

INTENSIEVE CONTROLE VAN DE GLYKEMIE BIJ TYPE 2-DIABETES: DE ACCORD- EN DE ADVANCE-STUDIE

De UKPDS-studie toonde dat intensieve controle van de glykemie (geglycosyleerd hemoglobine- of HbA1c-gehalte tussen 7 en 7,5%) bij patiënten met type 2-diabetes, het risico van microvasculaire complicaties vermindert, en de resultaten van de follow-up van deze studie wijzen erop dat dit gunstig effect behouden blijft op lange termijn. In twee recente studies, ACCORD en ADVANCE, bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico, werd nagegaan in welke mate een nog intensievere controle van de glykemie (HbA1c-gehalte < 6 of 6,5%) het risico van vasculaire complicaties nog verder vermindert. Deze twee studies leveren geen overtuigende argumenten voor het streven naar een HbA1c-gehalte lager dan de 7%-waarde (voor wat betreft de macrovasculaire complicaties binnen de 5 jaar), en een HbA1c-gehalte van 7% lijkt nog steeds de beste streefwaarde bij patiënten met type 2-diabetes met een hoog cardiovasculair risico.

Diabetespatiënten hebben een verhoogd risico van cardiovasculaire aandoeningen. Net als de DCCT-studie bij type 1-diabetes, toonde de UKPDS-studie bij type 2-diabetes dat een strikte controle van de glykemie het risico van microvasculaire complicaties van diabetes vermindert (vooral de retinopathie), zonder dat echter een gunstig effect op het risico van macrovasculaire complicaties kon worden aangetoond [zie Folia februari 1999 en september 2000]. De resultaten na langdurige follow-up van de UKPDS-studie werden recent *early online* gepubliceerd op de website van de *New England Journal of Medicine* (10/09/'08; publicatie in nummer van 09/10/'08). In verband met intensieve controle van de glykemie (HbA1c tussen 7 en 7,5%) wijzen de resultaten er niet alleen op dat het gunstig effect op de microvasculaire complicaties aanhoudt na 10 jaar (en dit ondanks een minder intensieve controle van de glykemie na stoppen van de gerandomiseerde fase van de studie, met een HbA1c-gehalte tussen 6,9 en 10%), maar ze wijzen ook op een geringe daling op lange termijn van het risico van myocardinfarct en van de mortaliteit (vooral bij de patiënten behandeld met metformine).

In twee recente grootschalige multicentrische studies, de ACCORD-studie en de ADVANCE-studie, uitgevoerd bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes (evolutie van minstens 8 tot 10 jaar) en een hoog cardiovasculair risico (d.w.z. bestaande cardiovasculaire aandoening en/of minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor) werd nagegaan in welke mate een nog intensievere glykemiecontrole (HbA1c < 6 of 6,5%) het risico van vasculaire complicaties verder vermindert ten opzichte van de standaardbehandeling (HbA1c 7 à 7,5%) [ACCORD-studie: *NEJM* 2008;358:2545-59; ADVANCE-studie: *NEJM* 2008;358:2560-72, met twee daarbij horende editoriaalen 2630-3 en 2633-5].

ACCORD-studie

In de ACCORD-studie werd door intensieve controle van de glykemie gestreefd naar een HbA1c-gehalte < 6%. Het primair eindpunt was een combinatie van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident en cardiovasculaire mortaliteit (alle macrovasculaire

complicaties). Omwille van een toename van de mortaliteit in de groep met de meer intensieve behandeling (HbA1c < 6%) ten opzichte van de groep waarin gestreefd werd naar een HbA1c-gehalte tussen 7 en 7,9%, werd deze studie-arm 18 maanden vroeger dan voorzien gestopt, na een follow-up van 3,5 jaar. De verhoging van de mortaliteit in deze studie komt overeen met één bijkomend overlijden voor 95 patiënten die gedurende 3,5 jaren werden behandeld (*Number Needed to Harm* of NNH = 95). De mortaliteit in de twee groepen was echter lager dan deze gezien in epidemiologische studies bij hetzelfde type patiënten. De resultaten na een follow-up van 3,5 jaar tonen evenmin een statistisch significante daling van het risico van majeure cardiovasculaire accidenten bij de intensief behandelde groep. De ACCORD-studie wordt voortgezet met minder strikte criteria van glykemiecontrole (HbA1c tussen 7 en 7,9%).

ADVANCE-STUDIE

In de ADVANCE-studie werd door intensieve controle van de glykemie gestreefd naar een HbA1c-gehalte < 6,5%. Het primair eindpunt was een combinatie van macrovasculaire accidenten (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair infarct en cardiovasculaire mortaliteit) en microvasculaire accidenten (optreden of verergeren van retinopathie of nefropathie). De resultaten na een follow-up van 5 jaar (mediaanwaarde) tonen een statistisch significante daling van het primair eindpunt in de groep met intensieve behandeling, vergeleken met de groep met minder intensieve behandeling, maar deze daling is vooral te wijten aan een vermindering van de nefropathie. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee groepen

pen wat betreft de retinopathie, de macrovasculaire accidenten, de cardiovasculaire mortaliteit en de totale mortaliteit.

Discussie

De ACCORD-studie en de ADVANCE-studie tonen dat bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico, controle van de glykemie waarbij gestreefd wordt naar een HbA1c-gehalte lager dan 6 à 6,5%, het risico van majeure vasculaire complicaties niet verder vermindert ten opzichte van de minder intensieve behandeling (althans niet tijdens de eerste vijf behandelingsjaren). De resultaten van de ADVANCE-studie tonen echter wel een gunstig effect van de zeer intensieve behandeling op de nefropathie. Deze studies laten geen besluiten toe in verband met het effect van een zeer intensieve behandeling bij patiënten met type 2-diabetes met laag cardiovasculair risico (d.w.z. zonder bestaande cardiovasculaire aandoening of bijkomende cardiovasculaire risicofactor). Hoewel deze twee studies geen overtuigende argumenten leveren voor een controle van het HbA1c-gehalte lager dan 7%, stellen zij het nut van strikte controle van de glykemie niet in vraag, met als streefwaarde een HbA1c-gehalte zo dicht mogelijk bij 7%, zoals aanbevolen in de meeste richtlijnen. Wanneer dit gehalte niet kan worden bereikt, dient de behandeling te worden herzien. Indien men toch streeft naar een HbA1c-gehalte lager dan 6 à 6,5 %, dient het verwachte voordeel, in het bijzonder in termen van microvasculaire complicaties, afgewogen te worden ten opzichte van het risico van ongewenste effecten zoals het verhoogde risico van ernstige hypoglykemie.

Nota

Dit artikel betreft de intensieve controle van de glykemie bij patiënten met type 2-diabetes met hoog cardiovasculair risico. Het is echter duidelijk dat een intensieve, multifactoriële aanpak van de andere cardiovasculaire risicofactoren bij deze patiënten zeer belangrijk is. De resultaten van een observationele studie, recent verschenen in de *New England Journal of Medicine* [2008;358:580-91, met discussie in *Minerva* 2008;7:106-7] wijzen erop dat het gunstig effect op het cardiovasculaire risico van een multifactoriële aanpak, zoals gezien was in de STENO-studie na een follow-up van 7,8 jaar, behouden blijft na een follow-up van 13,3 jaar, met daarenboven ook een daling van de mortaliteit.

In de ACCORD-studie en de ADVANCE-studie werd bij patiënten met type 2-diabetes en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor ook het effect van intensieve controle

van de bloeddruk op het risico van cardiovasculaire accidenten nagegaan. Deze arm van de ACCORD-studie is nog steeds lopende. De resultaten van deze studie-arm van de ADVANCE-studie werden gepubliceerd in *The Lancet* [2007;370:829-40 met editoriaal 804-5]. De resultaten tonen een daling van het risico van majeure cardiovasculaire accidenten met 9%, evenals een daling van het risico van overlijden met 14 % bij de patiënten (hypertensief of normotensief) die intensief werden behandeld met een associatie van perindopril en indapamide (2 mg/0,625 mg, na drie maanden verhoogd tot 4 mg/1,25 mg, bovenop de gebruikelijke behandeling). Deze resultaten bevestigen het nut van strikte bloeddrukcontrole (<130/80 mmHg) bij diabetici met hoog cardiovasculair risico, maar ze laten niet toe te stellen dat de gebruikte associatie doeltreffender is dan andere antihypertensiva of andere associaties van antihypertensiva [zie Folia april 2004].

ERRATUM IN DE NEDERLANDSTALIGE TRANSPARANTIEFICHE 'GENEESMIDDELEN BIJ OSTEOPOROSE'

In de Nederlandstalige prijstabel van de Transparantiefiche 'Geneesmiddelen bij osteoporose' (meegestuurd met de Folia van juli 2008) werd door een technische fout de prijsaanduiding van een aantal specialiteiten omgewisseld.

De correcte prijzen worden in de tabel hieronder vermeld. Deze gegevens werden eveneens aangepast in de elektronische versies van de Transparantiefiche op de website van het BCFI.

	Publieksprijs voor 1 jaar behandeling (€)*	Remgeld voor 1 jaar behandeling voor gewoon verzekerden (€)*
Osteodidronel®	107	26,76
Bonviva® (beide vormen)	413,52	48,80
Actonel® dagelijks	422,31	80,39
Actonel® wekelijks	421,16	52,87
Aclasta®	399,23	12,20

* Situatie op 1 juli 2008