

Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes

Klinische vraag

Is er een verschil in mortaliteit wanneer type 2-diabetespatiënten met microalbuminurie worden behandeld met multifactoriële versus conventionele zorg?

Duiding

J. Wens

Bespreking van

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;358:580-91.

Achtergrond

De Steno-2-studie, eerder besproken in *Minerva*¹, toonde aan dat een intensieve multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren voor cardiovasculair lijden bij type 2-diabetespatiënten met microalbuminurie het risico van cardiovasculair lijden met de helft doet afnemen in vergelijking met een meer conventionele behandeling. Na een gemiddelde follow-up van 7,8 jaar kon men echter geen uitspraken doen over een effect op mortaliteit. Een bijkomende opvolgstudie was nodig om de uiteindelijke winst op het gebied van mortaliteit (globaal en cardiovasculair) en micro- en macrovasculaire complicaties na te gaan.

Bestudeerde populatie

- voor de RCT includeerde het Steno Diabetes Center van Copenhagen aanvankelijk 160 type 2-diabetespatiënten met blijvende microalbuminurie
- na een gemiddelde follow-up van 7,8 jaar waarbij 27 mensen stierven en er drie vroegtijdig de studie verlieten, werden 130 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 62,5 jaar verder opgevolgd in een observationele studie.

Onderzoeksoepzet

- observationele studie
- in de oorspronkelijke RCT werden de deelnemers gerandomiseerd in:
 - een interventiegroep: gedragsverandering (dieet, lichaamsbeweging, rookstop) en stapsgewijze medicamenteuze aanpak volgens strikte streefdoelen (HbA_{1c} <6,5%, nuchtere totale cholesterol <175 mg/dL, nuchtere triglyceriden <150 mg/dL, systolische bloeddruk <130 mmHg en diastolische bloeddruk <80 mmHg) door een team (arts, verpleegkundige en diëtiste)
 - en een controlegroep: gewone zorg door de huisarts conform de nationale Deense diabetesaanbeveling
- na afloop van de RCT werd bij de patiënten en de artsen van zowel de interventie- als de controlegroep het belang van een intensieve multifactoriële aanpak benadrukt.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit (overlijden door om het even welke oorzaak)
- secundaire uitkomstmaten: overlijden door cardiovasculaire oorzaak, samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat (cardiovasculair overlijden, niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct, CABG, PTCA, perifere revascularisatie, amputatie door ischemie)
- tertiaire uitkomstmaten: diabetische nefropathie, retinopathie en neuropathie
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- alle cardiovasculaire risicofactoren bleven tijdens de opvolgperiode van 5,5 jaar constant voor de oorspronkelijke interventiegroep (behalve de systolische bloeddruk) en verbeterden voor de oorspronkelijke controlegroep
- na een totale follow-up van 13,3 jaar was er significant minder sterfte in de interventiegroep dan in de controlegroep (ARR= 20% of NNT= 5) (zie tabel)
- ook het aantal cardiovasculaire overlijdens en alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen was significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep (zie tabel).

Besluit van de auteurs

Na een intensieve behandeling met de combinatie van verschillende geneesmiddelen en gedragsmodificatie bij hoogrisico type 2-diabetespatiënten blijft na de interventieperiode het gunstige effect op globale en cardiovasculaire mortaliteit en op het voorkomen van vasculaire complicaties behouden.

Financiering: Danish Health Research Council

Belangenvermenging: twee auteurs vermelden financiële banden met één of meerdere farmaceutische firma's.

Tabel: Aantal overlijdens, cardiovasculaire overlijdens en cardiovasculaire gebeurtenissen (n met % van de groep) in de interventiegroep versus de controlegroep met ARR en HR (95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde).

	Interventiegroep (n=80)	Controlegroep (n=80)	ARR	HR (95% BI; p-waarde)
Primaire uitkomstmaat				
Aantal overlijdens (%)	24 (30)	40 (50)	20	0,54 (0,32 tot 0,89; 0,02)
Secundaire uitkomstmaten				
Aantal cardiovasculaire overlijdens (%)	9 (11)	19 (24)	13	0,43 (0,19 tot 0,94; 0,04)
Aantal cardiovasculaire gebeurtenissen	51	158		0,41 (0,25 tot 0,67; < 0,001)

1. Sunaert P, Feyen L. Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2. *Minerva* 2004;3(1):11-4.
2. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva* 2002;31(1):45-7.
3. Lindström J, Louheranta A, Mannelín M, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle

- intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;12:3230-6.
4. Wens J. Effect van metformine en leefstijlinterventies op 'metabool syndroom'. *Minerva* 2006; 5(2):23-6.

Methodologische beschouwingen

Er gebeurde reeds een belangrijke selectie bij de start van de Steno-2-studie: van de 315 gerekruteerde patiënten werden er 160 geïncludeerd in de RCT. Na het beëindigen van de RCT werd de interventie volledig gestaakt en kregen beide groepen dezelfde informatie over het nut van een multifactoriële aanpak van type 2-diabetes. Vanaf dan ging het om een zuiver observationeel onderzoek zonder verdere inmenging van de onderzoekers. Tijdens de opvolgperiode werden 84% van de deelnemers uit de interventiegroep en 87% uit de controlegroep verder behandeld in gespecialiseerde diensten voor diabetes. Het gaat dus om een sterk geselecteerde studiepoulatie. De doodsoorzaak werd bepaald aan de hand van officiële overlijdensattesten. De registratie van andere gebeurtenissen gebeurde door een onafhankelijk comité. Dankzij onlineregistratie kon de observationele studie worden afgesloten wanneer minstens zestig mensen overleden waren. Zestig overlijdens waren immers nodig om een verschil tussen beide groepen te kunnen aantonen. Dankzij een voldoende lange follow-up (in totaal 13,3 jaar) en het hoge risico van de deelnemers, werd dit quatum bereikt.

Interpretatie van de resultaten

Na afloop van de observationele studie werd dus wel een significant verschil duidelijk in de cumulatieve incidentie van overlijden tussen beide onderzoekarmen. Ook de cumulatieve incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen (al significant verschillend na de interventie) nam toe tijdens de opvolgstudie. Hierbij moet wel vermeld worden dat deze studiepoulatie een hoger cardiovasculair risico had dan de doorsnee diabetespatiënt. Samen met de sterke selectie van de poulatie (zie hoger) laat dit (sterk) verhoogde risico niet toe om de resultaten van deze studie te extrapoleren naar de hele poulatie van patiënten met type 2-diabetes. Zeker is dat de grootte van het gemiddelde effect kleiner zal zijn in een minder geselecteerde poulatie.

Op het einde van de observatieperiode werden van alle overlevende deelnemers ook intermediaire variabelen verzameld (demografische gegevens, leefstijlgevoonten, biochemische waarden en geneesmiddelengebruik). Er bleek hierbij een significant verschil te bestaan in geneesmiddelengebruik. Zo kregen mensen uit de aanvankelijke controlegroep significant minder metformine (37% versus 66%), minder hypoglykemiërende sulfamiden (16% versus 40%), globaal minder orale antidiabetica (47% versus 84%) en minder insuline gecombineerd met een oraal antidiabeticum (42% versus 83%) dan mensen uit de interventie-

groep. Ook wat medicatie betreft die niet bedoeld is om de glykemie te controleren, is er variatie: minder aspirine (76% versus 85%), maar meer bètablokkers (32% versus 15%) en alle antihypertensiva samen (100% versus 93%). Omdat we van de patiënten die overleden tijdens de follow-up (ongeveer de helft van de oorspronkelijke studiepoulatie!) deze gegevens niet hebben, kunnen we de betekenis van deze verschillen in behandeling onmogelijk interpreteren. Het verloop van de risicofactoren tijdens de opvolgperiode illustreert zeer goed het belang van een multifactoriële aanpak: in de controlegroep daalde de diastolische bloeddruk verder (reeds gedaald tijdens de interventieperiode) en kenden ook andere risicofactoren een gunstig verloop (nuchtere glykemie, HbA_{1c}, totale cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en albuminesecretie). De auteurs wijten deze verbetering aan een verhoogde aandacht voor risicofactoren tijdens de observatieperiode.

Andere studies

Het protocol van deze studie laat niet toe om de waarde van de verschillende deelcomponenten uit deze complexe interventie afzonderlijk te berekenen om zo een prioriteitenlijst voor de behandeling van hoogrisicopatiënten met type 2-diabetes te kunnen opmaken. Het belang van leefstijladviezen werd vooral onderzocht in de preventie van diabetes²⁻⁵, maar is minder duidelijk bij de aanpak van hoogrisicopatiënten. De UKPDS-studie berekende dat er 88 patiënten gedurende tien jaar een intensieve diabetesbehandeling moeten volgen om één sterfgeval ten gevolge van type 2-diabetes te voorkomen en dat er 38 patiënten moeten worden behandeld om in dezelfde tijdsperiode één hartinfarct te voorkomen⁶. Recent kreeg de intensieve behandeling van hoogrisicopatiënten met type 2-diabetes enige kritiek toen de ACCORD-studie⁷ achttien maanden vóór de geplande afloop werd stopgezet omwille van veiligheidsoverwegingen. De behandeling van type 2-diabetes met een combinatie van verschillende insulines en (nieuwe) orale antidiabetica om HbA_{1c} onder de actuele streefwaarde (HbA_{1c} <6 %) te houden, verhoogde de mortaliteit in vergelijking met minder strikte glykemiecontrole. Noch het voorkomen van hypo's, noch het gebruik van één bepaald geneesmiddel kon dit verschil voldoende verklaren. In de ADVANCE-studie⁸ met minder strenge streefwaarden dan in de ACCORD-studie (HbA_{1c} ≤6,5%) komt deze verhoogde mortaliteit niet naar voor (zie blz. 108). Verder onderzoek naar het effect van intensieve diabetesregeling is zeker noodzakelijk. Bovendien zijn dergelijke multifactoriële interventies erg duur en vragen ze voldoende omkadering.

● Besluit Minerva

Deze studie bevestigt het belang van een globale aanpak van type 2-diabetes waarbij alle risicofactoren strikt worden aangepakt bij patiënten met type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico (blijvende microalbuminurie). Het beschermende effect van een dergelijke multifactoriële aanpak op het gebied van cardiovasculaire preventie (na 7,8 jaar) zet zich verder na 13,3 jaar met daarbovenop een daling van de mortaliteit.



5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

6. Wens J. Intensieve behandeling van diabetes type 2. *Minerva* 1999;28(3):125-6.

7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.