

Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien

1. Einleitung

Der Effekt einer normnahen Glukosestoffwechseleinstellung auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen (z.B. Nephropathie, Retinopathie) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist gut belegt (1,2).

Die Studienlage zum Effekt einer normnahen Glukosestoffwechseleinstellung auf makrovaskuläre Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt, cerebraler Insult) ist im Vergleich dazu weniger fundiert und stützt sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse der UKPDS, die nach 10 Jahren einen deutlichen Trend zur Reduktion von Myokardinfarkten aufwies, der jedoch das Signifikanzniveau knapp verfehlte ($p=0,052$ (1)).

Auf dem diesjährigen Kongress der American Diabetes Association (6.-10.6.) wurden die Ergebnisse zweier großer Studien präsentiert, die den Effekt einer normnahen Glukosestoffwechseleinstellung auf makrovaskuläre (ACCORD) bzw. makro- und mikrovaskuläre (ADVANCE) Komplikationen untersuchten. Beide Studien wurden zeitgleich mit der Präsentation im New England Journal of Medicine publiziert (3,4).

2. Design und Ergebnisse der ACCORD - Studie

Die Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) – Studie untersuchte den Effekt einer intensivierten Einstellung des Blutzuckers, des Blutdrucks sowie der Lipide auf makrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie. Die Ergebnisse der Blutdruck- und Lipidtherapie werden voraussichtlich 2010 publiziert. Aufgrund einer erhöhten Mortalität in der antihyperglykämisch intensiviert behandelten Gruppe wurde dieser Therapiearm der Studie im Februar 2008 nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen und die Ergebnisse im Juni 2008 publiziert (3).

Insgesamt 10.251 Patienten wurden in 77 Zentren in den USA und Kanada rekrutiert.

Der HbA1c-Zielwert betrug in der intensiviert behandelten Gruppe < 6,0 %, in der Standardtherapiegruppe sollte ein HbA1c-Wert im Bereich von 7,0 - 7,9 % angestrebt werden.

Um diese Zielwerte zu erreichen, waren sämtliche zugelassenen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen (OAD's, Exenatide, Insulin) einsetzbar, auch Kombinationstherapien waren vom Studienprotokoll her weder von der Zahl noch von der Art der eingesetzten Substanzen eingeschränkt.

Definition des primären Endpunktes:

- nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- nicht-tödlicher cerebraler Insult
- Tod kardiovaskulärer Ursache

2.1 Ergebnisse der ACCORD – Studie (Tabelle 1)

Parameter	Intensiviert (N=5.128) (bei Studienende)	Standard (N=5.123) (bei Studienende)	Relative Risikoreduktion (%)	p-Wert
HbA1c (%)	6,4	7,5		<0,001
Verwendete antihyperglykämische Therapie				
Kombinationstherapien bei Pat. ohne Insulin (Zahl der Substanzgruppen*)				
1 oder 2 (n Pat. (%))	2798 (54,6)	3224 (62,9)		
3 (n Pat.(%))	3030 (59,1)	1681 (32,8)		
4 oder 5 (n Pat.(%))	539 (10,5)	109 (2,1)		
Kombinationstherapien bei Pat. mit Insulin (Zahl der Substanzgruppen*)				
0 (n Pat. (%))	916 (17,9)	892 (17,4)		
1 oder 2 (n Pat. (%))	3311 (64,6)	2375 (46,4)		
3 (n Pat.(%))	2668 (52,0)	834 (16,3)		
4 oder 5 (n Pat.(%))	526 (10,3)	64 (1,2)		
Nebenwirkungen (Auswahl)				
Schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe (n Pat.(%))	830 (16,2)	261 (5,1)		< 0,001
Schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe durch med. Personal (n Pat.(%))	538 (10,5)	179 (3,5)		< 0,001

Parameter	Intensiviert (N=5.128) (bei Studienende)	Standard (N=5.123) (bei Studienende)	Relative Risikoreduktion (%)	p-Wert
Gewichtszunahme (kg)	3,5	0,4		<0,001
Gewichtszunahme >10 kg (n Pat.(%))	1399 (27,8)	713 (14,1)		< 0,001
Primärer und sekundäre Endpunkte				
Primärer Endpunkt (n Pat. (%))	352 (6,9)	371 (7,2)	10	0,16
Gesamt-Mortalität (n Pat. (%))	257 (5,0)	203 (4,0)	- 22	0,04
Tod kardiovaskulär (n Pat. (%))	135 (2,6)	94 (1,8)	- 35	0,02
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (n Pat. (%))	186 (1,1)	235 (4,6)	24	0,004
Nicht-tödlicher cerebraler Insult (n Pat. (%))	67 (1,3)	61 (1,2)	- 6	0,74
Herzinsuffizienz (tödlich / nicht-tödlich) (n Pat. (%))	152 (3,0)	124 (2,4)	- 18	0,17

* folgende Substanzgruppen wurden definiert:

1. Metformin
2. Sekretagoga (Sulfonylharnstoffe, Glinide)
3. Thiazolidindione (präferentiell Rosiglitazon)
4. Alpha-Glucosidase Inhibitoren
5. Inkretine (Exenatide, Sitagliptin)

2.2 Zusammenfassung

Der primäre Endpunkt wurde um relativ 10% nicht signifikant gesenkt (p=0,16).

Hauptursache für diesen Trend war eine signifikante relative Risikoreduktion für nicht-tödliche Myokardinfarkte um 24% (p=0,004).

Die Ursache(n) für die signifikant erhöhte Mortalität (relativer Anstieg um 22%, p=0,04) ist (sind) z.Zt. nicht bekannt und müssen in weiteren Analysen untersucht werden. Ob in diesem Zusammenhang

- unerkannte Hypoglykämien (Steigerung des Sympathotonus >> Arrhythmien >> Tod) vor dem Hintergrund der bei 16,2% der Patienten aufgetretenen Hypoglykämien mit Fremdhilfe (Faktor 3,1 vs. Standardtherapie),
- die deutliche Gewichtszunahme bei einer großen Subgruppe der Patienten (27,8% nahmen > 10 kg im Verlauf der Studie zu; > 70% in der intensiviert

behandelten Gruppe hatten eine Insulin + Thiazolidindion Kombinationstherapie),

- die Interferenzen der verwendeten Polypharmakotherapie (bei Studienende hatten ~70% der nicht mit Insulin und ~60% der mit Insulin behandelten Patienten eine 3-, 4-, oder 5-fach OAD-Kombinationstherapie,
- oder die Geschwindigkeit der HbA1c-Zielwerterreichung

eine Rolle gespielt haben könnten, ist z.Zt. nicht geklärt.

3. Design und Ergebnisse der ADVANCE - Studie

Die Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) – Studie untersuchte den Effekt einer intensivierten Einstellung des Blutzuckers und des Blutdrucks auf makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie. Die Ergebnisse der intensivierten Blutdrucktherapie wurden in 2007 publiziert (5). Insgesamt 11.140 Patienten wurden in 215 Zentren in 20 Ländern (insbesondere Australien, Asien, Europa, Kanada) rekrutiert.

Der HbA1c-Zielwert betrug in der intensiviert behandelten Gruppe < 6,5 %, in der Standardtherapie Gruppe sollte ein HbA1c-Wert von 7,5% erreicht werden.

Um diese Zielwerte zu erreichen, war für die intensiviert behandelte Gruppe folgendes Procedere vorgesehen:

- Intensivierung nicht-pharmakologischer Therapie-Optionen
- Therapieeskalation durch behandelnden Arzt auf dem Boden der HbA1c- und Nüchtern-BZ Werte unter Berücksichtigung folgender Empfehlungen:
 - Eskalation der Gliclazid-MR Dosis
 - Hinzunahme anderer OAD's
 - Hinzunahme eines lang-wirkenden Insulins
 - Intensivierte Insulintherapie (multiple insulin injection therapy)

Definition des primären Endpunktes:

- nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- nicht-tödlicher cerebraler Insult
- Tod kardiovaskulärer Ursache

Mikrovaskulär:

- Nephropathie

- Retinopathie

3.1 Ergebnisse der ADVANCE –Studie (Tabelle 2)

Parameter	Intensiviert (N=4.828) (bei Studienende)	Standard (N=4741) (bei Studienende)	Relative Risikoreduktion (%)	p-Wert
HbA1c (%)	6,5	7,3		<0,001
Verwendete antihyperglykämische Therapie				
Gliclazid (n Pat.(%))	4209 (90,5)	80 (1,6)		
andere SH(n Pat. (%))	89 (1,9)	2606 (57,1)		
Metformin (n Pat.(%))	3455 (73,8)	3057 (67,0)		
Thiazolidindione (n Pat.(%))	788 (16,8)	495 (10,9)		
Acarbose (n Pat. (%))	891 (19,1)	576 (12,6)		
Glinide (n Pat. (%))	58 (1,2)	127 (2,8)		
Insulin (n Pat.(%))	1953 (40,5)	1142 (24,1)		
Nebenwirkungen (Auswahl)				
Schwere Hypoglykämien (%/Jahr)	0,7	0,4		< 0,05
Gewichtszunahme (kg)	0,0	-1,0		<0,05
Primärer und sekundäre Endpunkte				
Primärer Endpunkt (n Pat. (%))	1009 (18,1)	1116 (20,0)	10	0,01
Gesamt-Mortalität (n Pat. (%))	498 (8,9)	533 (9,6)	7	0,28
Tod kardiovaskulär (n Pat. (%))	253 (4,5)	289 (5,2)	12	>0,05
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (n Pat. (%))	153 (2,7)	156 (2,8)	2	>0,05
Nicht-tödlicher cerebraler Insult (n Pat. (%))	214 (3,8)	209 (3,8)	-2	>0,05
Herzinsuffizienz (n Pat. (%))	220 (3,9)	231 (4,1)	5	>0,05
Nephropathie (Neuaufreten oder Progression) (n Pat (%))	230 (4,1)	292 (5,2)	21	0,006
Retinopathie (Neuaufreten oder Progression) (n Pat. (%))	332 (6,0)	349 (6,3)	5	>0,05

3.2 Zusammenfassung

Der primäre Endpunkt wurde um relativ 10% signifikant gesenkt ($p=0,01$).

Hauptursache für diesen Effekt war eine signifikante Reduktion der Nephropathie um relativ 21% ($p=0,006$).

Die Gesamtmortalität wurde um relativ 7% nicht signifikant gesenkt ($p=0,28$). Die makrovaskulären Ereignisse wurden um relativ 6% nicht signifikant gesenkt ($p=0,32$).

Die Zahl der schweren Hypoglykämien lag in der intensiviert behandelten Gruppe mit 0,7%/Jahr höher als in der Standardtherapie-Gruppe (0,4%/Jahr).

In der intensiviert behandelten Gruppe kam es zu keiner Gewichtszunahme, in der Standardtherapie-Gruppe betrug die Gewichtsreduktion im Mittel 1,0 kg.

4. Vergleichende Betrachtung von ACCORD und ADVANCE

Tabelle 3 zeigt eine Gegenüberstellung wesentlicher Parameter beider Studien.

4.1 Ad Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zeigen, dass die rekrutierten Patientenkohorten beider Studien Ähnlichkeiten hinsichtlich Alter, Diabetesdauer und Anteil mit makrovaskulären Vorerkrankungen aufweisen. Die erreichten HbA1c-Zielwerte waren vergleichbar.

4.2 Ad Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie

Die Art und Weise der durchgeführten Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie weist deutliche Unterschiede auf: Während in der ACCORD-Studie ein polypharmakotherapeutischer Ansatz praktiziert wurde (bei Studienende hatten ~70% der nicht mit Insulin und ~60% der mit Insulin behandelten Patienten eine 3-, 4-, oder 5-fach OAD-Kombinationstherapie), wurde in der ADVANCE – Studie ein Algorithmus verwendet, bei dem die Therapie mit lang-wirkendem Insulin ergänzt wurde, falls der HbA1c-Zielwert von $< 6,5\%$ unter OAD's nicht mehr erreicht wurde. Falls eine weitere Therapieeskalation zur HbA1c-Zielwerterreichung notwendig wurde, wurde eine intensivierete Insulintherapie unter Verwendung von basalem und prandialem Insulin empfohlen.

4.3 Ad Ergebnisse zum Effekt auf Mortalität

Der in der ACCORD-Studie aufgefallene Effekt einer erhöhten Mortalität in der intensiviert behandelten Gruppe bestätigte sich in der ADVANCE-Studie bei vergleichbarer HbA1c-Zielwerterreichung nicht.

4.4. Ad Nebenwirkungen der intensivierten Therapie

4.4.1 Hypoglykämien

Die intensiviert behandelte Gruppe in der ACCORD – Studie hatte eine im Vergleich zur Standardtherapie um den Faktor 3,1 erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien, insgesamt erlitten 16,2% der Patienten in dieser Gruppe eine schwere Hypoglykämie.

In der ADVANCE – Studie war die Rate schwerer Hypoglykämien mit 0,7% / Jahr geringfügig höher als in der Standardtherapiegruppe (0,4%/Jahr), jedoch geringer als in der Standardtherapiegruppe der ACCORD - Studie (1,0% / Jahr) - bei einem Unterschied im mittleren HbA1c-Wert von 1,0% (6,5% (ADVANCE (int.) vs. 7,5% (ACCORD (std.))).

4.4.2 Gewichtszunahme

Die mittlere Gewichtszunahme der Patienten in der ACCORD-Studie betrug 3,5 kg, 27,8 % der Patienten wiesen eine Gewichtszunahme von > 10 kg auf.

Die Patienten in der intensiviert behandelten Gruppe in der ADVANCE-Studie wiesen keine Gewichtszunahme auf (+/- 0,0 kg).

Tabelle 3: Vergleich der ACCORD- und ADVANCE - Studie		
Studien - Charakteristika	ACCORD	ADVANCE
Patienten Charakteristika bei Studienbeginn		
Zahl der Studienteilnehmer	10.251	11.140
Alter (Jahre)	62	66
Diabetesdauer (Jahre)	10	8
HbA1c (Median) (%)	8,1	7,2
Anteil mit makrovaskulären Vorerkrankungen(%)	35	32
Angaben zur Intervention		
Definition Primärer Endpunkt	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache, Nephropathie, Retinopathie
Angestrebter HbA1c-Zielwert (%)	< 6,0	≤ 6,5
Mittlere Studiendauer (Jahre)	3,4	5,0
Pharmakotherapie bei Studienende (intensiviert vs. Standard) (%)		
Insulin	77 vs. 55	41 vs.24
Metformin	95 vs. 87	74 vs. 67
Sekretagoga (Sulfonylharnstoff / Glinide)	87 vs. 74	94 vs. 62
Thiazolidinedione	92 vs. 58	17 vs. 11
Inkretin (Exenatide, Sitagliptin)	18 vs. 5	nicht berichtet
Statin	88 vs. 88	46 vs. 48
Jedwede antihypertensive Medikation	91 vs. 92	89 vs. 88
ACE-Inhibitoren	70 vs. 72	nicht berichtet
Aspirin	76 vs. 76	57 vs. 55
Ergebnisse (intensiviert vs. Standard)		
HbA1c (Median bei Studienende (%))	6,4 vs. 7,5 +	6,5 vs. 7,3 +
Mortalität		
Gesamt (%)	5,0 vs. 4,0 +	8,9 vs. 9,6
Kardiovaskulär (%)	2,6 vs. 1,8 +	4,5 vs. 5,2
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (%)	3,6 vs. 4,6 +	2,7 vs. 2,8
Nicht-tödlicher cerebraler Insult (%)	1,3 vs. 1,2	3,8 vs. 3,8
Schwere Hypoglykämie mit Fremdhilfe (ACCORD), bzw. schwere Hypoglykämie (ADVANCE) (%/Jahr)	3,1 vs. 1,0 +	0,7 vs. 0,4
Gewichtszunahme (kg)	3,5 vs. 0,4	0,0 vs. – 1,0 +
Nikotinabusus (%)	10 vs. 10	8 vs. 8

+ Der Vergleich der Intervention mit der Standardtherapie war signifikant. Modifiziert nach (6)

5. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der ADVANCE – Studie zeigen, dass eine intensivierete antihyperglykämische Therapie, die unter Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) einen HbA1c-Zielwert von < 6,5% anstrebt, mit einer signifikanten Reduktion des Neuauftretens bzw. Progression der Nephropathie um relativ 21% assoziiert ist (NNT 91 für 5 Jahre). Der primäre Endpunkt, nämlich kombinierte mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen, war unter intensivierter antihyperglykämischer Therapie nach 5 Jahren Studiendauer signifikant reduziert. Alleinige makrovaskuläre Endpunkte wurden nicht signifikant reduziert.

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie zeigen, dass die Absenkung des HbA1c unter 6,5% - unter den Bedingungen dieser Studie – die Gesamt-Mortalität erhöhen kann. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien deuten darauf hin, dass die Art und Weise der Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist.

Für die praktische Therapie folgt aus den Studien, dass eine Absenkung des HbA1c auf 6,5% gegenüber einem Zielwert von 7,0% für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur dann angestrebt werden soll, wenn

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d.h. in der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin, vermieden werden.

Das in der ACCORD – Studie praktizierte polypharmakotherapeutische Vorgehen (mit den o.g. Nebenwirkungen) wird im Verbreitungsgebiet der DDG-Leitlinie nicht empfohlen. Empfohlen wird ein Vorgehen mit präferentiellem Einsatz einer nicht-hypoglykämisierenden Substanz (Metformin) als Mittel der ersten Wahl (7) sowie der Einsatz von Insulin, falls unter einer max. 2-fach OAD-Kombinationstherapie der HbA1c-Zielwert nicht mehr erreicht wird.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der ACCORD- und ADVANCE-Studie wird der aktuelle Diskussionsentwurf der DDG-Leitlinie zur „Medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes“ um die Aussage ergänzt werden, dass der Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien, wesentliche Gewichtszunahme) eine hohe Priorität zukommt, auch mit der Konsequenz, dass der HbA1c-Zielwert bei 7,0 belassen werden sollte, wenn ein Zielwert von < 6,5% nur mit den o.g. Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Die Leitlinien-Kommission wird auf in Kürze zu erwartende Publikationen zu diesem Thema (z.B. weitere Analysen der ACCORD-Studie, VADT, Ergebnisse der 10-Jahres Nachbeobachtung der UKPDS (Präsentation am 10.9.08 auf dem EASD, BARI-2D etc.) zeitnah reagieren und die Empfehlungen zur Therapie des Typ 2 Diabetes an den aktuellen Stand der publizierten Evidenz bei Bedarf anpassen, im Einklang mit den Leitlinien der EASD und IDF.

DDG-Präsident

DDG-Vorstand

DDG-Ausschuß Pharmakotherapie

DDG-Leitlinien Kommission

(Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Typ 2 Diabetes)

6. Literatur

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes. (UKPDS 33). Lancet (1998) 352: 837-853
2. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care (2000) 23 (Suppl.2): B21-B29
3. 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
4. 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

5. Patel A , The ADVANCE Collaborative Group, McMahon S et al.: Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet* (2007) 370:829-840
6. Dluhy RG and McMahon GT: Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Eng J Med* (2008) 358:2630-2633
7. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 352 (1998) 854-865