

Verordnungsmanagement

Tel.: 01805-909290-30*

Fax: 01805-909290-31*

E-Mail: Verordnungsberatung@kvb.de

*0,14 € pro Minute für Anrufe aus dem deutschen Festnetz,
abweichende Tarife aus Mobilfunknetzen

■ **Arzneimittel im Blickpunkt - Ausgabe Nr. 15** – Stand August 2008

Vor kurzem wurden zwei große Studien zum Stellenwert einer Hb_{A1C}-Senkung bei Typ-II-Diabetikern veröffentlicht. Über deren Ergebnisse können Sie sich hier informieren.

ACCORD und ADVANCE Studie - Was bringt eine intensive Hb_{A1C}-Wert-Senkung gegenüber einer Standardtherapie bei Typ-II-Diabetikern?

Beide Studien hatten zum Ziel, den seit langem ausstehenden Beweis des Zusammenhangs zwischen Ausmaß der Senkung des glycosylierten Hämoglobins (Hb_{A1C}) und Senkung harter klinischer Endpunkte wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität anzutreten. So gilt die 1998 veröffentlichte UKPDS Studie seither als Maßstab, die nur für die Therapie mit Metformin allein bei übergewichtigen Patienten eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten und Gesamtmortalität in einer retrospektiven Analyse zeigen konnte¹. Hierbei wurde ein medianer Hb_{A1C}-Wert von 7,4% in der Metformin-Gruppe erzielt. Bei einer Senkung auf im Median 7% durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin im Vergleich zur Senkung auf nur 7,9% im Standardtherapiearm in UKPDS 33 kam es zu keinem signifikanten Unterschied im Hinblick auf die separaten Endpunkte (fataler) Myokardinfarkt/Schlaganfall, plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz und Angina². Der am 8. Juni 2008 auf dem Kongress der American Diabetes Association vorgestellte VA Diabetes Trial zeigte bei 1791 Patienten keinen signifikant positiven Einfluss einer intensiven Senkung auf einen Hb_{A1C} von 6,9% gegenüber einer Senkung auf einen Wert von 8,4% im Hinblick auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität³.

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, 12: 854-865.

² 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, 12: 837-53.

³ <http://www.theheart.org/article/875871.do> 

ACCORD

Diese Studie vom NHBLI (National Heart, Lung and Blood Institute der USA) untersucht gleichzeitig drei intensive Therapieregime, nämlich Blutzucker-, Blutdruck- und Lipidkontrolle jeweils gegen eine Standardbehandlung. Nach 3,5 Jahren wurde der Therapiearm der intensiven Blutzuckerkontrolle vorzeitig beendet, da in der Gruppe mit der Hb_{A1C}-Senkung auf im Median 6,4% im Vergleich zur Standardtherapie (Senkung auf 7,5%) signifikant mehr kardiovaskuläre Todesfälle vorgekommen waren⁴. Ausgangswert war in beiden Gruppen 8,1%. Die Studienpopulation von mehr als 10 000 Patienten besaß von vorne herein ein hohes kardiovaskuläres Risiko (bestehende KHK oder mindestens zwei Risikofaktoren hierfür). Insbesondere handelte es sich um extrem übergewichtige Patienten (BMI $32,2 \pm 5,5$ kg/m²), von denen doppelt so viele in der intensiven Blutzuckerkontrollgruppe eine Gewichtszunahme von mehr als 10kg unter der Therapie aufwiesen (27,8% versus 14,1%, $p < 0,001$). Diese erhebliche Verschlimmerung der Adipositas stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar, der in der Gesamtschau beachtet werden sollte. Auch erlitten in dieser Gruppe signifikant mehr Patienten schwerste Hypoglykämien (10,5% versus 3,5%, $p < 0,001$, siehe Tabelle), die laut einem Editorial bei Todesfolge als unerwartete, vermutlich kardiovaskuläre Todesfälle gewertet worden sein könnten, die Rate an kardiovaskulären Todesfällen also mitbedingt haben könnten⁵. Daneben traten bei den intensiv behandelten Patienten signifikant mehr Ödeme auf (70,1% versus 66,8%, $p < 0,001$).

ADVANCE

Diese durch die Industrie finanzierte Studie über 5 Jahre Laufzeit untersuchte an über 11 000 Patienten intensive Blutdruck- und Blutzucker-Therapieregime gegenüber Standardbehandlung. Die intensive Blutzuckersenkung auf einen medianen Hb_{A1C} von 6,4% gegenüber einer Senkung auf nur 7,0% (ausgegangen von 7,2%) zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität⁶. Im Gegensatz zur ACCORD Studie nahmen hier die Patienten der intensiven Blutzuckersenkung zwar auch signifikant, im Mittel aber nur um 0,7 kg über den Studienzeitraum zu. Daneben wies auch hier die Gruppe der intensiv behandelten Patienten signifikant mehr Hypoglykämien auf, anteilig jedoch wesentlich weniger als in ACCORD (siehe nachfolgende Tabelle).

⁴ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes, *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358(24): 2545-59.

⁵ Dluhy RG, McMahon GT, Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials, *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358(24): 2630-3.

⁶ ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes, *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358(24): 2560-72.

Zusammenfassende Gegenüberstellung

Bedingungen	ACCORD		ADVANCE	
	intensiv	standard	intensiv	standard
Ausgangs-Hb _{A1C} in %	8,1		7,2	
Thiazolidindione in %	97,9	58,3	16,8	10,9
davon Rosiglitazon in %	91,2	57,5	keine Angabe	
ACE ^a -Hemmer in %	69,7	71,9 *		
ASS ^b in %	keine Angabe		57,0	54,9
andere TAH ^c in %			7,1	6,2
Ergebnisse				
erreichter Hb _{A1C} in %	6,4	7,5 *	6,4	7,0 *
kardiovaskuläre Todesfälle in %	2,6	1,8 *	4,5	5,2
Gesamtmortalität in %	5,0	4,0 *	8,9	9,6
Hypoglykämien ^d in %	10,5	3,5 *	2,7	1,5 *

^a: ACE: Angiotensin Converting Enzyme;

^b: ASS: Acetylsalicylsäure;

^c: TAH: Thrombozytenaggregationshemmer;

^d: Hypoglykämie definiert als „medizinische Hilfe erforderlich“ (ACCORD) bzw. „schwere zentralnervöse Störungen, die Fremdhilfe erforderlich machen“ (ADVANCE).

* Signifikante Unterschiede (P<0,05) sind mit * gekennzeichnet.



In der Gesamtschau bemerkenswert ist der hohe Anteil von verabreichten Thiazolidindionen in der intensiven Behandlungsgruppe der ACCORD Studie, insbesondere vor dem Hintergrund der im letzten Jahr veröffentlichten Metaanalyse von Nissen und Wolski, die für Rosiglitazon zu einem signifikant erhöhten Risiko für nichttödliche Myokardinfarkte kam⁷. Die Autoren der ACCORD Studie betonen jedoch, dass kein Zusammenhang zwischen medikamentöser Therapie und Übersterblichkeit aufzudecken war.

Auf einem zweitägigen Treffen von FDA-Gutachtern Anfang Juli 2008 forderten diese, die Zulassungskriterien für Diabetes-Typ-II-Therapeutika, und unter Umständen auch für bereits eingeführte Therapien, nicht nur an Surrogatparametern zu messen, sondern im Hinblick auf kardi-ovaskuläre Endpunkte in Zukunft strenger zu gestalten⁸. Die Diskussion hierüber ist sicherlich durch die hier besprochenen Studien angestoßen worden und wird in der näheren Zukunft hoffentlich in die Novellierung der entsprechenden Leitlinien einfließen.

⁷ Nissen SE, Wolski K, Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes, N Engl J Med. 2007 Jun 14; 356 (24): 2457-71. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jul 5; 357 (1): 100.

⁸ <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4368b1-00-FDA-index.htm> 

Online-Service:

Über das Symbol  gelangen Sie direkt auf relevante Dokumente bzw. Internetseiten. Die *aktuellsten Veröffentlichungen* aus dem Verordnungsbereich finden Sie *exklusiv unter* www.kvb.de  in der Rubrik Praxisinformationen / Verordnungen

Ihre
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns