

Cardiovasculair voordeel van intensieve glykemiecontrole?

- **Klinische vraag** Is intensieve glykemiecontrole effectief voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes?
- **Achtergrond** Bij type 2-diabetes vermindert strikte glykemiecontrole het risico van microvasculaire eindpunten (aangetoond in de UKPDS-studie na tien jaar opvolging). Voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen zijn de resultaten tegenstrijdig¹. In de ADVANCE-studie had een intensieve behandeling geen effect op macrovasculaire gebeurtenissen. De ACCORD-studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van een toename van de mortaliteit bij intensieve glykemiecontrole (streefwaarde HbA1c <6%)².

Analyse

P. Chevalier
B. Jandrain

Referentie

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.

Bestudeerde populatie

- 1 791 militaire veteranen, gemiddelde leeftijd 60,4 jaar, 3% vrouwen, type-2 diabetes sinds gemiddeld 11,5 jaar, 52% staat bij aanvang op insuline, suboptimale glykemiecontrole (gemiddelde HbA1c 9,4%); 40% met minstens één cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis (secundaire of tertiaire preventie)
- exclusie: HbA1c <7,5%, cardiovasculaire gebeurtenis tijdens de afgelopen zes maanden, gevorderd congestief hartfalen, ernstige angor, levensverwachting minder dan zeven jaar, BMI >40, creatininemie >1,6 mg/dl, ALT meer dan drie maal de norm.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter, **open-label** studie
- intensieve behandeling (n=892): streefwaarde voor HbA1c 1,5% lager dan de waarde in de groep met referentiebehandeling (n=899)
- therapeutisch schema: BMI \geq 27: metformine + rosiglitazon; BMI <27: glimepiride + rosiglitazon; groep met referentiebehandeling kreeg halve dosis; intensieve behandelingsgroep kreeg maximale dosis; toevoeging van insuline indien HbA1c niet lager dan 6% met intensieve behandeling en niet lager dan 9% met referentiebehandeling; toevoeging van andere orale antidiabetica mogelijk
- identieke aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren in beide groepen; behalve bij contra-indicaties kregen alle patiënten aspirine (91 en 94% naargelang de groep) en een statine (83 en 86%)
- gemiddelde opvolging van 5,6 jaar.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: tijd tot een eerste majeure cardiovasculaire gebeurtenis, nl. myocardinfarct, CVA, cardiovasculair overlijden, chronisch hartfalen, chirurgische interventie voor cardiaal, cerebrovasculair of perifere vasculair lijden, chirurgisch niet behandelbare coronaropathieën, amputatie voor ischemisch gangreen

- secundaire eindpunten : angor, TIA, claudicatio intermittens, ischemie van een been, sterfte door elke oorzaak, microvasculaire complicaties
- ongewenste effecten, o.a. hypoglykemie
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

Groep met intensieve behandeling versus groep met referentiebehandeling:

- studie-uitval: 15% versus 13,5%
- gemiddelde HbA1c: 6,9% versus 8,4%
- samengestelde primaire uitkomstmaat: geen verschil in tijd tot optreden van een gebeurtenis: **HR 0,88; 95% BI van 0,74 tot 1,05; log-rank test p=0,14**; geen significant verschil in aantal gebeurtenissen: 33,5% versus 29,5% (**RRR 11,9%**)
- geen verschil voor de afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat, voor globale sterfte en voor microvasculaire complicaties
- ongewenste effecten (voornamelijk hypoglykemie): 24,1% versus 17,6%
- gewichtstoename: 4 versus 0,66 kg; p=0,01.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met slecht gecontroleerde type 2-diabetes intensieve glykemiecontrole geen significant effect heeft op majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, sterfte of microvasculaire complicaties.

Financiering: Veterans Affairs Cooperative Studies Program, American Diabetes Association, National Eye Institute en verschillende farmaceutische firma's; de financierende instanties zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

Belangenvermenging: verschillende auteurs verklaren voor diverse redenen honoraria te hebben ontvangen van meerdere farmaceutische firma's.

1. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.
2. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro-)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.

3. Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7(7):106-7.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

Methodologische beschouwingen

Het open-label opzet van deze gerandomiseerde studie is correct. Er was concealment of allocation en de onderzoekers gebruikten correcte statistische toetsen. Ze corrigeerden echter niet de p-waarden voor de multipale vergelijkingen. Ze vermelden evenmin dat de registratie van gebeurtenissen centraal gebeurde. Dit laatste is een belangrijke beperking voor een open-label studie. Het aantal gebeurtenissen is lager dan voorzien, net zoals in de ADVANCE-studie. We moeten hierbij vermelden dat de cijfers voor hun steekproefberekening dateerden van 1997. In deze periode stond de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren minder op punt dan in de recente studies (zie volgende paragraaf). De auteurs vermelden noch in hun publicatie, noch in de supplementaire elektronische informatie, de toegediende doses, o.a. de maximale dosis orale antidiabetica. We weten ook niet hoeveel patiënten glitazonen kregen. De effectief toegediende therapeutische schema's en dus het verschil hierin (bv. voor insuline) zijn niet vermeld. Volgens de auteurs was het streefdoel een verschil van 1,5% voor HbA1c tussen de twee groepen. Het protocol echter vermeldt een HbA1c >6% bij de intensieve behandeling en >9% bij de referentiebehandeling als basis om te beslissen of insuline toegevoegd wordt aan de initiële behandeling.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie includeert bijna uitsluitend mannen met gemiddeld meer dan tien jaar bestaande type 2-diabetes. In vergelijking met andere studies zoals de ADVANCE- en de ACCORD-studie is hun cardiovasculaire risico, met uitzondering van diabetes, slecht omschreven. Nochtans lijkt dat risico wel groot: 40% secundaire of tertiaire preventie, 72% hypertensie, 72% rokers of ex-rokers. Volgens de gegevens was er een strikte aanpak van andere risicofactoren: bloeddrukcontrole (125/69 mmHg versus 127/68 mmHg), LDL-cholesterol (< 80 mg/dl), HDL-cholesterol (41 mg/dl versus 40 mg/dl), triglyceriden (159 mg/dl versus 151 mg/dl). De resultaten van deze studie hebben dus betrekking op mannen met meer dan tien jaar bestaande type 2-diabetes en met een verhoogd cardiovasculair risico, maar met een goede aanpak van de behandelbare cardiovasculaire risicofactoren. Een intensieve diabetescontrole levert voor deze populatie dus geen winst op in vergelijking met een referentiebehandeling.

Andere studies

Minerva besprak in 2008 de resultaten op langere termijn (13,3 jaar) van het observationele onderzoek als vervolg op de Steno-2-studie³. De winst met leefstijlinterventies (dieet, fysieke oefeningen, rookstop) en een stapsgewijze medicamenteuze aanpak volgens strikte streefdoelen (HbA1c

<6,5%, cholesterol en triglyceriden, bloeddruk) door een team (arts, verpleegkundige, diëtiste) op het vlak van globale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, bleef bestaan. Glitazon was hier echter geen onderdeel van de behandeling.

In een observationele studie van de UKPDS-gegevens na 10 jaar verminderden microvasculaire complicaties, myocardinfarct en globale mortaliteit significant voor de patiënten met een vroegere intensieve opvolging in vergelijking met een conventionele opvolging^{4,1}. Recente grote RCT's bevestigen dit voordeel van een intensieve behandeling niet. In de ADVANCE-studie was er slechts een statistisch significant voordeel voor intensieve behandeling (streefwaarde HbA1c ≤6,5%, bereikt bij 6,4%, <20% glitazonen) op het vlak van preventie van nefropathie en niet op het vlak van retinopathie of macrovasculaire gebeurtenissen². De ACCORD-studie vergeleek intensieve behandeling (streefwaarde HbA1c <6%, bereikt bij 6,5%, 90% rosiglitazon) met een referentiebehandeling (streefwaarde HbA1c 7,0 tot 7,9%, bereikt bij 7,3%); omwille van een verhoogde mortaliteit in vergelijking met de referentiebehandeling, werd de intensieve studie-arm vroegtijdig stopgezet². In deze studie was er geen verschil tussen de twee studie-armen voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire sterfte). De vergelijking van deze resultaten bevestigt voor talrijke experts de twijfel over de veiligheid van rosiglitazon. Hoe andere factoren deze negatieve resultaten van een intensieve behandeling konden beïnvloeden, moet verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

De resultaten van deze studie wijzen in dezelfde richting als de resultaten van twee andere recente RCT's: intensieve behandeling door zeer strikte glykemiecontrole levert geen winst op voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes sinds meer dan tien jaar (in dit geval bijna uitsluitend mannen) en met een verhoogd cardiovasculair risico door andere redenen naast diabetes, weliswaar met een goede aanpak van deze risicofactoren. Bij type 2-diabetes blijven de aanbevelingen dus ongewijzigd: rookstop, aangepast dieet en fysieke oefeningen, controle van de bloeddruk, anti-aggregantia en een statine indien aangewezen, en glykemiecontrole met een streefwaarde van HbA1c <7%.

● Besluit Minerva

Op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen toont deze RCT geen voordeel aan van een intensieve behandeling met als doel een lagere streefwaarde van HbA1c te bekomen bij patiënten met type 2-diabetes en met (sterk) verhoogd cardiovasculair risico. De aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren blijft de belangrijkste doelstelling, eerder dan het bereiken van een HbA1c lager dan 7%.

