes-Fachgesellschaften seien abhängig von der pharmazeutischen Industrie; diese profitiere von niedrigeren Zielwerten, weil dann mehr Medikamente in höheren Dosierungen verordnet würden.

DDG-Präsident Haak begegnete derartigen Vorwürfen mit der Festlegung eines Verhaltenskodex, der in Leipzig in die Statuten der Gesellschaft aufgenommen wurde, „weil wir es leid sind, immer in die Schmutzlecke gedrängt zu werden, dass wir alle von der Pharmaindustrie bestochen sind“. Haak zufolge sichert der Kodex nun, „dass Gelder, die von der Pharmaindustrie kommen, – leistungsbezogen und transparent gezahlt werden und damit etwas Vernünftiges gemacht wird“.

Sawicki würdigt das als einen prinzipiell positiven Schritt in die richtige Richtung. Das IQWiG wiederum gilt unter Diabetologen als Kettenhund der Politik, der unter dem Vorwand der evidenzbasierten Medizin die modernsten, zugleich aber auch teuersten Therapiekonzepte zunichtemacht. Tatsächlich

sind in diesem Jahr bereits zwei IQWiG-Gutachten erschienen, in denen hoffnungsvolle neue Substanzklassen, die das Risiko einer Hypoglykämie reduzieren sollen, abqualifiziert wurden.

Als Erstes traf es die Glitazone, sogenannte Insulinsensitizer, welche die Sensibilität der Körperzellen für natürliches und gespritztes Insulin erhöhen. In der Monotherapie dürfen sie derzeit nur eingesetzt werden, wenn die Patienten Metformin oder Sulfonylharnstoff, die beiden Klassiker der Diabetestherapie, nicht vertragen. Im IQWiG-Gutachten, das im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) den Zusatznutzen gegenüber den Mitteln der ersten Wahl untersuchte, heißt es nun, dass Glitazone sowohl Vorteile (geringes Hypoglykämierisiko) als auch Nachteile (Ge-

wichtszunahme, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko) haben. Im März setzte das IQWiG mit einem skeptischen Abschlussbericht zum Nutzen der lang wirksamen Insulinanaloge mit den derzeit zugelassenen Wirkstoffen Glargin und Detemir nach. Das IQWiG kam nach Prüfung der Studien zum Schluss, dass es für einen Vorteil dieser gentechnisch hergestellten Präparate bislang keine sicheren Belege gebe, auch wenn das Kölner Institut „Hinweise auf seltenere Hypoglykämien“ zugestand.

Mit rund 30 Milliarden Euro ist der Diabetes mellitus längst zu einem der größten Ausgabenposten im Gesundheitssystem geworden. Und weitere kostenintensive „Hightech“-Wirkstoffe stehen kurz vor der Zulassung.

Bert Ehgartner

RECORD-STUDIE ZU ROSIGLITAZON

Auf der Jahrestagung der American Diabetes Association hat Glaxosmithkline die Ergebnisse der RECORD*-Studie vorgestellt, welche die kardiovaskuläre Sicherheit des Insulinsensitizers Rosiglitazon belegen soll. Die parallel im „Lancet“ (2009; doi: 10.1016/S0140-6736 [09]60953-3) publizierten Ergebnisse vermögen jedoch nicht alle Diabetologen zu überzeugen. An der Studie nahmen 4 447 Typ-II-Diabetiker teil, bei denen der mittlere HbA_{1c}-Wert trotz einer Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei 7,9 Prozent lag. Daraufhin wurde das Behandlungsregime entweder mit Rosiglitazon (n = 2 220) oder mit der Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoff (n = 2 227) intensiviert.

Erwartungsgemäß war Rosiglitazon während der fünfeinhalbjährigen Studiendauer effektiver. Allerdings kam es zu einem deutlichen Anstieg des Körpergewichts. Außerdem konnte der LDL-Cholesterinwert im Rosiglitazon-Arm weniger stark gesenkt werden, obwohl die Patienten häufiger als in der Kontrollgruppe mit Statinen behandelt wurden. Beide Faktoren werden als mögliche Ursachen für die „paradoxe“ Erhöhung des Herzinfarkt-

risikos diskutiert, zu der es unter Rosiglitazon trotz besserer Blutzuckerwerte kommen kann.

In der RECORD-Studie war der Anteil der Patienten, die aufgrund von Herzkreislauf-Komplikationen hospitalisiert wurden oder verstarben, in beiden Armen gleich: 321 Personen der Rosiglitazon-Gruppe versus 323 Personen der Kontrollgruppe (jeweils 14,5 Prozent). Aus Sicht von Studienleiter Philip Home von der Universität Newcastle upon Tyne belegt dies die kardiovaskuläre Sicherheit des Medikaments.

Die Editorialisten Ravi Retnakaran und Bernard Zinman (Toronto, Kanada), kommen zu einer anderen Einschätzung (Lancet 2009; doi: 10.1016/S0140-6736[09] 61029-1): Sie weisen darauf hin, dass im sekundären Endpunkt Herzinfarkt unter Rosiglitazon durchaus ein, wenn auch nicht signifikanter, Anstieg (Hazard-Ratio 1,14; 95-Prozent-Konfidenzintervall 0,80–1,53) erkennbar war, der möglicherweise stärker ausgefallen wäre, wenn die Begleitbehandlung mit Statinen in beiden Gruppen gleich gewesen wäre.

rme

*RECORD = Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes