

## Effekt der intensiven blutzuckersenkenden Therapie auf die mikrovaskulären Outcomes bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: eine Analyse im Rahmen der randomisierten ACCORD-Studie

### Hintergrund

Die Hyperglykämie ist bei Typ-2-Diabetikern mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob in ACCORD bei Typ-2-Diabetikern durch Senkung der Blutzuckerwerte eine Reduktion der Rate an mikrovaskulären Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) erreicht werden konnte.

### Methoden

■ Im Rahmen der ACCORD-Studie, einer in Nordamerika durchgeführten randomisierten Parallelgruppenstudie, wurden 10.251 Typ-2-Diabetiker mit einer mittleren Diabetesdauer von etwa 10 Jahren und hohen HbA<sub>1c</sub>-Werten (>7,5%) und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren (≥2) unverblindet einer von zwei Therapiestrategien zugeordnet:

- intensive Therapie (Blutzuckerziel HbA<sub>1c</sub> <6,0%; n=5.128) oder
- Standardtherapie (Blutzuckerziel HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,9%; n=5.123)

Die Patienten erhielten außerdem eine Therapie zur Blutdrucksenkung (intensive Therapie und Standardtherapie) sowie eine lipidsenkende Behandlung (Fenofibrat oder Placebo).

■ Die Behandlung in der Gruppe unter intensiver Therapie wurde nach einem medianen Zeitraum von 3,7 Jahren aufgrund einer erhöhten Rate der allgemeinen Mortalität vorzeitig beendet; die Patienten erhielten anschließend während eines medianen Restzeitraums von 1,3 Jahren alle eine Standardtherapie. Zum Zeitpunkt des

Wechsels bestand ein signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf die HbA<sub>1c</sub>-Medianwerte (6,3% [5,9–7,0%] intensive Therapie vs. 7,6% [7,0–8,2%] Standardtherapie; p<0,0001). Am Ende der Studie waren die Werte in der vormals intensiv behandelten Gruppe nach wie vor signifikant niedriger (7,2% [6,6–7,9%] vs. 7,6% [7,0–8,3%]; p<0,0001).

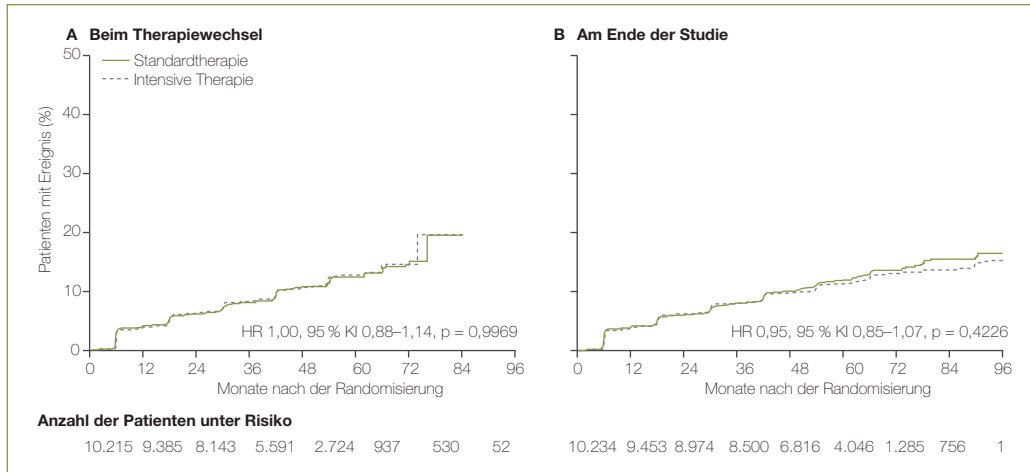
- Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Outcomes zum Zeitpunkt des Wechsels der Therapie und am Ende der Behandlung analysiert.
- Vorab festgelegte zusammengesetzte Zielkriterien im Rahmen dieser Analyse:
  - Primäres Zielkriterium: Dialyse oder Nierentransplantation, hoher Serumkreatininspiegel (>291,7 µmol/l), Photokoagulation der Retina oder Vitrektomie.
  - Sekundäres Zielkriterium: periphere Neuropathie plus primäres Zielkriterium.
- Zusätzliche Prüfung von 13 vorab festgelegten sekundären Messparametern in Bezug auf Nieren, Augen und die periphere Nervenfunktion.

### Ergebnisse

- Zum Zeitpunkt der Beendigung der intensiven Therapie und des Wechsels dieser Patienten auf eine Standardtherapie war das erste zusammengesetzte Zielkriterium wie folgt erreicht:
  - 443 von 5.107 Patienten der Gruppe unter intensiver Therapie
  - 444 von 5.108 Patienten der Standardgruppe (HR 1,00, 95% KI 0,88–1,14; p=1,00)



© 2011  
Elsevier Professional Education,  
München



**Abbildung 1** Kaplan-Meier-Plots zum primären zusammengesetzten mikrovaskulären Zielkriterium entsprechend der Therapiegruppe

Das Zielkriterium war definiert als Entwicklung von Nierenversagen, Photokoagulation der Retina oder Vitrektomie zur Behandlung der Retinopathie. (A) Daten bis zur Umstellung der vormalig intensiv Behandelten auf die Standardtherapie. (B) Alle Daten bis zum Ende der Studie. Die Hazard Ratios wurden für klinische kardiovaskuläre Erkrankungen am Ausgangszeitpunkt und Behandlungszuordnung bei Studie 2 adjustiert.

Zweites zusammengesetztes Zielkriterium:

- 1.591 von 5.107 Patienten der Gruppe unter intensiver Therapie
- 1.659 von 5.108 Patienten der Standardgruppe (0,96, 0,89–1,02; p=0,19)

■ Am Ende der Studie waren die Ergebnisse vergleichbar:

- Erstes zusammengesetztes Zielkriterium: 556 von 5.119 vs. 586 von 5.115 (HR 0,95, 95% KI 0,85–1,07; p=0,42)

- Zweites zusammengesetztes Zielkriterium: 1.956 von 5.119 vs. 2.046 von 5.115 (0,95, 0,89–1,01; p=0,12)

■ Unter intensiver Therapie wurde das Risiko für fortgeschrittene mikrovaskuläre Komplikationen nicht gesenkt, das Auftreten von Albuminurien und einiger Messparameter für Augenkomplikationen und Neuropathien jedoch verzögert.

	Blutzuckerkontrolle				Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert	NNT
	Intensive Therapie		Standardtherapie				
	Ereignisse/n	%	Ereignisse/n	%			
Erstes zusammengesetztes Zielkriterium	556/5.119	10,9	586/5.115	11,5	0,95 (0,85–1,07)	0,4226	
Zweites zusammengesetztes Zielkriterium	1.956/5.119	38,2	2.046/5.115	40,0	0,95 (0,89–1,01)	0,1172	
Neph-1: neu aufgetretene Mikroalbuminurie	720/3.250	22,2	828/3.273	25,3	0,85 (0,77–0,94)	0,0012	32
Neph-2: neu aufgetretene Makroalbuminurie	195/4.397	4,4	272/4.424	6,1	0,71 (0,59–0,86)	0,0003	58
Neph-3: ESRD	138/5.119	2,7	151/5.115	3,0	0,92 (0,73–1,16)	0,4881	
Neph-4: Verdopplung des SCr oder Abnahme der eGFR um >20 U	2.956/5.041	58,6	2.943/5.035	58,5	1,04 (0,99–1,10)	0,1071	
Neph-5: Vorliegen der Kriterien Neph-2, Neph-3 bzw. Neph-4	3.056/5.119	59,7	3.077/5.115	60,2	1,03 (0,98–1,08)	0,2700	
Auge-1: Photokoagulation oder Vitrektomie	440/4.915	9,0	456/4.933	9,2	0,97 (0,85–1,10)	0,6176	
Auge-2: Katarakt-OP	696/4.915	14,2	775/4.933	15,7	0,89 (0,80–0,99)	0,0265	65
Auge-3: Verschlechterung der Sehschärfe um 3 Linien	899/4.716	19,1	979/4.725	20,7	0,91 (0,83–1,00)	0,0467	60
Auge-4: schwerer Visusverlust*	384/4.748	8,1	385/4.774	8,1	1,01 (0,88–1,16)	0,9058	
Neuro-1: Neuropathie (MNSI-Score > 2,0)	1.514/3.312	55,6	1.640/2.797	58,6	0,92 (0,86–0,99)	0,0265	33
Neuro-2: Verlust der Wahrnehmung von Vibrationen	981/4.227	23,2	1.050/4.217	24,9	0,93 (0,85–1,01)	0,0808	
Neuro-3: Verlust der Achillesreflexe	1.514/3.312	45,7	1.612/3.271	49,3	0,90 (0,84–0,97)	0,0050	28
Neuro-4: Verlust der Wahrnehmung von leichten Berührungen	554/4.596	12,1	645/4.573	14,1	0,85 (0,76–0,95)	0,0043	49

**Abbildung 2** Vergleich der intensiven Therapie mit der Standardtherapie in Bezug auf alle mikrovaskulären Outcomes bis zum Ende der Studie

Die intensive Therapie wurde aufgrund erhöhter Mortalitätsraten vor dem regulären Ende der Studie beendet und die Patienten auf die Standardtherapie umgestellt. Die Hazard Ratios wurden für klinische kardiovaskuläre Erkrankungen am Ausgangszeitpunkt und Behandlungszuordnung bei Studie 2 adjustiert. NNT = Number Needed To Treat, Anzahl der Personen, die behandelt werden müssen. ESRD = Endstage Renal Disease, Nierenerkrankung im Endstadium (definiert als Dialysepflicht oder Serumkreatinin-Konzentration von > 291,72 µmol/l). SCr = Serumkreatinin. eGFR = Estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. MNSI = Michigan Neuropathy Screening Instrument Score. \*Definiert als Snellen-Fraktion von < 20/200.

- Am Ende der Studie erwies sich die intensive Therapie im Hinblick auf 7 sekundäre Zielkriterien als überlegen ( $p < 0,05$ ).

### Interpretation

- Es wurde kein signifikanter Effekt der intensiven Blutzuckersenkung auf die beiden vorab festgelegten zusammengesetzten mikrovaskulären Outcomes festgestellt.
- Die Reduktionen in Bezug auf Albuminurien unter intensiver Therapie unterstreichen den Nutzen, den eine strenge Blutzuckerkontrolle bei älteren Diabetikern, solchen mit langem Krankheitsverlauf und jenen mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Risikofaktoren haben kann.
- Die signifikanten Risikoreduktionen in Bezug auf die Entwicklung peripherer Neuropathien lassen darauf schließen, dass das Risiko für Ulzera und die Anzahl der zukünftigen Beinamputationen im Rahmen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie gesenkt werden können, vorausgesetzt der Effekt hält an.
- Mikrovaskuläre Benefits einer intensiven Therapie mit normnahen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerten

sollten jedoch bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko abgewogen werden gegenüber der in ACCORD beobachteten erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität, der Gewichtszunahme und dem höheren Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien.

### Zusammenfassung basierend auf dem Originalartikel:

#### Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial

F. Ismail-Beigi, T. Craven, M.A. Banerij, J. Basile, J. Calles, R.M. Cohen, R. Cuddihy, W.C. Cushman, S. Genuth, R.H. Grimm Jr., B.P. Hamilton, B. Hoogwerf, D. Karl, L. Katz, A. Krikorian, P. O'Connor, R. Pop-Busui, U. Schubart, D. Simmons, H. Taylor, A. Thomas, D. Weiss, I. Hramiak für die ACCORD-Studiengruppe  
*The Lancet 2010;376:419-430*

Obwohl der Inhalt dieser Publikation von Elsevier Professional Education mit größter Sorgfalt zusammengestellt wurde, können der Verlag und seine Erfüllungsgehilfen keine Verantwortung oder Haftung für die Aktualität der Informationen, Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder in der Übersetzung oder für mögliche Konsequenzen übernehmen. Vor Verschreiben des Produktes ist die jeweils gültige Fachinformation zu Rate zu ziehen. Mit freundlicher Unterstützung der Berlin-Chemie AG.



© 2011  
Elsevier Professional Education,  
München