

## **ACCORD-STUDIE: Neue Erkenntnisse zur Herz-Kreislauf-Prävention**

Durch die weltweite Zunahme des Diabetes mellitus (Typ 2) gewinnt auch die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei den Betroffenen an allgemeiner Bedeutung. Im Rahmen der ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) wurde bei Diabetikern der Effekt einer aggressiven Einstellung des Blutzuckers, des Blutdrucks sowie der Lipide auf die Ereignisrate kardiovaskulärer Erkrankungen im Vergleich zu einer Standardtherapie untersucht.<sup>1</sup>

10.251 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Bei den Teilnehmern war durchschnittlich seit 10 Jahren ein Typ 2-Diabetes diagnostiziert. Die Studienteilnehmer wiesen entweder eine diagnostizierte Gefäßerkrankung oder 2 weitere Risikofaktoren auf (erhöhtes Cholesterin, erhöhter Blutdruck, Nikotinkonsum, Übergewicht).

Die Ergebnisse zur Blutzuckereinstellung wurden im Juli 2008, die Ergebnisse zur Lipid- und Blutdruckbehandlung im März 2010 zur jährlichen Tagung des American College of Cardiology (ACC) veröffentlicht.<sup>2-4</sup>

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt bestand aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichen Herzinfarkten und nicht-tödlichen Schlaganfällen.

Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. die Kombination des primären Endpunktes plus Revaskularisierung oder Hospitalisierung aufgrund eines Herzversagens, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, bedeutende koronare Ereignisse (d.h. tödliche Ereignisse, nicht-tödliche Myokardinfarkte, instabile Angina pectoris), die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes, alle Schlaganfälle und KHK-bedingter Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer KHK. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus tödlichem und nicht-tödlichem Nierenversagen oder Photokoagulation/Vitrektomie bei diabetischer Neuropathie. Darüber hinaus wurden u.a. auch Lebensqualität und Kosten-Effektivität als sekundäre Endpunkte analysiert.

### **ACCORD-Glukose Studie**

Im Studienarm zur Glukosestoffwechseleinstellung wurden zwei Gruppen mit unterschiedlichen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerten untersucht. Der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert in der aggressiv behandelten Gruppe (5.128 Diabetiker) betrug < 6%, in der Standardtherapiegruppe (5.123 Diabetiker) sollte ein HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von 7,0 bis 7,9% erreicht werden. Zu Beginn der Studie betrug der Median des HbA<sub>1c</sub> 8,1%. In der Studie durften alle zugelassen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen und Kombinations-therapien eingesetzt werden.

#### **Ergebnisse und Kernaussagen von ACCORD-Glukose<sup>2</sup>**

Der primäre Endpunkt wurde unter der aggressiven Therapie von 352 Teilnehmern erreicht, in der Standardtherapiegruppe von 371 Teilnehmern. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion um 10 %, die mit einem p-Wert von 0,16 allerdings nicht signifikant ist.

Die Untersuchung der aggressiven Glukosekontrolle (HbA<sub>1c</sub>-Zielwert: <6%) wurde im Februar 2008 nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen, weil die Sterblichkeit unter dieser Therapie um 22% signifikant höher war als bei Diabetikern unter Standardtherapie (HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von 7,0 bis 7,9%).<sup>2</sup>

Folgende Gründe wurden zur Erklärung dieser signifikant erhöhten Mortalität publiziert<sup>5-7</sup>:

- Vor dem Hintergrund der erhöhten Rate an schweren Hypoglykämien muss die Zahl der nicht klar zugeordneten Todesfälle (19 von 41) hinsichtlich einer kausalen Verbindung hinterfragt

werden<sup>5</sup> (schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe: 830 vs. 261,  $p < 0,001$ ; mit Fremdhilfe durch med. Personal: 538 vs. 179,  $p < 0,001$ ).

- Eine deutliche Gewichtszunahme (durchschnittlich 3,5 kg, 27,8 % mit über 10 kg Gewichtszunahme) bei den aggressiv behandelten Teilnehmern könnte als Ursache in Betracht gezogen werden. Möglicherweise ist diese Gewichtszunahme nicht nur durch eine Zunahme des Fettgewebes zu erklären: Mehr als 70 % der aggressiv behandelten Teilnehmer erhielten im Rahmen einer Kombinationstherapie u.a. Thiazolidinedione, die zu einer vermehrten Einlagerung von Wasser im Gewebe führen.<sup>5</sup>
- 92 % der aggressiv behandelten Teilnehmer nahmen das Thiazolidinedion Rosiglitazon ein, das wiederholt mit einer erhöhten Rate von kardialen Todesfällen in Verbindung gebracht wurde.<sup>5</sup> Zu berücksichtigen ist jedoch, dass auch 58 % der Teilnehmer aus der Kontrollgruppe Rosiglitazon eingenommen haben.
- Möglicherweise spielten Wechselwirkungen der Polypharmakotherapie eine Rolle: 52 % der aggressiv behandelten Teilnehmer nahmen neben Insulin drei orale Antidiabetika ein (16 % in der Kontrollgruppe).<sup>6</sup>
- Auch der Zeitraum, in dem die Reduktion des HbA<sub>1c</sub> erfolgt, könnte eine Rolle spielen: Der Wert fiel innerhalb von 4 Monaten um 1,4 Prozentpunkte.<sup>7</sup>

Fazit: Eine sehr aggressive Blutzuckersenkung (HbA<sub>1c</sub>-Zielwert: <6%) ist bei Diabetikern nicht ohne Risiko, so dass die Standardtherapie mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert um 7% ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

## **ACCORD Lipid Studie**

Bei ACCORD-Lipid wurde eine lipidsenkende Kombinationsbehandlung mit Simvastatin und Fenofibrat im Vergleich zu einer Monotherapie mit Simvastatin in einem randomisierten, plazebokontrollierten Studiendesign untersucht.<sup>8</sup> Viele der Teilnehmer wiesen keine erhöhten Triglyzeride oder niedrige HDL-Cholesterinwerte auf – obwohl aktuelle Leitlinien dies für den Einsatz von Fenofibraten erfordern. 5.518 Teilnehmer der ACCORD-Kohorte aus den USA und Kanada wurden in ACCORD-Lipid eingeschlossen.

### **Ergebnisse und Kernaussagen von ACCORD Lipid<sup>3</sup>**

Die Ergebnisse und Kernaussagen umfassen im Wesentlichen:

- Die Mehrzahl aller Diabetiker ist mit einem Statin zur Erreichung von LDL-Cholesterin-Zielwerten ausreichend eingestellt. Hier konnte keine Überlegenheit einer Kombinationbehandlung mit Fenofibrat und Simvastatin festgestellt werden.
- Unter einer Statin-Monotherapie ist die Ereignisrate bei Diabetikern mit Dyslipidämie (Triglyzeride über 204 mg/dl und HDL-Cholesterin unter 34 mg/dl) trotz eines reduzierten LDL-C von durchschnittlich 80 mg/dl mit 17,32 % um etwa 70 % höher ist als bei allen anderen Diabetikern (10,11 %).
- Obwohl statistisch grenzwertig, scheinen Diabetiker mit ausgeprägter Dyslipidämie (Triglyzeride >204 mg/dl und HDL-Cholesterin <34 mg/dl) als Subgruppe von einer Kombination Simvastatin und Fenofibrat zu profitieren („p value for interaction“ = 0,06). Die Reduktion im primären Endpunkt zwischen der gesamten Gruppe und der Dyslipidämie-Subgruppe beträgt 31 %, hierfür ist allerdings kein p-value angegeben (s. Supplement Appendix 1, S. 28, Sektion 19).<sup>3</sup> Insofern ist bei der Interpretation der Ergebnisse durchaus Vorsicht angebracht.
- Die Kombination von Fenofibrat und Simvastatin scheint sicher zu sein.
- Die Inzidenz von Mikro- und Makroalbuminurie ist unter der Kombinationstherapie mit Fenofibrat und Simvastatin geringer.

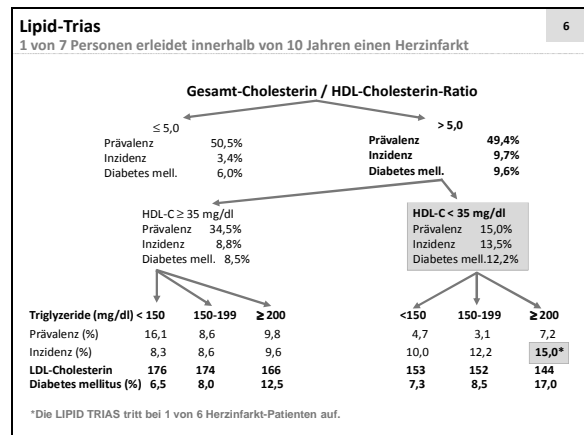
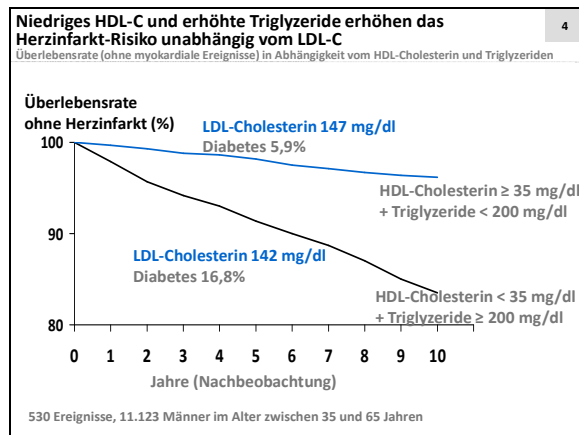
## Dyslipidämien in der PROCAM-Studie

Das Phänomen, dass eine Dyslipidämie (definiert als hohe Triglyzeride und niedriges HDL-Cholesterin) mit einem besonders hohen Herzinfarkt-Risiko verbunden ist, beobachten wir allerdings auch in der PROCAM-Studie:

### Herzinfarktrisiko (pro 1.000 in 10 Jahren) in Abhängigkeit von Triglyzeriden und HDL-Cholesterin

Triglyzeride	HDL-Cholesterin		
	≥ 55 (mg/dl)	35-54 (mg/dl)	<35 (mg/dl)
<150 (mg/dl)	36	51	96
150-199 (mg/dl)	59	69	117
≥200 (mg/dl)	82	91	135

406 tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte bei 7152 Männern im Alter von 35-65 Jahren



## **ACCORD Blutdruck Studie (ACCORD Blood Pressure)**

Ziel von ACCORD Blood Pressure (ACCORD BP) war es, den Wert einer aggressiven Blutdruckkontrolle zur Reduktion kardiovaskulärer Events bei Typ 2-Diabetikern zu untersuchen. Dazu wurde eine aggressive Blutdruckkontrolle (systolischer Blutdruckzielwert <120 mmHg) mit einer leitlinienkonformen Blutdruckkontrolle (systolischer Blutdruckzielwert <140 mmHg) bei 4.733 Teilnehmern verglichen.

Zur Erreichung der Blutdruckzielwerte wurden verschiedene Medikamente und Kombinationen eingesetzt, z.B. ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und  $\beta$ -Blocker.

### **Ergebnisse und Kernaussagen von ACCORD BP<sup>4</sup>**

In der aggressiv therapierten Gruppe wurde der mittlere systolische Blutdruck auf durchschnittlich 119,3 mmHg gesenkt werden, in der Kontrollgruppe auf durchschnittlich 133,5 mmHg. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt (Schlaganfall, Herzinfarkt, HerzkreislaufTod) konnte nicht signifikant gesenkt werden (1,87 % in der aggressiv therapierten Gruppe vs. 2,09 % in der Kontrollgruppe,  $p=0,20$ ). Hierbei ist anzumerken, dass der primäre Endpunkt relativ selten erreicht wurde (208 Ereignisse in der aggressiv therapierten Gruppe, 237 Ereignisse in der Kontrollgruppe).

Das Risiko eines Schlaganfalls wurde in der aggressiv therapierten Gruppe um 41% ( $p=0,01$ ) gesenkt. Um 1 Schlaganfall zu verhindern, wäre es notwendig, 89 Patienten über 5 Jahre aggressiv zu behandeln. Das Risiko schwerer Nebenwirkungen war in der aggressiv therapierten Gruppe jedoch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (3,3 % vs. 1,3 %,  $p<0,0001$ ).

Die Mortalität in der aggressiv therapierten Gruppe war im Vergleich zum Kontrollarm tendenziell höher (Jahresrate 1,28 % vs. 1,19 %,  $p=0,55$ ). Zu beachten ist weiterhin, dass in der aggressiv therapierten Gruppe einige Marker der Nierenfunktion signifikant verschlechtert waren (z.B. GFR).

Derzeit gebe es somit keine evidenzbasierte Berechtigung für eine Reduktion des systolischen Blutdrucks unter 120 mmHg bei Diabetikern, fasste auch Prof. Dr. Peter M. Nilsson von der Universitätsklinik Malmö, Schweden, das Ergebnis der Studie zusammen.

Ob diese Ergebnisse auch bei Patienten ohne Diabetes gelten, werden weitere Studien wie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) zeigen.

## Referenzen:

1. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am. J. Cardiol.* 2007;99(12A):21i-33i.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(24):2545-2559.
3. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010:NEJMoa1001282.
4. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010:NEJMoa1001286.
5. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(24):2630-2633.
6. NHLBI - Press Release. Available at:  
<http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?id=2573> [Accessed March 18, 2010].
7. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(24):2633-2635.
8. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am. J. Cardiol.* 2007;99(12A):56i-67i.