DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 42, S. 27; Ausgabe 04 / 2008

Intensive Blutzuckersenkung bei Typ-2-Diabetikern ungünstig? Die ACCORD-Studie

In Österreich wird gerade an der Implementierung eines Disease Management Programms für Typ-2-Diabetiker (DM2) gearbeitet mit dem Ziel, die Stoffwechselkontrolle zu verbessern und den HbA1c-Wert zu senken. Allerdings muss die Strategie, den HbA1c-Wert zu normalisieren, nach den vorläufigen Ergebnissen der ACCORD-Studie wohl neu überdacht werden.

Das US-amerikanische National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) hat in einer Presseaussendung am 6. Februar 2008 den vorzeitigen Abbruch eines Arms der von ihm finanzierten ACCORD-Studie (**A**ction to **C**ontrol **C**ardi**O**vascular **R**isk in **D**iabetes) bekannt gegeben, nachdem sich überraschend gezeigt hat, dass eine intensive Blutzuckersenkung bei Hochrisikopatienten mit DM2 mit signifikant höherer Letalität assoziiert war (1).

Die randomisierte multizentrische Studie (75 Kliniken in den USA und Kanada) untersuchte in einem doppelten 2×2-faktoriellen Design etwa 10 000 Typ-2-Diabetiker mit einer bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankung oder zumindest zwei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei diesen Hochrisikopatienten wurden nicht spezielle Arzneimittel, sondern verschiedene Therapiestrategien verglichen. Alle Patienten wurden antidiabetisch behandelt (beliebige Kombination aus Diät, oralen Antidiabetika und Insulin) mit einer 1:1-Randomisierung in einen ”Standard-Arm” mit einem HbA1c-Zielwert von 7,0%-7,9% und einen ”Intensiv-Arm” mit einem HbA1c-Zielwert von 6,0%. Abhängig von Blutdruck- und Cholesterinwerten wurden die Patienten außerdem einem von zwei weiteren Studienarmen zugeteilt: Vergleich einer lipidsenkenden Kombinationstherapie aus Statin plus Fibrat vs. Monotherapie mit Statin oder Vergleich einer antihypertensiven Therapie mit einem systolischen Zielwert 120 mmHg vs. 140 mmHg.

Primärer Endpunkt der ACCORD-Studie ist das erste Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache). Nach einer mittleren Behandlungszeit von vier Jahren zeigte sich im Standardtherapie-Arm (erreichter mittlerer HbA1c-Wert 7,5%) wider Erwarten eine signifikant niedrigere Letalität von 11/1000/Jahr (insgesamt 203 Todesfälle bislang) im Vergleich zum Arm mit intensiverer antihyperglykämischer Therapie (erreichter mittlerer HbA1c-Wert 6,4%) mit einer Letalität von 14/1000/Jahr (insgesamt 257 Todesfälle). Daher wurde jetzt entschieden, diesen Arm vorzeitig abzubrechen. Die höhere Letalität ergab sich durch häufigere tödliche Myokardinfarkte und plötzliche Todesfälle, während nicht-tödliche Ereignisse tendenziell seltener waren. Bis zum geplanten Ende der Studie im Juni 2009 erfolgt nun die antidiabetische Behandlung aller Patienten entsprechend dem ”Standard” mit einem HbA1c-Zielwert von 7,0%-7,9%; die beiden Arme mit lipid- und blutdrucksenkender Therapie laufen wie vorgesehen weiter.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Nach Ansicht des NHLBI geben die Studiendaten keine Hinweise auf eine potenzielle Ursache der vermehrten Todesfälle. Die Patienten des ”Intensiv-Arms” wurden allerdings sehr rigoros therapiert (bis zu viermal täglich Insulin und drei verschiedene orale Antidiabetika), so dass UAW (z.B. Hypoglykämien) und Arzneimittel-Interaktionen als Ursache für das schlechtere Ergebnis nicht auszuschließen sind. Zwar stehen diese Analysen noch aus, aber eindeutige Resultate sind wegen der zahlreichen Medikamente nicht zwangsläufig zu erwarten. Ein Zusammenhang mit Rosiglitazon, das bekanntermaßen mit einem erhöhten Myokardinfarkt-Risiko assoziiert ist (2), sei jedenfalls nicht ersichtlich. Außerdem wird angemerkt, dass die Letalität in beiden Studienarmen wesentlich niedriger war als es für diese Hochrisikogruppe erwartet wurde (ca. 50/1000/Jahr). Das NHLBI zieht den Schluss, dass zumindest für die Subgruppe von Diabetikern mit vergleichbaren demographischen Daten wie in der ACCORD-Studie (DM2 im Mittel seit 10 Jahren bestehend, mittleres Alter 62 Jahre, hohes kardiovaskuläres Risiko) ein HbA1c-Zielwert von ”um 7,0%” eher angemessen erscheint als der von der American Diabetes Association zurzeit empfohlene Zielwert von ” 7,0%”.

Fazit: In der ACCORD-Studie mit älteren Typ-2-Diabetikern und hohem kardiovaskulären Risiko war eine sehr intensive Blutzuckersenkung (HbA1c-Zielwert 6,0%) mit höherer kardiovaskulärer Letalität assoziiert. Daher wurde dieser Behandlungsarm abgebrochen. Mit Medikamenten, einschließlich Insulin, lässt sich bei Diabetikern ein normales Blutzuckerniveau ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr nicht erreichen. Ziel sollte eine gute Stoffwechseleinstellung ohne schwere Hypoglykämien und eine Normalisierung des Blutdrucks sein. Einmal mehr zeigt sich hier eine Diskrepanz zwischen theoretisch günstigen Laborwerten und klinischen Endpunkten.

Literatur

1. http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?id=2551 Link zur Quelle
2. AMB 2007, **41**, 45a. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.