

# Therapiehinweise

## Diabetes mellitus Typ 2

### Intensive Blutzuckerkontrolle ohne Langzeit-Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Die alleinige intensive Blutzuckerkontrolle schützt Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht vor makrovaskulären Komplikationen wie Herzinfarkt und Schlaganfall über das Behandlungsende hinaus. Die 15-Jahres-Ergebnisse der VADT-Studie (Veterans affairs diabetes trials) zeigen keinen positiven Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen sowie die Mortalität der Patienten. Ein Legacy-Effekt konnte nicht nachgewiesen werden.

In der im Jahre 2009 publizierten VADT-Studie wurden die Wirkungen einer intensiven antihyperglykämischen Therapie mit denen der Standardtherapie bei ursprünglich 1791 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verglichen. Die intensive Therapie führte während der Interventionsphase von 5,6 Jahren im Vergleich zur Standardtherapie zu

einem um 1,5 Prozentpunkte niedrigeren  $HbA_{1c}$ -Wert. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis war jedoch nicht signifikant um nur 12% erniedrigt. Auch bei den meisten weiteren Endpunkten wie kardiovaskulärer Mortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [1].

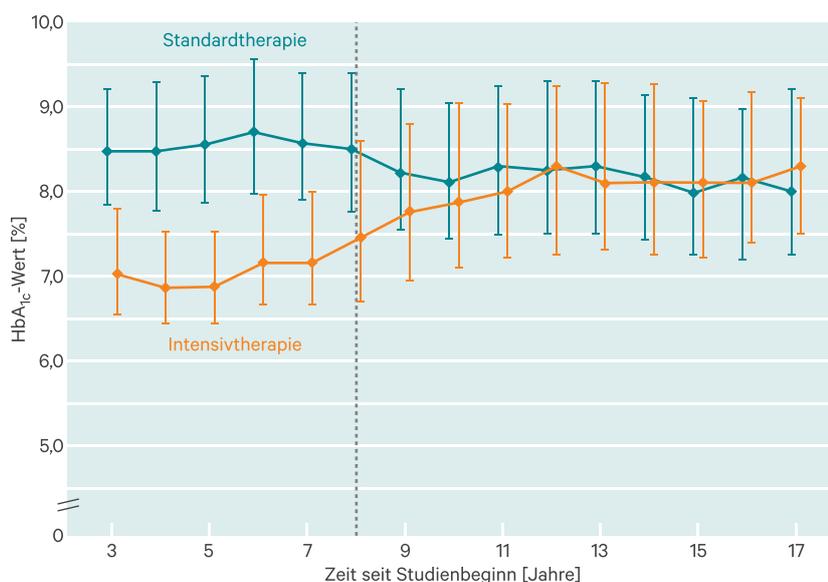


Abb. 1.  $HbA_{1c}$ -Wert unter intensiver Blutzuckerkontrolle und Standardtherapie  
Die gestrichelte Linie kennzeichnet das Ende der Interventionsphase

### Legacy-Effekt

Spätwirkungen einer in Studien geprüften Therapie. Eine über einen befristeten Zeitraum erfolgte Therapie zeigt erst nach Jahren einen positiven Effekt in Form einer Reduktion klinischer Ereignisse.

### Legacy-Effekt als Ursache?

Die Ursache hierfür wurde darin gesehen, dass sich Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Folge einer Arteriosklerose langsam entwickeln und ein Rückgang der kardiovaskulären Ereignisse bzw. Mortalität aufgrund einer intensiven Blutzuckerkontrolle erst Jahre später beobachtet werden kann. Dieses Phänomen wird auch als „Legacy-Effekt“ beschrieben (Kasten). Möglicherweise zeige sich ein kardiovaskulärer Benefit für die Patienten erst nach einer längeren Latenzzeit, so war eine Vermutung. Aus diesem Grund wurde eine VADT-Follow-up-Studie (VADT-F) aufgelegt, in der die verbliebenen 1391 Patienten mittels Fragebögen für bis zu zehn Jahre nachbeobachtet wurden.

### $HbA_{1c}$ -Wert gleicht sich an

Etwa drei Jahre nach Beendigung der intensiven glykämischen Kontrolle hatten sich die  $HbA_{1c}$ -Werte in beiden Gruppen wieder angeglichen und lagen im Median bei etwa 8% (Abb. 1). Dieses Ergebnis verwunderte nicht, da alle Patienten mit Beendigung der Interventionsphase zu ihrer Routinebetreuung zurückgekehrt waren.

### Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht signifikant

Enttäuschend ist jedoch das Ergebnis der 15-Jahres-Analyse: Die Risikoreduktion für den primären Endpunkt – ein Composite aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, ischämischer Gangrän mit Amputation und Tod aufgrund einer Herz-Kreislauf-Erkrankung – beträgt lediglich 9 % und ist nicht signifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,91; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,78–1,06;  $p = 0,23$ ). Von den 703 Patienten unter intensiver Blutzuckerkontrolle hatten 325 (47,3 %) den primären Endpunkt erreicht, in der Vergleichsgruppe waren es 336 von 688 Patienten (51,8 %). Auch in Bezug auf die Mortalität (HR 1,02; 95%-KI 0,88–1,18) sowie die weiteren sekundären Endpunkte, inklusive der Lebensqualität, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu konnte für den Zeitraum, in dem die HbA<sub>1c</sub>-Werte zwischen beiden Gruppen unterschiedlich waren, ein signifikanter Vorteil in der intensiv behandelten Gruppe festgestellt werden. Die kardiovaskulären Ereignisse waren signifikant um 17 % geringer in der Gruppe der intensiv behandelten Patienten (HR 0,83; 95%-KI 0,7–0,99).

### Fazit der Studienautoren

Über fünf Jahre intensive Blutzuckerkontrolle führt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einem niedrigeren HbA<sub>1c</sub>-Wert verglichen zu einer weniger intensiven Kontrolle. Wenn die intensive Blutzuckerkontrolle jedoch beendet wird und die HbA<sub>1c</sub>-Werte wieder gestiegen sind, kann kein positiver Effekt einer solchen strengen Therapie im Sinne eines Legacy-Effekts beobachtet werden. Die Studienautoren geben auch zu bedenken, dass es mittlerweile neuere Antidiabetika wie GLP-1-Agonisten und SGLT2-Inhibitoren gibt, die das

kardiovaskuläre Risiko senken, die glykämische Kontrolle aber nur moderat verbessern. Auch sei es wichtig, andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie erhöhte Blutfettwerte und erhöhtes Körpergewicht in den Fokus zu nehmen.

---

#### Quelle

Reaven PD, et al. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes – 15-year follow-up. *N Engl J Med* 2019;380:2215–24.

---

#### Literatur

1. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129–39.

© WVG