

Zur optimalen Blutzuckerkontrolle

Frühzeitig orale Kombinationstherapie beim Typ-2-Diabetiker

SAN DIEGO – Von der konventionellen oralen Stufentherapie wird in der Behandlung des Typ-2-Diabetikers allmählich Abstand genommen. Gemäss neuester Expertenmeinung sollten bereits frühzeitig im Verlauf des Geschehens Kombinationen von Arzneistoffen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus zum Einsatz kommen. Ziel dieses Vorgehens ist zum einen eine möglichst optimale Blutzuckereinstellung ohne grosse Schwankungen. Zum anderen soll durch die gezielte Wahl der Kombinationspartner das Wirkungspotenzial ausgeschöpft werden. Das heisst, es wird mit der modernen Behandlung nicht allein auf die Senkung des Blutzuckers abgezielt, sondern gleichzeitig auf andere, protektive Parameter des kardiovaskulären Risikoprofils.

Wie Professor Dr. Julio Rosenstock aus Dallas am 65. Jahreskongress der American Diabetes Association (ADA) bestätigte, lässt sich durch initiale kombinierte Therapie von bis dahin unbehandelten Diabetikern die schwere Hyperglykämie rasch und stark auf HbA_{1c}-Zielwerte von unter 7 % senken.¹

Die insgesamt 190 Patienten der von ihm zitierten offenen Studie wiesen zu Beginn einen mittleren HbA_{1c}-Wert von über 11 % auf. Nach Behandlung mit Rosiglitazon plus Metformin (fixe Kombination*; maximale Tages-

dosis 8 mg/2000 mg) wiesen am Ende der Beobachtungszeit von 24 Wochen 50 % der Studienteilnehmer HbA_{1c}-Werte unter 7 % auf. Bei 38 % der Patienten sank der HbA_{1c}-Wert auf 6,5 % oder darunter. Die starke und signifikante Senkung des Blutzuckers pendelte sich bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn ein.

Wie Prof. Rosenstock weiter ausführte, ist es sicherer, die Therapie mit einer Kombination von Arzneistoffen in moderater Dosierung zu beginnen, als eine Monotherapie zur Maximalwirkung hochzutitrieren.

Kardiovaskulärer Nutzen der „Glitazone“ (TZD) ⁵
• ↓ Dyslipidämie (↑ HDL-Cholesterin, ↓ LDL-Cholesterin [saml, dense], ↓ TG)
• ↓ Mikroalbuminurie
• ↓ Blutdruck
• ↓ Proliferation/Migration glatter Gefässmuskelzellen in die Arterienwand
• ↓ Endothelzell-Dysfunktion
• ↑ Adiponektin
• ↓ PAI-1-Spiegel
• ↓ CRP-Spiegel
TG = Triglyzeride CRP = C-reaktives Protein

Tabelle 1

Der bekannte Diabetologe belegte diese Aussage mit einer neuen Doppelblindstudie.²

Hier wurde eine Gruppe von 361 Diabetikern während 24 Wochen nach dem Zufallsprinzip entweder mit hochtitriertem Sulfonylharnstoff Glimperid (4 bis 8 mg täglich) allein behandelt oder mit täglich 2 mg Glimperid plus Rosiglitazon (4 mg). Das Resultat: In der Gruppe unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie erzielten 40 % ein HbA_{1c} unter 7 %, während unter der Kombination von

Glimperid plus Rosiglitazon 64 % dieses Behandlungsziel erreichten. Gleichzeitig wurde unter der Kombination eine signifikante Verbesserung der Betazellfunktion um 18 % und der Insulinempfindlichkeit um 15 % dokumentiert.

Die zitierten Studien stützen laut Prof. Rosenstock das neue Paradigma. Danach ist der frühe Einsatz einer oralen Kombinationstherapie hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle effektiver als eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in ausgereizter Dosie-

rung. Das Hypoglykämierisiko werde dabei nicht gesteigert.

Schutz der Betazelle

Ein wesentlicher Aspekt der oralen antidiabetischen Behandlung war bisher der Funktionsverlust der Betazelle. Unter Sulfonylharnstoff-Therapie wird ein kontinuierliches Nachlassen der Betazellfunktion beobachtet. Wie eine von Dr. Thomas Schoendorf aus Mainz am ADA vorgestellte Studie zeigt, lässt sich durch Addition von Rosiglitazon zur Therapie mit Glimperid die Betazellfunktion signifikant und dosisabhängig verbessern.³ Das gilt auch für die Insulinresistenz und Adiponektinsekretion. Ausschlaggebend für diese zusätzlichen Effekte ist die Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-Rezeptors durch den PPAR γ -Agonisten Rosiglitazon, wie der Autor der Studie vermutet.

Kardiovaskulärer Nutzen

Der günstige Einfluss von Rosiglitazon auf die Insulinempfindlichkeit ist von nachhaltiger Bedeutung für das kardiovaskuläre Risikoprofil des Typ-2-Diabetikers. Die mit Diabetes und Adipositas assoziierte Insulinresistenz gilt heute nicht nur als Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz. Sie ist gemäss einer kürzlich publizierten schwedischen Studie prädiktiv für die Stauungsinsuffizienz, und zwar unabhängig von anderen etablierten Risikofaktoren inklusive Diabetes.⁴

Der Endokrinologe und Diabetologe Professor Dr. Steven V. Edelman aus San Diego verwies am ADA auf die antiatherogene Wirkung der so genannten Glitazone (Thiazolidindione, TZD). Der mit diesen Substanzen behandelte Diabetiker profitiere vor allem vom kardiovaskulären Nutzen der TZD (siehe Tabelle 1). Und Herz-Kreislauf-Krankheiten sind es bekanntlich, die die gegenüber der Normalbevölkerung stark erhöhte Mortalität des Diabetikers vorrangig determinieren.

*Die fixe Kombination Avandamet ist in der Schweiz indiziert zur Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2, wenn eine Monotherapie mit Metformin nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führt oder als Ersatz von Rosiglitazon und Metformin in getrennten Darreichungsformen.

Referenzen:

- Rosenstock J et al.: Rosiglitazone/metformin (RSG/MET) fixed dose combination (FDC) is effective and well-tolerated in drug-naïve type 2 diabetes mellitus (T2DM) subjects with severe hyperglycemia. Abstract 515-P, ADA 2005, San Diego.
- Rosenstock J et al.: Rosiglitazone added early to glimepiride provides superior glycemic control than uptitration of glimepiride alone in type 2 diabetes (T2DM). Abstract 549-P, ADA 2005, San Diego.
- Schoendorf T et al.: Impact of rosiglitazone on metabolic control, beta-cell function and insulin resistance – results from a double blind oral combination study. Abstract 606-P, ADA 2005, San Diego.
- Ingelsson E et al.: Insulin resistance and risk of congestive heart failure. JAMA 2005; 294(3): 334–341.
- Chu HV et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002 Mar;25:542–9.

Das kardiovaskuläre Risiko des Diabetikers im Visier

Rosiglitazon senkt Blutdruck und Albuminausschüttung*

SAN DIEGO – Neben einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bewirkt Rosiglitazon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Senkung des Blutdrucks und eine Verringerung der Mikroalbuminurie. Das ist das Resultat zweier am 65. Jahreskongress der American Diabetes Association vorgestellten Studien.

Im Rahmen der zur Zeit laufenden RECORD¹-Studie prüfte eine britische Arbeitsgruppe die Wirkung von Rosiglitazon als Zusatz zur oralen antidiabetischen Behandlung auf den Blutdruck.² Insgesamt 759 Typ-2-Diabetiker mit ungenügend kontrolliertem Blutzucker unter Basistherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff wurden nach dem Zufallsprinzip zusätzlich mit Rosiglitazon oder dem jeweils anderen Antidiabetikum behandelt. Weit über 80 % der Studienteilnehmer hatten zu Beginn der Prüfung (Baseline) einen erhöhten Blutdruck.

Nach zwölf Monaten zeigte die Gruppe derjenigen Patienten, die zusätzlich zu Metformin bzw. Sul-

fonylharnstoff Rosiglitazon erhielten, eine signifikante und anhaltende Senkung des systolischen wie des diastolischen 24-Stunden-Blutdrucks von Baseline, verglichen mit denen unter der Kombination von Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Der Nephrologe Professor Dr. George L. Bakris aus Chicago erzielte in seiner prospektiven Studie mit 372

Typ-2-Diabetikern durch Addition von Rosiglitazon zur oralen antidiabetischen Therapie mit Metformin eine statistisch signifikante Verringerung der Mikroalbuminurie.³ Vergleichsgruppe waren Patienten, die während der achtmonatigen Beobachtungszeit mit Metformin plus Glyburid behandelt worden waren. Auch in dieser Studie wurde eine signifikante Blutdruck-

senkung in der Rosiglitazongruppe dokumentiert (siehe Tabelle 2).

„Avandia® hat sich als effektiv im Hinblick auf eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erwiesen“, wird Prof. Bakris in einer Pressemitteilung zitiert.⁴ Und weiter: „Diese neuen Daten zeigen, dass Avandia® auch Blutdruck und Mikroalbuminurie senken kann, beides mit kardiovaskulären Krankheiten assoziiert.“

*Avandia ist für die Indikation Hypertonie nicht zugelassen.

Referenzen:

- RECORD = Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes
- Home PD et al.: Twelve months sustained efficacy of rosiglitazone combination therapy on ambulatory blood pressure (ABP) in people with type 2 diabetes mellitus. Abstract 542-P, ADA 2005, San Diego.
- Bakris GL et al.: Rosiglitazone (RSG) added to metformin (MET) reduces urinary albumin/creatinine ratio and ambulatory blood pressure in subjects with microalbuminuria and type 2 diabetes (T2DM). Abstract 543-P, ADA 2005 San Diego.
- Press Release GSK, ADA 2005, embargoed 11. Juni 2005.
- George L. Bakris et al., Abstract ASCO 2005, Rosiglitazone added to Metformin reduces urinary Albumin/Creatinine ratio and ambulatory blood pressure in subjects with Microalbuminuria and type 2 diabetes.

Auswirkung auf Blutdruck und Albumin-Ausschüttung		
Parameter	RSG + MET (n=192)	GLY + MET (n=180)
Albumin/Kreatinin-Ratio		
• Baseline	65,7	63,5
• nach 8 Monaten	-22,8%	-7,1%
Vergleich mit GLY + MET		-15,5%
24-Stunden-Blutdruck systolisch		
• Baseline	135,9 mmHg	138,3 mmHg
• nach 8 Monaten	-1,30 mmHg	+1,28 mmHg
Vergleich mit GLY + MET		-3,4 mmHg
24-Stunden-Blutdruck diastolisch		
• Baseline	79,7 mmHg	78,5 mmHg
• nach 8 Monaten	-2,30 mmHg	+0,3 mmHg
Vergleich mit GLY + MET		-2,5 mmHg
RSG=Rosiglitazon; GLY=Glyburid; MET=Metformin		

Tabelle 2: Veränderungen von Albumin-Ausschüttung und Blutdruck unter mit Rosiglitazon kombinierter antidiabetischer Behandlung.⁵

Avandamet® (Rosiglitazon & Metformin-HCl). Orales Antidiabetikum. I: Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2, wenn eine Monotherapie mit Metformin nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führt oder als Ersatz von Rosiglitazon und Metformin in getrennten Darreichungsformen. D: Avandamet® wird in 2 Dosen pro Tag mit oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg Rosiglitazon pro Tag unter Beibehaltung der zuvor bestehenden Metformin-Dosis. Wenn eine stärkere Blutzuckersenkung erforderlich ist, kann die Dosis bis auf 8 mg Rosiglitazon und 2000 mg Metformin pro Tag erhöht werden. KI: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels, diabetische Ketoazidose, diabetisches Koma oder Prä-Koma, Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen (z.B. kardiale oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock), Leberfunktionsstörungen, Alkoholismus, Nierenfunktionsstörungen, schwere Infektionen u.a. der Harnwege oder Dehydratation, hohes Fieber, bevorstehende Röntgenuntersuchung mit iodhaltigen Kontrastmitteln, Schwangerschaft, Stillzeit. V: Bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom, Patienten mit verminderter kardialer Reserve (Flüssigkeitsretention & übermässige Gewichtszunahme), erhöhten Ausgangsleberenzymwerten. Avandamet® wird beim Diabetes mellitus vom Typ 1, bei Laktatazidose, schwerer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV, akuter Herzinsuffizienz, mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, bei Röntgenuntersuchung mit iodhaltigen Kontrastmitteln sowie operativen Eingriffen nicht empfohlen. Die Kombination von Avandamet mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin wurde nicht untersucht und sollte nicht angewendet werden. I: Mit iodhaltigen Kontrastmitteln, sympatholytisch wirkenden Substanzen, Diuretika, Rifampicin, Gemfibrozil, Phenprocoumon; sowie Arzneimitteln, welche die blutzuckersenkenden Eigenschaften von Avandamet® verstärken oder vermindern können (ausführliche Angaben siehe Arzneimittelkompendium). UW: Ödeme, Anämie, Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie mit gleich bleibendem Verhältnis von LDL und HDL, Hypoglykämie, Leberfunktionsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominale Schmerzen, Appetitlosigkeit, Blähungen, Gastritis, Anorexie, Verstopfung, Metallgeschmack, in Kombination mit Insulin kardiale Ischämie, Herzinsuffizienz und Lungenödem (ausführliche Angaben im Arzneimittelkompendium). P: 28 und 112 Filmtabletten zu 2 mg/500 mg oder 4 mg/500 mg; 28 und 56 Filmtabletten zu 2 mg/1000 mg oder 4 mg/1000 mg. *Kassenzulässig für Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin nur ungenügend eingestellt werden kann oder als Ersatz von einem Glitazon und Metformin in getrennten Darreichungsformen. VK: B. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz (www.documed.ch).

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: GlaxoSmithKline AG
Redaktion: Dr. Brigitte Richter, Winfried Powollik,
Dr. med. Christine Mücke
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Lilli Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.