Metaanalyse zum Nutzen intensiver Glukosekontrolle

Kein Mortalitätsvorteil für Menschen mit Typ-2-Diabetes

Fragestellung: Was sagen die verfügbaren Daten über Nutzen und Nebenwirkungen der intensivierten Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetes aus?

Hintergrund: Klinische Studien konnten zeigen, dass eine intensivierte Blutzuckereinstellung beim Typ-2-Diabetes die Rate mikrovaskulärer Komplikationen senkt, der Einfluss auf KHK, Schlaganfall oder PAVK ist jedoch unklar. Daten der UKPD-Studie haben erste Hinweise darauf gegeben, dass eine verbesserte BZ-Einstellung mit einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse assoziiert sein könnte. Neuere randomisierte Studien (ADVANCE, VADT) konnten keinen Einfluss der intensivierten Blutzuckereinstellung auf kardiovaskuläre Ereignisse dokumentieren. Die ACCORD-Studie zeigte sogar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit intensivierter BZ-Einstellung. Wegen des vorzeitigen Studienabbruchs der Intensivtherapiegruppe von ACCORD und der niedriger als erwartet beobachteten Ereignisrate in ADVANCE und VADT ist weiter unklar, wie aggressiv die BZ-Einstellung beim Typ-2-Diabetes sein sollte.

Patienten und Methodik: Die Medline-Datenbank wurde für die Zeit 1950 – 2009 systematisch nach randomisierten Studien mit folgenden Stichworten durchsucht: cardiovascular diseases; coronary disease; stroke; peripheral vascular diseases; hypoglycemic agents; diabetes mellitus, type 2, coronary heart disease, glucose control, glycemic control. Es wurden 341 Arbeiten identifiziert. Für die vorliegende Analyse wurden nur Studien berücksichtigt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Randomisierung,

- Vergleich konventionelle und intensivierte BZ-Einstellung mit vordefinierten Zielwerten,
- kardiovaskuläre Ereignisse als Primärendpunkt,
- Patientenzahl ≥ 500 ,
- Patienten mit Typ 2 Diabetes.

Basierend auf diesen Kriterien wurden Daten der Studien UKPDS (2x), ACCORD, ADVANCE, VDAT analysiert. In einer Metaanalyse wurde der Effekt der intensiven BZ-Kontrolle auf folgende Endpunkte geprüft: kardiovaskuläre Erkrankungen, Mortalität, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und PAVK. Zudem wurden schwere Hypoglykämien erfasst.

Ergebnisse: Fünf Studien mit insgesamt 27 802 Patienten qualifizierten sich für die Metaanalyse. Die angestrebten BZ-Werte waren in ADVANCE, VDAT und ACCORD niedriger als in den länger zurückliegenden Studien (UKPDS). Die intensivierte BZ-Einstellung reduzierte das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen um relative 10% (rel. Risiko [RR], 0,90 [95%-KI, 0,83 – 0,98]), hatte aber weder Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität (RR, 0,97 [KI, 0,76 – 1,24]) noch auf die Gesamtmortalität (RR 0,98 [KI 0,84 – 1,15]). Die aggressive BZ-Einstellung erhöhte die Rate an schweren Hypoglykämien signifikant (RR 2,03 [KI 1,46 – 2,81]). Gleiches zeigte sich für die getrennte Betrachtung der frühen und der neueren Studien.

Schlussfolgerung: Die intensivierte BZ-Einstellung bei Typ-2-Diabetes senkt das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie den nicht tödlichen Herzinfarkt, hatte keinen Einfluss auf die Sterblichkeit und war mit viel mehr schweren Hypoglykämien verbunden als die weniger intensive.

Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151(6): 394–403.

Kommentar: Basierend auf den Daten von UKPDS wurden große Hoffnungen auf einen möglichen Einfluss der aggressiveren BZ-Einstellung auf die Sterblichkeit des Typ-2-Diabetes (T2D) gesetzt. Diesen Erwartungen konnten drei gleichzeitig durchgeführte Studien nicht gerecht werden. Ein Vorteil der strengeren BZ-Einstellung für die Mortalität bei T2D blieb aus, die aggressivere Therapie führte gar zu einer Verdopplung der schweren Hypoglykämien. Selbstverständlich ist die Fachwelt enttäuscht über diese „ne-

gativen“ Studien, jedoch bleibt der Effekt der BZ-Einstellung auf mikrovaskuläre Komplikationen und auch auf die Rate nicht tödlicher Herzinfarkte. Diabetiker werden auch weiterhin Hochrisikopatienten bleiben. Es wird auch in Zukunft neben der BZ-Einstellung ein multifaktorieller Therapieansatz nötig sein mit Modifikation des Lebensstils, Blutdruckeinstellung sowie zielwertorientierten Lipidtherapie, um das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen einzudämmen.

Dr. med. Anselm K. Gitt, Ludwigshafen

Dr. med. Anselm K. Gitt