



HbA1c-Wert: aggressive therapeutische Senkung versus milde

Fragestellung

Ist eine Normalisierung des HbA1c-Wertes, d. h. eine therapeutische Senkung des HbA1c-Wertes auf 6,0–6,5 %, bei Diabetikern Typ II immer sinnvoll und anstrebenswert, auch wenn dazu eine aggressive medikamentöse Therapie notwendig ist?

Antwort

Nein. Diabetiker Typ II, die mit Diät und alleiniger Metformin-Therapie „normale“ (< 6,0 %) oder „niedrige“ (< 7,0 %) HbA1c-Werte erreichen können, sollten dabei bleiben. Insulin-Sekretagoga oder Insulin sollten hingegen Diabetiker nur dann erhalten, wenn sie trotz oben genannter Therapie HbA1c-Werte von > 8,0 % aufweisen, das Ziel-HbA1c soll dann 7,5 % sein. Diabetiker mit Insulin-Sekretagoga oder Insulintherapie und HbA1c-Werten von < 7,0 % haben keine Vorteile bezüglich Schlaganfälle, Erblindungsrate, Häufigkeit des Nierenversagens, Amputationsquote und Lebensqualität, und weisen eine erhöhte Gesamtmortalität auf.

Hintergrund

Durch Glykierung des Bluthämoglobins entsteht die HbA1-Fraktion, bestehend aus den 3 Unterfraktionen a, b und c. Die c-Fraktion beträgt ziemlich konstant 70 % des gesamten HbA1, beide Parameter haben gleiche Aussagekraft. HbA1c markiert als „Blutzuckergedächtnis“ die Blutzuckerstoffwechsellage des Patienten in den letzten 8 Wochen. Ein gesunder Mensch hat einen normalen HbA1c-Wert von 4,0 % bis 6,0 % des Gesamthämoglobins. Falsch hohe oder falsch niedrige Konzentrationen durch blutzuckerunabhängige Störungen der Patienten spielen im klinischen Alltag kaum eine Rolle.

Diabetische Patienten haben proportional zu ihrer durchschnittlichen Blutzuckererhöhung einen erhöhten HbA1c-Wert. Die Erhöhung des HbA1c-Wertes gilt beim Diabetes mellitus als Indikator für die Entstehung mikrovasculärer und makrovasculärer Komplikationen, für Morbidität und Mortalität. Eine Senkung der HbA1c-Werte auf Normalwerte (also < 6,0 %) wurde daher zunächst auch für Diabetiker empfohlen. Bald merkte man aber, dass dies bei Diabetikern: a) auch mit aggressiver medikamentöser Therapie mittels Kombinationen oraler Antidiabetika und / oder Insulin oft nur sehr schwer zu erreichen war; b) diese aggressiven Therapieansätze zu schädlichen, manchmal sogar gefährlichen Hypoglykämien führen, sodass immer mehr Zweifel am Nutzen einer „Normalisierung“ des HbA1c bei Diabetikern aufkam.

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Führt bei Diabetikern Typ II jeglichen Alters (P) die stärkere therapeutische Senkung des HbA1c-Wertes auf fast normale Werte von etwa 6,0–6,5 % (I) im Vergleich zu einer schwächeren thera-

peutischen Senkung des HbA1c-Wertes auf Werte von etwa 7,0–7,5 % (C) zu einer Verbesserung der Lebenserwartung, einer Senkung der diabetesassoziierten Komplikationen und einer Verbesserung der Lebensqualität (O)?

Suchstrategie

Es wurden zunächst die international angesehensten Leitlinien durchsucht. Treffende Aussagen zu unserer Fragestellung fanden sich in deutschen (AWMF Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), britischen (NICE National Institute for Health and Clinical Excellence), schottischen (SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network), US-amerikanischen (NCG National Guideline Clearinghouse), kanadischen (CMA Infobase der Canadian Medical Association), australischen (NHMRC National Health and Medical Research Council Australia) und neuseeländischen (NZGG New Zealand Guidelines Group) Leitlinien. Keine spezifischen Aussagen zu unserer Fragestellung fanden sich in den Leitlinien des italienischen SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida, ISS) und der deutschen NVL (Nationale Versorgungsleitlinien) und DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin).

Um eventuelle zusätzliche neu publizierte Erkenntnisse berücksichtigen zu können, führten wir außerdem eine Medline-Recherche auf Publikationen der letzten 24 Monate mit den Suchbegriffen „Hemoglobin A, Glycosylated [Mesh] AND Diabetes Mellitus [Mesh] AND mortality AND morbidity“ durch und fanden insgesamt 43 Publikationen, davon 4 Reviews.

Ergebnisse

- Nicht wenige Leitlinien empfehlen noch als „generelles“ Therapieziel HbA1c-Werte von „unter 7,0 %“ [1–6]

oder sogar von „unter 6,5 %“ [7]. Diese Leitlinien wurden vor 2009 verfasst, bevor also Publikationen erschienen, in denen eine starke HbA1c-Senkung als problematisch angesehen wurde. Dabei differenzieren diese Leitlinien zum Teil aber schon jene Bedingungen, bei denen ein höherer HbA1c-Wert (bis 8,0 %) als Therapieziel angemessen sein kann: höheres Alter, kognitive Störungen mit verminderter Fähigkeit, Hypoglykämien wahrzunehmen, Multimorbidität, insbes. kardiovaskuläre Miterkrankungen, kürzere Lebenserwartung [4–7].

- Neuere Leitlinien hingegen berücksichtigen bereits die letzten Studienergebnisse (siehe unten) und geben als „generelles“ Therapieziel einen HbA1c-Wert von „unter 8,0 %“ an [8, 9].
- Alle durchgesehenen Leitlinien [1–9] empfehlen eine individuelle Vereinbarung eines HbA1c-Zielwertes mit dem Patienten, die seine individuelle Nutzen-Risiko-Situation, seine Komorbidität und seine psychosoziale Situation berücksichtigen.
- Die ACCORD-Studie [10] musste 2008 vorzeitig abgebrochen werden, weil die Anzahl der Todesfälle beim Versuch, das Hämoglobin A1c auf Werte von gesunden Menschen zu senken, im Vergleich zur Standardtherapie deutlich angestiegen war. Mögliche Gründe waren vermehrte Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Wechselwirkungen der Medikamente bei Mehrfachkombinationen oder unbekannte Wirkungen neu eingesetzter Medikamente.
- Die gleichzeitig stattgefunden große ADVANCE-Studie [11] zeigte für die

Therapiegruppe mit „normalisierten“ (< 6,5 %) HbA1c-Werten im Vergleich zur Standardtherapiegruppe (HbA1c 7,0–7,9 %) zwar einen Vorteil bei der Prävention der diabetischen Nephropathie, aber keinerlei Vorteil bei kardiovaskulären Komplikationen und Gesamtmortalität.

- Rezente Meta-Analysen [12] und Reviews [13–15] zeigen, dass die aggressive HbA1c-Senkung (< 6,5 %) zwar einige mikrovaskuläre Komplikationen aufhalten und die Rate nicht-tödlicher Herzinfarkte im Vergleich zu einer Standardtherapie mit HbA1c-Werten von 7,0–8,0% senken kann, aber keinen positiven Einfluss auf die Zahl der Schlaganfälle, die Erblindungsrate, die Häufigkeit des Nierenversagens, die Amputationsquote, die Lebensqualität und die Gesamtmortalität hat.
- Immer mehr Autoren unterstreichen die Notwendigkeit, aggressive und schnelle Blutzuckersenkungen sowie wenig untersuchte Kombinationen von 4 oder mehr antidiabetischen Substanzgruppen zu meiden, da diese die schweren Hypoglykämien verursachen und die Gesamtsterblichkeit erhöhen [16–18].
- Eine kürzlich im Lancet publizierte große retrospektive Kohortenstudie [19] besagt sogar, dass die 10 % Diabetiker mit dem niedrigsten HbA1c (6,7 %) eine höhere Gesamtsterblichkeit und eine höhere Rate kardiovaskulärer Ereignisse aufweist als die 10 % Diabetiker mit den höchsten HbA1c-Werten (9,9 % und höher).
- Bei letztgenannter Studie [19] war die Gesamtsterblichkeit jener Diabetiker, die auf Insulin-Sekretagoga oder zuge-

führtes Insulin angewiesen waren, bei jenen am geringsten mit einem HbA1c-Wert von 7,5 %. Diese Gruppe von Patienten sollte daher diesen HbA1c-Wert anstreben.

- Alle Diabetiker sollten aber so lange wie möglich mit Diät und alleiniger Metformin-Therapie – d. h. ohne Insulinsekretagoga und ohne zugeführtes Insulin – behandelt werden. Da unter alleiniger Metformin-Therapie keine Hypoglykämien auftreten, kann man und sollte man auch (anders als unter alleiniger oder kombinierter Insulin-Sekretagoga- oder Insulintherapie) damit den niedrigstmöglichen HbA1c-Wert anstreben [20].

Kommentar

Nach den letzten Erkenntnissen sollten Diabetiker einen HbA1c-Wert von ca. 7,5 % anstreben. Nur Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, die nicht zu alt sind und nicht zu Hypoglykämien neigen, können niedrigere HbA1c-Werte anstreben, und dies auch nur, wenn sie das mit alleiniger Metformin-Therapie schaffen, auf jeden Fall aber nicht unter 6,5 %.

Außerdem gibt es bisher allein für Metformin, Glibenclamid und Humaninsulin Endpunktstudien mit Nutzenachweis an Morbidität und Mortalität. Für Gliclazide gibt es einen Nutzensachweis nur in Bezug auf die diabetische Nephropathie. Für die anderen Antidiabetika fehlen genauso die Studien mit Endpunktbestimmungen wie für 3er- oder 4er-Kombinationen von Antidiabetika.

Quellen

1. Rabady S, Rebhandl E, Sönnichsen A. EbM-Guidelines, Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis. Buchform, 4. Auflage 2008, Verlagshaus der Ärzte GmbH
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Management of diabetes. A national clinical guideline. N. 116. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> (abgerufen 11.04.2010)
3. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Management of type 2 diabetes. Best Practice Evidence-based Guideline. December 2003, Review Date: 2006. http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0036/Diabetes_full_text.pdf (abgerufen 11.04.2010)
4. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC, Canberra 2009
5. Canadian Diabetes Association, Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008; 32(suppl 1): S1–S201
6. No authors listed. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. *Diabetes Care*, Vol 33, Suppl 1, January 2010
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf> (abgerufen 11.04.2010)
8. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2009 May. 114 p.
9. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/057-017.pdf> (abgerufen 11.04.2010)
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* (2008) 358: 2545–2559
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* (2008) 358: 2560–2572
12. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 May 23; 373(9677): 1765–72
13. Demssie YN, Soran H, Younis N. Tight glycaemic control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Review. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009 Jan; 70(1): 31–2, 34
14. Cheung NW, Conn JJ, d'Emden MC et al; Australian Diabetes Society. Position statement of the Australian Diabetes Society: individualisation of glycated haemoglobin targets for adults with diabetes mellitus. *Med J Aust*. 2009 Sep 21; 191(6): 339–44
15. Standl E, Müller M, Schnell O. The impact of glucose-lowering therapy on cardiovascular outcomes. Review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun; 23(3): 401–11
16. Aumiller J. Kritische Fragen zur Diabetestherapie und ihren Folgen. HbA1c: Darf es doch mehr als 7 sein? *MMW Fortschr Med*. 2009 Oct 15; 151(42): 14–6
17. Hanefeld M. Blutzucker-Senkung und kardiovaskulärer Vorteil: Was wissen wir heute? *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 Feb; 135(7): 301–7. Epub 2010 Feb 9
18. Mitka M. Aggressive glycaemic control might not be best choice for all diabetic patients. *JAMA*. 2010 Mar 24; 303(12): 1137–8
19. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010 Feb 6; 375(9713): 481–9. Epub 2010 Jan 26
20. Balkau B, Simon D. Survival in people with type 2 diabetes as a function of HbA(1c). *Lancet*. 2010 Feb 6; 375(9713): 438–40. Epub 2010 Jan 26

Mai 2010

Simon Kostner für das EbM-Team