

Literatuur

1. Malcolm J, Meggison H, Sigal R. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid* 2003;10:690-714.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
3. Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (eerste herziening). Noot 23. *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.
4. Arauz-Pacheco C, Parott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Technical Review. *Diabetes Care* 2002;25:134-47.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288: 2981-97.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of anti-oxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
11. Griffin S, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance for people with diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Stopt acarbose cardiovasculaire complicaties: de STOP-NIDDM-studie

Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan acarbose bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie het cardiovasculair risico reduceren en arteriële hypertensie voorkomen?

Achtergrond

De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van diabetici zijn bijzonder hoog en gevreesd. Een hoog cardiovasculair risico is reeds aanwezig voordat diabetes wordt gediagnosticeerd (nuchtere glykemie >126 mg/100 ml), namelijk in geval van glucose-intolerantie (glykemie <200 mg/100 ml en >140 mg/100 ml twee uur na orale toediening van 75 gram glucose). Acarbose, een inhibitor van het alpha-glucosidase, was eerder effectief gebleken¹ (echter niet in vergelijking met veranderingen in leefstijl) in de preventie van diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie². Maar gaat dit gepaard met een vermindering van het cardiovasculaire risico en het optreden van arteriële hypertensie?

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 1 429 personen met een gestoorde glucosetolerantie die werden gerekruteerd in

ambulante klinieken in Noord-Amerika en Europa. Hun leeftijd was tussen 40 en 70 jaar met een gemiddelde van 54,5 (± 7,9 jaar). Zij hadden een BMI tussen 25 en 40 kg/m² (gemiddeld 30,9 ± 4,2 jaar) en 49% was man. De deelnemers hadden een gestoorde glucosetolerantie (volgens WHO-criteria) en een nuchtere glykemie tussen 100 en 140 mg/dl. Exclusiecriteria waren: een recente (minder dan zes maanden) cardiovasculaire gebeurtenis, de inname van verschillende medicamenten (waaronder diuretica en β-blokkers), een nier- of leverinsufficiëntie en schildklierpathologie.

Onderzoeksoepzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde en placebocontroleerde studie werden de deelnemers gerandomiseerd in blokken van vier en zes en per centrum. In de acarbosegroep kregen de deelnemers (n=714) driemaal 100 mg acarbose per dag. Zij werden driemaandelijks gevolgd door een verpleegster en zesmaandelijks door één van de onderzoekers. Dieetadviezen om het gewicht te doen dalen en aanmoedigingen tot fysieke activiteit werden tijdens ieder contact herhaald. De



power van de studie (90%) werd berekend in functie van de incidentie van diabetes.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het optreden van een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis: coronaire ischemie (myocardinfarct, recente angor, revascularisatie, overlijden door cardiovasculaire oorzaak, hartinsufficiëntie, CVA, perifere vaatziekte). Het secundaire eindpunt was het optreden van arteriële hypertensie ($\geq 140/90$ mm Hg). De analyse van de resultaten gebeurde volgens een 'gemodificeerd' **intention-to-treat** protocol. Dit betekent dat verschillende deelnemers uit de analyse werden uitgesloten: 32 (acarbosegroep) en 29 (placebogroep) deelnemers wegens niet-beantwoorden aan de inclusiecriteria of onvolledige gegevens en 211 (acarbosegroep) en 130 (placebogroep) deelnemers wegens vroegtijdig onderbreken van de studie (24%). Dit komt overeen met 28% van de gerandomiseerde deelnemers.

Resultaten

Na een gemiddelde follow-up duur van 3,3 jaar (SD 1,15) bleek de daling van de postprandiale hyperglykemie met acarbose gepaard te gaan met een risico-

reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen: HR 0,51 (95% BI 0,28-0,95; $p=0,03$) of een ARR van 2,5%. De belangrijkste reductie betrof het optreden van myocardinfarct (HR 0,09; 95% BI 0,01-0,72; $p=0,02$). Een relatieve risicoreductie (RRR) van 34% werd vastgesteld voor het aantal nieuwe gevallen van hypertensie (HR 0,66; 95% BI 0,49-0,89; $p=0,006$) of een absolute risicoreductie van 5,3%. Na corrigeren voor risicofactoren bleven de verschillen bestaan.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling van personen met gestoorde glucosetolerantie met acarbose geassocieerd is met een significante reductie van het risico van cardiovasculaire ziekte en hypertensie.

Financiering

De studie werd gesponsord door de firma Bayer, die geen directe rol had in de studieopzet, analyse en interpretatie van de gegevens of het schrijven van het artikel.

Belangenvermenging

Drie van de auteurs geven aan dat zij honoraria hebben ontvangen van de firma Bayer.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Deze publicatie is een heranalyse van een studie die al eerder werd gepubliceerd in 2002¹². Op het eerste gezicht lijkt deze studie correct te zijn uitgevoerd. De randomisatieprocedure lijkt correct, maar de blinding is discutabel: 79% van de patiënten in de acarbosegroep en 69% van de artsen hadden juist ingeschat dat zij in de acarbosegroep waren ingedeeld. Door de frequent voorkomende gastro-intestinale nevenwerkingen is het zeer moeilijk om met acarbose een werkelijk 'dubbelblind' experiment uit te voeren. De basiskarakteristieken van de deelnemers in de verschillende groepen zijn beschreven, maar er werd geen statistische analyse van de verschillen uitgevoerd. Opvallend is dat 51% van de deelnemers hypertensie had (bloeddruk $\geq 140/90$ mm Hg). Deze arteriële hypertensie mocht niet behandeld worden, noch met een diureticum, noch met een β -blokker, hetgeen in strijd is met de gangbare richtlijnen. Het bestaan van een optimale behandeling is evenmin vermeld. De criteria voor de cardiovasculaire uitkomsten zijn gedeeltelijk beschreven, de definities van myocardinfarct, CVA en hartfalen echter weinig gedetailleerd. De criteria voor angor, revascularisaties en perifere arterieel lijden zijn niet beschreven en deze uitkomsten kwamen ook niet voor in het oorspronkelijke studieprotocol. De gebruikte 'gemodificeerde' intention-to-treat analyse verdient bijzondere aandacht. Na randomisatie excluderen zij personen die niet voldeden aan de criteria voor gestoorde glucosetolerantie, of van wie geen post-randomisatie gegevens beschikbaar waren, evenals de 24% die de behandeling

voortijdig staakte. Zij volgden deze personen echter wel op en zagen dat zich in de twee subgroepen (toegewezen aan behandeling met acarbose of placebo), respectievelijk vier en negen cardiovasculaire incidenten voordeden. Door deze gegevens in de analyse van de studie te includeren, veranderen de conclusies volledig! Het is dus geen intention-to-treat analyse, maar een analyse **per protocol**. Wat de gegeven p-waarden betreft, wordt een grens van 0,05 gehanteerd voor significantie van de globale resultaten ($p=0,02$ en $0,03$). Echter, aangezien men hier een gewijzigde groep analyseert en multiële tests doet, is een grens van 0,01 vereist, hetgeen niet het geval is.

Gerapporteerde resultaten

Het effect van een behandeling met acarbose bij personen met gestoorde glucosetolerantie lijkt gunstig: reductie van het risico van een cardiovasculair incident met 49% (HR 0,51). Uitgaande van een incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen (in de placebogroep) van 1,4% per jaar betekent dit een klinisch significante winst: NNT van 40 personen met gestoorde glucosetolerantie die met acarbose behandeld moeten worden gedurende 3,3 jaar om één cardiovasculair incident te voorkomen. Op dezelfde manier lijkt acarbose effectief in de preventie van nieuwe gevallen van hypertensie met een HR 0,66. De incidentie hiervan is 10% per jaar (nogal hoog). Ook hiervoor lijkt de klinische winst belangrijk: 19 personen met gestoorde glucosetolerantie dienen behandeld te worden gedurende 3,3 jaar om één geval van hypertensie te voorkomen.

Maar in een regressieanalyse kan geen van de geobserveerde effecten in de acarbosegroep vergeleken met placebo (gewichtreductie, vermindering van de heup-omtrek, reductie van de bloeddruk, 2-uur postprandiale glykemie en triglyceriden) de geobserveerde globale cardiovasculaire winst verklaren.

Manipulatie van de resultaten?

Onze methodologische bedenkingen bij de analyse van de studieresultaten worden eveneens gedeeld door onafhankelijke tijdschriften aangesloten bij de 'International Society of Drug Bulletins'³. Er zijn verschillende onvolmaaktheden en contradicties op te sommen:

- De cijfers op de website van de firma Bayer zijn verschillend van de door Chiasson et al. gepubli-

ceerde cijfers. Arznei-telegramm vergeleek de cijfers en veronderstelt op basis daarvan dat deze publicatie van Chiasson gebaseerd was op een retrospectieve selectie³.

- Het percentage hypertensieven was 46% in de eerste publicatie van de STOP-NIDDM studie¹ en 51% in deze publicatie, terwijl het over dezelfde studie gaat.
- Ook andere cijfers komen niet overeen in de twee publicaties: aantal geëxcludeerde personen, voorziene opvolgingsduur en gewichtsverlies in de acarbosegroep.

Arznei-telegramm trekt tevens de verklaring dat de firma Bayer niet in de uitvoering en opvolging van deze studie zou geïntervenieerd hebben, in twijfel.

BESLUIT



Door de gebrekkige methodologie en twijfels over de betrouwbaarheid van de gerapporteerde resultaten van deze studie is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van acarbose in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en arteriële hypertensie bij personen met een gestoorde glucosetolerantie. Er zijn geen andere studies gepubliceerd over dit onderwerp⁴.

Literatuur

1. Chiasson J-L, Josse RJ, Gomis RG, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
2. Vermeire E. Farmacologische preventiestrategie voor diabetes type 2. *Minerva* 2003;2:49-50.
3. Arznei-telegramm 2003;34:73-4. (<http://www.arzei-telegramm.de>)
4. van Driel M, Chevalier P. Het doelmatig gebruik van orale antidiabetica. Synthese van de beschikbare literatuur. Consensusvergadering 13 november 2003. RIZIV: Brussel, 2003.

Productnamen

Acarbose: Glucobay®



De Minerva verklarende woordenlijst, 2e druk is beschikbaar.

Prijs: 5 euro (exclusief verzendkosten)

Bestellen bij: Minerva-secretariaat

UZ 1K3, De Pintelaan 185

9000 Gent

nico.devos@ugent.be

<http://www.minerva-ebm.be>