

Effect van een intensieve multifactoriële therapie op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met type 2-diabetes ontdekt via screening

Duiding: V. Piessens, huisarts in UGC Nieuw Gent en Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.

Klinische vraag

Wat is na vijf jaar het effect op cardiovasculaire uitkomsten van een vroeg opgestarte intensieve multifactoriële behandeling in vergelijking met standaardzorg bij patiënten van 40 tot 69 jaar met type 2-diabetes ontdekt via screening?

Achtergrond

Patiënten met type 2-diabetes hebben een grotere kans op cardiovasculaire complicaties en sterfte. Een intensieve aanpak gericht op meerdere cardiovasculaire risicofactoren kan dit risico doen dalen¹. Type 2-diabetes heeft echter een lange symptoomvrije pre-diagnostische fase waardoor een behandeling vaak laatstijdig wordt opgestart. Anderzijds bestaat er nog onvoldoende bewijs over het effect van een intensieve multifactoriële behandeling, meteen opgestart na de detectie van type 2-diabetes door screening.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 3057 patiënten van gemiddeld 60,2 (SD 6,8) jaar, 58% mannen, 343 huisartspraktijken in Nederland, Groot-Brittannië (Cambridge en Leicester) en Denemarken bij wie type 2-diabetes (beantwoordend aan de WHO-criteria) via een stapsgewijze screening was vastgesteld
- exclusiecriteria: reeds vooraf gekende diabetes, levensverwachting <12 maanden, psychisch lijden waardoor geen informed consent kon gegeven worden, zwangerschap, borstvoeding, zich niet kunnen verplaatsen.

Onderzoekopzet

- pragmatische **clustergerandomiseerde RCT**
- stapsgewijze screening: bij alle geregistreerde patiënten van 40 tot 69 (in Nederland 50 tot 69) jaar werd op basis van een vragenlijst (Nederland en Denemarken) of gegevens uit het EMD (Cambridge) een risicoscore voor diabetes berekend; vervolgens werd vanaf een bepaalde score (drempel) een glykemie bepaling met de nodige confirmerende testen (HbA1c of OGTT) verricht; in Leicester werden alle patiënten zonder voorafgaande risicocalculatie uitgenodigd voor een OGTT
- interventie: getitreerde intensieve behandeling van glykemie tot HbA1c-streefwaarde <7% met (vanaf HbA1c>6,5%) dieet, daarna respectievelijk toevoegen van metformine, andere orale antidiabetica en insuline tot drempelwaarde is behaald; van bloeddruk tot BD-streefwaarde ≤135/85 mmHg met (vanaf BD ≥120/80 mmHg + cardiovasculaire voorgeschiedenis of risicofactor) start ACE-inhibitor en toevoegen volgens protocol van andere antihypertensiva; van totale cholesterolemie tot streefwaarde <194 mg/dl (<174 mg/dl bij patiënten met reeds bestaande ischemische hartziekte) met (vanaf Chol ≥135 mg/dl) statine tot maximale dosis en fibraat; met aspirine 75-80 mg/d indien geen contra-indicatie
- controle: praktijkgebonden standaardzorg voor diabetes mellitus
- huisartspraktijken in de interventiegroep kregen extra opleiding en ondersteuning en ontvingen beperkte financiële stimuli
- follow-up: vijf jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het optreden van een 'eerste cardiovasculaire gebeurtenis', dit is een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal AMI, niet-fataal CVA, revascularisatie en niet-traumatische amputatie
- secundaire uitkomstmaten: alle onderdelen van de primaire uitkomstmaat apart en totale mortaliteit
- **intention to treat analyse**
- Cox regressieanalyse per centrum; gevolgd door een fixed effects meta-analyse met **I² test** van alle centrumgebonden resultaten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil in het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis tussen de controle- en de intensieve therapiegroep (8,5% versus 7,2%; HR 0,83 (95% BI 0,65 tot 1,05; p=0,12; I² 0%))
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil tussen de controle- en de intensieve therapiegroep in cardiovasculair overlijden (1,6% vs 1,5%), myocardinfarct (2,3% vs 1,7%), CVA (1,4% vs 1,3%), revascularisatie (3,2% vs 2,6%) en globale mortaliteit (6,7% vs 6,2%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een interventie gericht op een vroege, intensieve behandeling van patiënten met type 2-diabetes geassocieerd is met een kleine, niet-significante daling van de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte.

Financiering van de studie: diverse nationale instituten en onderzoeks- en gezondheidsinstellingen; verschillende farmaceutische firma's

Belangenconflicten van de auteurs: zeven auteurs verklaren honoraria en andere financiële vergoedingen ontvangen te hebben van diverse farmaceutische firma's voor diverse redenen; vijf auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Er is in deze studie geen controlegroep opgenomen van patiënten met een klinisch gediagnosticeerde diabetes. Om deze reden kan deze studie geen antwoord geven op de vraag of het aanbieden van intensieve multifactoriële hulp aan patiënten waarbij de diagnose van diabetes op basis van klinische tekens duidelijk werd, een minder goed effect zou hebben op cardiovasculaire eindpunten vergeleken met patiënten waarbij de diagnose gesteld werd door middel van screening.

Gezien de aard van de interventie gebeurde in deze clustergerandomiseerde studie de randomisatie op praktijkniveau. Bij de berekening van de power werd rekening gehouden met het clustereffect. De onderzoekers konden voldoende patiënten includeren om een verschil in de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen te kunnen aantonen. In elk centrum was er een correcte sequentie van toewijzing. Gedurende de ganse studie wisten de patiënten niet aan welke groep ze toegewezen waren. De artsen en de verpleegkundigen konden uiteraard niet geblindeerd worden. De cardiovasculaire eindpunten werden toegewezen door een centraal comité van twee geblindeerde onderzoekers. Ook de verzameling van intermediaire parameters (zoals medicatiegebruik) gebeurde door geblindeerde onderzoekers. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt dat voor zeker een derde bestond uit revascularisatieprocedures, een weliswaar klinisch relevant maar door de behandelaar stuurbaar eindpunt. Bij de analyse van de resultaten hielden de auteurs rekening met de heterogeniteit tussen de centra (onder andere als gevolg van een verschil in screeningprocedure).

Interpretatie van de resultaten

Noch voor het primaire eindpunt, noch voor de secundaire eindpunten werd een statistisch significant verschil tussen beide groepen aangetoond. Er bestond wel een trend tot minder cardiovasculaire gebeurtenissen in de intensief behandelde groep. Wanneer we alleen rekening zouden houden met louter klinische eindpunten (dus zonder revascularisaties) zou het verschil echter verwaarloosbaar zijn.

Misschien was de opvolgperiode van vijf jaar te kort om een verschil te kunnen vaststellen. Daarnaast wijten de auteurs dit beperkte effect aan het feit dat ook de controlegroep heel intensief behandeld werd. Inderdaad, wanneer we kijken naar het geneesmiddelengebruik zien we voor beide groepen een toename en voor de intermediaire parameters (gewicht, bloeddruk, totale cholesterol) stellen we een verbetering vast tussen de start van de studie en na vijf jaar follow-up. Dat kan erop wijzen dat de geleverde standaardzorg al bijna aan het maximum van het haalbare zat. Hoewel we dit laatste moeten nuanceren gezien de controlegroep ook binnen een studiecontext werkte en misschien onvoldoende het werkelijke zorgniveau reflecteert.

Er was geen verschil in totale mortaliteit tussen beide groepen. Hieraan toevoegend vermelden de auteurs ook dat de mortaliteit ongeveer gelijk was aan die van de bevolking zonder diabetes en dat dit te danken is aan de intensieve behandeling in zowel interventie- als controlegroep. Het is wel best mogelijk dat er in de eerste preklinische jaren waarin diabetes zich ontwikkelt, geen verschil in mortaliteit bestaat tussen mensen met en zonder diabetes, maar deze studie laat niet toe om te bepalen vanaf wanneer een verschil optreedt en vanaf wanneer een behandeling vroeg genoeg komt om een verschil te maken.

In beide studie-armen namen de patiënten vijf jaar na de start van de studie gemiddeld vijf geneesmiddelen, terwijl dit vóór de screening nul was. Dit doet vragen rijzen bij de grote medicaliserende impact van de interventie. Men onderzocht de therapietrouw van deze 'klachtenvrije' patiënten niet en evenmin was er een rapportering van de ongewenste effecten voorzien. Verder onderzoek naar ongewenste effecten en effect op levenskwaliteit zou lopende zijn. In deze studie besteedt men vrijwel geen aandacht aan niet-medicamenteuze interventies. Er zijn nochtans sterke argumenten dat bijvoorbeeld meer bewegen en een mediterraan dieet aanhouden niet alleen zorgen voor een betere glykemieregeling en een verbetering van de cardiovasculaire parameters²⁻⁵, maar ook voor minder morbiditeit en mortaliteit^{6,7}. De onderbouwing voor agressieve cholesterolbehandeling en voor aspirine bij alle diabetici is bovendien zwak⁸⁻¹⁰.

Besluit Minerva

Deze clustergerandomiseerde RCT besluit dat na vijf jaar een vroege, intensieve behandeling van patiënten tussen 40 en 69 jaar met type 2-diabetes mellitus ontdekt na screening, geassocieerd is met een kleine, niet-significante daling in de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte. Uit deze studie kunnen we niets besluiten over het nut van screening van type 2-diabetes mellitus.

Voor de praktijk

In de aanbeveling van Domus Medica over type 2-diabetes wordt een gerichte, opportunistische screening aanbevolen bij personen met een duidelijk verhoogd risico voor type 2-diabetes (case-finding). Deze screening past bij voorkeur in een globale cardiovasculaire preventiestrategie bij personen vanaf 45 jaar¹¹. Vooralsnog ontbreekt solide bewijs dat deze screening leidt tot gezondheidswinst. Gezien het ontbreken van een controlegroep zonder screening, brengt de hier besproken studie hierover ook geen extra informatie aan. Deze studie kon evenmin een effect aantonen van een vroegtijdige intensieve medicamenteuze behandeling. Globale promotie van gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging is voorlopig de best onderbouwde strategie om de best mogelijke cardiovasculaire gezondheid te behouden.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be