

Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro-) vasculair risico

- **Klinische vraag** Wat is het voordeel van een intensieve behandeling van type 2-diabetes op het gebied van cardiovasculaire preventie?

Duiding

P. Chevalier
J. Wens

Bespreking van

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

Achtergrond

Het is bewezen dat behandeling van type 2-diabetes met antidiabetica het microvasculaire risico doet dalen. Uitgezonderd voor een subgroep van de UKPDS-studie die behandeld werd met metformine¹, is dit niet bewezen voor macrovasculaire gebeurtenissen. Levert een intensievere behandeling (lagere HbA_{1c}) hier winst op?

Bestudeerde populatie

- inclusie van 11 140 patiënten met type 2-diabetes vastgesteld op de leeftijd van minstens 30 jaar
- patiënten van minstens 55 jaar, met een majeure macro- of microvasculaire voorgeschiedenis of met minstens één andere risicofactor
- initiële gemiddelde HbA_{1c} 7,5%, gemiddelde duur van diabetes acht jaar bij het begin van de studie, 91% orale antidiabetica, 1,5% insulinothérapie
- exclusie: indicatie of formele contra-indicatie voor één van de bestudeerde geneesmiddelen, formele indicatie voor insuline.

Onderzoeksoepzet

- multinationale, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met **factorial design**
- periode van pre-inclusie: zes weken gewone behandeling + perindopril en indapamide
- factorial design met perindopril en indapamide versus placebo (andere publicatie) en intensieve antidiabetische behandeling (streef HbA_{1c} ≤ 6,5%; n= 5 571) versus lokale referentiebehandeling (streef HbA_{1c} zoals lokaal aanbevolen; n= 5 569)
- intensieve behandeling: gliclazide (met vertraagde vrijstelling) 30 tot 120 mg per dag (120 mg voor 70,4% van de patiënten) als enig hypoglykemiërend sulfamide, samen met andere geneesmiddelen (in deze volgorde: metformine, thiazolidinediones, acarbose, insuline) met streef HbA_{1c} ≤ 6,5%.

Uitkomstmeting

- **samengestelde primaire uitkomstmaten:** majeure macrovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA) en/of majeure microvasculaire gebeurtenissen (nieuwe of verslechterde nefropathie, retinopathie)
- secundaire uitkomstmaten: de gebruikte primaire uitkomstmaten apart of gehergroepeerd, cognitieve capaciteiten, dementie, hospitalisatie, hypoglykemie
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- gemiddelde opvolging: vijf jaar
- gemiddelde HbA_{1c}: 6,5% in de intensieve behandelingsgroep; 7,3% in de controlegroep
- primaire uitkomstmaten voor majeure gebeurtenissen:
 - macro- en microvasculaire gebeurtenissen: 18,1% bij intensieve behandeling versus 20% bij controlebehandeling; HR 0,90 (95% BI 0,82 tot 0,98; p=0,01); NNT (na vijf jaar) 52 (95% BI 30 tot 213)
 - macrovasculaire gebeurtenissen: geen significante verschillen
 - microvasculaire gebeurtenissen: 9,4% versus 10,9%; HR 0,86 (95% BI 0,77 tot 0,97; p=0,01) vooral als gevolg van een daling in het aantal gevallen van nefropathie: incidentie van 4,1% versus 5,2%; HR 0,79 (95% BI 0,66 tot 0,93; p=0,006)
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil voor retinopathie (p=0,50), cardiovasculair overlijden (p=0,12), globale mortaliteit (p=0,28) of elke andere secundaire uitkomstmaat
- ernstige hypoglykemie frequenter bij intensieve behandeling: 2,7% versus 1,5%; HR 1,86 (95% BI 1,42 tot 2,40; p<0,001)
- meer gewichtstoename bij intensieve behandeling (0,7 kg; p<0,001)
- meer hospitalisaties bij intensieve behandeling: 44,9% versus 42,8%; HR 1,07 (95% BI 1,01 tot 1,13; p=0,03).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een intensieve glykemiecontrole met gliclazide met vertraagde vrijstelling en indien nodig in combinatie met andere antidiabetica om een gemiddelde HbA_{1c} van 6,5% te bereiken, leidt tot een reductie van 10% in de samengestelde uitkomstmaat van majeure macrovasculaire en microvasculaire gebeurtenissen, vooral dankzij een relatieve reductie van nefropathie met 21%.

Financiering: Firma Servier en NHMRC (Australië) die in geen enkel stadium van het onderzoek tussenkwam.

Belangenvermenging: alle auteurs verklaren onder diverse vormen belangenconflicten te hebben met verschillende farmaceutische firma's.

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
2. Chevalier P. Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? *Minerva* 2007;6(9):140-1.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional

treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
5. Dluhy RC, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-3. (met vergelijkende tabel tussen beiden studies)

Methodologische beschouwingen

De behandelingsarm met perindopril en indapamide van deze gerandomiseerde studie met factorial design werd reeds geduid in Minerva². Voor de hier besproken behandelingsarm werd de initiële power berekend op 90% om een daling te bekomen van minstens 16% in primaire uitkomstmaat met de intensieve behandeling. Omdat de incidentie van gebeurtenissen na drie jaar in beide groepen kleiner was dan verwacht, hebben de auteurs de oorspronkelijke primaire uitkomstmaten samengenomen (maar geven ze daarbij toch nog twee afzonderlijke analyses voor micro- en macrovasculaire gebeurtenissen) en werd de studieduur verlengd. Het protocol is verder goed opgezet en gerespecteerd, met een gestratificeerde randomisatie en toewijzing via een geïnformatiseerd centraal systeem. De basiskarakteristieken van beide groepen zijn vergelijkbaar.

Resultaten in perspectief

Het vasculaire voordeel dat in deze studie globaal wordt vastgesteld, is een gevolg van het minder ontstaan of verergeren van nefropathie (zoals UKPDS-33 suggereerde³). Er is geen bewijs van winst op macrovasculair vlak noch op het vlak van retinopathie (te weinig power). Deze winst is onafhankelijk van HbA_{1c}, glykemie, leeftijd, geslacht of voorgeschiedenis van een vasculaire gebeurtenis. Een daling van het aantal microvasculaire complicaties door een intensieve antidiabetische behandeling was reeds voldoende aangetoond. De impact op macrovasculaire complicaties wordt echter ook hier niet aangetoond. Toch blijft deze vraag cruciaal. Een intensieve behandeling veroorzaakt meer ernstige hypoglykemieën en meer hospitalisaties. Komen deze resultaten overeen met andere studies?

De ACCORD-studie werd gedeeltelijk vroegtijdig stopgezet omwille van een toename van de globale mortaliteit en de cardiovasculaire sterfte door een intensieve behandeling⁴. De ADVANCE- en de ACCORD-studies includeren patiënten met gelijkaardige basiskarakteristieken (leeftijd, duur van diabetes, initiële gemiddelde HbA_{1c} en vasculaire voorgeschiedenis). Zoals benadrukt door een aantal experts^{5,6}, zijn er echter ook verschillen. De belangrijkste voor ADVANCE zijn: gliclazide met vertraagde vrijstelling voor alle patiënten met een intensieve behandeling, weinig gebruik van thiazolidinediones (<20%) en voor ACCORD: meer insulinothérapie, rosiglitazon bij 90% (intensief) en 58% (controle) van de patiënten, veel snellere daling van gemiddeld

HbA_{1c}, geen melding van microvasculaire gebeurtenissen. Ook is er in de ACCORD-studie een daling van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen in de subgroep van patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis bij inclusie.

De incidentie van vasculaire gebeurtenissen in de ADVANCE-studie is, zoals hoger vermeld, kleiner dan voorzien. Volgens de auteurs is het frequente gebruik van bijkomende behandelingen hiervan de oorzaak: statines, antihypertensiva, antiaggregantia. Dit moet zeker genuanceerd worden. De resultaten van de opvolgstudie van Steno-2 (in ditzelfde nummer van Minerva besproken⁷) sluiten hierbij aan. Men moet echter vaststellen dat in de ACCORD-studie meer patiënten aspirine (75%) en statines (88%) nemen dan in de ADVANCE-studie (57% en 46%). Een bijkomende behandeling is dus niet altijd de enige factor die het risico van (globale of cardiovasculaire) mortaliteit vermindert. Een recente Canadese observationele studie⁸ levert gelijkaardige gegevens op: gespecialiseerde zorgen (endocrinologisch of internistisch in samenspraak met de huisarts) dragen bij tot een aanpak die beter aansluit bij de praktijkrichtlijnen (o.a. méér statines, plaatjesremmers, ACE-inhibitoren) dan alleen huisartsenzorg, echter zonder dat de overleving verbetert (toename van het risico van overlijden na correctie voor co-morbiditeit en eindorgaanletsels: HR 1,16 (95% BI 1,01 tot 1,34).

Het met elkaar confronteren van de resultaten van deze studies laat zien dat er verschillen kunnen bestaan tussen het effect van een interventie (al dan niet een combinatie van geneesmiddelen) op risicofactoren en/of intermediaire uitkomstmaten en haar effect op klinische gebeurtenissen. Dit werd reeds in vele andere situaties vastgesteld⁹.

Voor de praktijk

Het bewijs dat een intensieve antidiabetische behandeling, gericht op een grotere daling van HbA_{1c} dan momenteel aanbevolen (<7%¹⁰), winst opbrengt beperkt zich tot de preventie van nefropathie. Voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen is er geen bewijs. Een toegenomen risico van overlijden met bepaalde therapeutische combinaties en/of gebruikte doseringen kan echter niet worden uitgesloten, vooral bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Bij de aanpak van type 2-diabetes moet men een HbA_{1c} lager dan 7% nastreven én alle cardiovasculaire risicofactoren corrigeren. Bijkomende winst met een lagere streef HbA_{1c} is niet duidelijk bewezen.

Besluit Minerva

Deze studie toont het nut aan van een intensieve behandeling van type 2-diabetes met een gliclazide met vertraagde vrijstelling, gecombineerd met andere antidiabetica, gericht op een streef HbA_{1c} ≤ 6,5% in de preventie van nefropathie. Er is geen bewijs van winst op het vlak van macrovasculaire gebeurtenissen. Een andere studie met gelijkaardig protocol werd vroegtijdig stopgezet omwille van het toegenomen risico van overlijden met een intensieve behandeling. Voor patiënten met type 2-diabetes blijven de aanbevelingen dus ongewijzigd: rookstop, aangepaste voeding en fysieke inspanningen, controle van de bloeddruk, plaatjesremmers en statines indien geïndiceerd, en glykemiecontrole gericht op HbA_{1c} < 7%.

- Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-5.
- Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7(7):106-7.
- McAlister FA, Majumdar SR, Eurich DT, Johnson JA. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24,232

- adults with new-onset diabetes mellitus: population-based cohort study. *Qual Saf Health Care* 2007;16:6-11.
- Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality - implications of recent clinical trials. *N Engl J Med* 2008;358:2537-9.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Diabetes mellitus type 2. Domus Medica, Berchem, 2005.*