

Senkt Acarbose das kardiovaskuläre Risiko?

JAMA veröffentlicht die Ergebnisse der STOP-NIDDM-Studie bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

JAMA

Lässt sich durch gezielte Therapie einer postprandialen Hyperglykämie das Risiko für Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen verringern? Diese Frage versucht die STOP-NIDDM-Studie zu beantworten – bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz. Die Ergebnisse wurden Ende Juli im JAMA publiziert.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bekanntlich die häufigste Todesursache bei Diabetikern. Bis zu zehnfach höher liegt die Mortalität hinsichtlich KHK, zerebrovaskulärer Erkrankungen und peripherer Gefäßkrankheit bei ihnen verglichen mit Nichtdiabetikern. Dazu sollen vor allem Hyperlipidämie und Hypertonie beitragen, die häufig mit dem Diabetes eine gemeinsame Risikokonstellation bilden. Doch inzwischen wird auch die Hyperglykämie selbst als unabhängiger Risikofaktor betrachtet – insbesondere die postprandiale Hyperglykämie. Etliche Forscher sehen Anzeichen dafür, dass die makrovaskuläre Erkrankung bereits einsetzt, noch ehe sich der Diabetes überhaupt manifestiert. Diese Annahme beruht auf

dem Erkenntnis, dass allein eine herabgesetzte Glukosetoleranz sich als Prädiktor für KHK und Atherosklerose erweist – unabhängig von den klassischen Risikofaktoren.

Weniger Diabetesdiagnosen unter Acarbose

Angesichts dieser Ausgangslage lag es nahe zu prüfen, ob der Alpha-Glukosidasehemmer Acarbose (Glucobay®) in der Lage ist, bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz das Diabetesrisiko zu senken. Tatsächlich zeigte genau dies die STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-insulin-dependent Diabetes mellitus)-Studie, deren Ergebnisse bereits im vergangenen Jahr im «Lancet» publiziert worden waren. Die wichtigsten Ergebnisse kurz zur Erinnerung: An der Studie nahmen 714 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und einer Nüchtern-Blutglukose von 100 bis 140 mg/dl teil. Die teilnehmenden Männer und Frauen im Alter zwischen 40 und 70 Jahren wiesen einen Body Mass Index (BMI) zwischen 25 und 40 auf. Die Hälfte der Patienten nahm in der Verumgruppe dreimal täglich 100 mg Acarbose ein, die andere Hälfte erhielt Placebo. Zugleich kamen alle Patienten in den Genuss einer Diätberatung. Primärer Studienendpunkt war ein Surrogatparameter: Die Rate der Diabetesdiagnosen aufgrund des Blutzuckeranstiegs nach oralem Glukosetoleranztest.

Nach durchschnittlicher Behandlungszeit von 3,3 Jahren zeigte sich ein signifikanter Erfolg der Acarbose-Therapie: Einen Diabetes entwickelten demnach nur 32 Prozent gegenüber 42 Prozent in der Placebogruppe. Nach Absetzen der Therapie scheint dieser Effekt aber zu versiegen: In einer dreimonatigen Placebo-Run-out-Phase

Merksätze

- Die STOP-NIDDM-Studie ist die erste prospektive Studie, in der gezeigt wurde, dass die Senkung der postprandialen Hyperglykämie mit dem Alpha-Glukosidasehemmer Acarbose das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und Hypertonie zu senken vermag.
- Die Autoren halten das Ergebnis trotz einiger methodischer Limitierungen für klinisch relevant. Die Studie bestätige, dass es sinnvoll sei, ein Screening auf gestörte Glukosetoleranz durchzuführen und gegebenenfalls eine Behandlung mit Acarbose zu beginnen.

wurde in der Acarbose-Gruppe bei 15,4 Prozent, in der Placebogruppe nur bei 10,6 Prozent ein Diabetes diagnostiziert. Die Verantwortlichen werten die Ergebnisse insgesamt positiv, obwohl die Studie einige Schwächen aufweist. Knapp jeder Vierte schied während der Behandlungszeit aus – zumeist wegen Nebenwirkungen; 31 Prozent waren es in der Acarbose-Gruppe und 19 Prozent in der Placebogruppe. Zudem wurden 61 Patienten von der Intention-to-treat-Analyse ausgeschlossen, weil sie keine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen oder die Daten unvollständig waren. Auch konnten die angestrebten Doppelblindbedingungen wahrscheinlich nicht realisiert werden: 79 Prozent der Patienten der Verum-

Senkt Acarbose das kardiovaskuläre Risiko?

gruppe und 69 Prozent der Ärzte ordnen die Acarbose-Therapie richtig zu.

Verringertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ...

Kürzlich ist nun eine weitere Auswertung der STOP-NIDDM-Studie im JAMA publiziert worden. Dabei geht es um die Frage, ob die Acarbose-Therapie auch Einfluss auf die Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen und Hypertonie hat. Definiert wurden hierbei zunächst als sekundäre Endpunkte Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz; in Abweichung vom ursprünglichen Studienprotokoll wurden später noch Angina pectoris, Revaskularisationen und periphere arterielle Erkrankung hinzugefügt. Insgesamt traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 15 Patienten unter Acarbose und bei 32 unter Placebo auf. Die absolute Risikoreduktion beträgt damit 2,5 Prozent (relative Risikoreduktion 49%). Nach Auffassung der Autoren zeigte sich in der Placebogruppe die aufgrund früherer Studien zu erwartende Zahl kardiovaskulärer Ereignisse, die geringere Zahl unter Acarbose lasse auf einen therapeutischen Effekt schliessen.

... und Hypertonie

Auch Bluthochdruck trat unter Acarbose signifikant seltener auf – bei 11 Prozent in der Verumgruppe und bei 17 Prozent in der Placebogruppe. Die Inzidenz war dabei unter Placebo höher als nach früheren

Studienresultaten zu vermuten. Unklar bleibt jedoch, wie viele Patienten zu Beginn der Studie bereits an Hochdruck litten. In der ersten Publikation im «Lancet» werden 46 Prozent angegeben, im «JAMA» sind es 51 Prozent. Wie die Differenz zustande kommt, ist aus der Publikation nicht ersichtlich.

Ungeachtet dieser Unklarheit halten die Studienautoren den Einfluss auf den Blutdruck für klinisch relevant, da Hypertonie selbst bekanntlich ein starker Risikofaktor ist. Die Acarbose-Therapie sei deshalb auch kosteneffektiv.

Wie die Detailanalysen zeigen, ist der ermittelte Acarbose-Effekt aber nicht allein auf die günstige Beeinflussung anderer Risikofaktoren zurückzuführen. Worauf der Zusatznutzen der Acarbose genau zurückzuführen ist, dafür gibt es zwar Erklärungsansätze, aber keine sicheren Erkenntnisse. Die Autoren ziehen gleichwohl ein positives Fazit: Trotz der beschriebenen Limitierungen gebe es nun eine Evidenz dafür, dass Acarbose die Inzidenz von KHK und Hypertonie senkt. Die Untersuchung liefere auch zusätzliche Argumente für ein Screening auf eine gestörte Glukosetoleranz und gegebenenfalls für eine entsprechende Therapie. Andererseits vermerken sie, die Ergebnisse müssten in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Demgegenüber haben Kritiker, allen voran das deutsche «Arzneimittel-Telegramm», die Aussagekraft der Studie in Frage gestellt. Die Publikation enthalte

«eine Fülle grober Ungereimtheiten, die nicht nur Zweifel an der Seriosität, sondern auch den Verdacht auf gezielte Eingriffe aufkommen lassen», heisst es in einer harschen Stellungnahme in der August-Ausgabe. Unter anderem zieht das Blatt die Beweggründe in Zweifel, mit denen die 61 Patienten aus der Intention-to-treat-Analyse ausgeschlossen wurden. Beweise für gezielte Manipulationen bringt das «Arzneimittel-Telegramm» in diesem Punkt jedoch nicht. Vielmehr haben anscheinend tatsächliche Ungereimtheiten beziehungsweise verbliebene Unklarheiten einen Generalverdacht bei dem pharmakritischen Blatt ausgelöst. ●

Jean-Louis Chiasson et al.: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. JAMA 2003; 290: 486–494.

Uwe Beise

Interessenlage: Die Studie wurde von der Herstellerfirma finanziert.