IMR inter medical report

Medikamentöse Prävention

Ist die Entwicklung zum Diabetes zu stoppen?

WASHINGTON DC – Immer weniger Patienten mit Typ-2-Diabetes erreichen die vorgegebenen Zielwerte, auch weil die Therapie häufig zu spät einsetzt. Eine möglichst frühe Intervention – am besten schon im Vorstadium des Diabetes im Sinne einer Prävention – scheint daher notwendig.

Präventionsstudien wie das amerikanische Diabetes Prevention Program[1] (DPP) und die finnische Diabetes Prevention Study[2] (DPS) konnten zeigen, dass es möglich ist, bei Patienten mit hohem Risiko die Entwicklung eines Diabetes vom Typ 2 zu verhindern. Erreicht wurde dieses Ziel zum einen dank Veränderungen im Lebensstil (mehr Bewegung und gesündere Ernährung) sowie medikamentös durch Metformin. In anderen Studien konnte eine präventive Wirkung auch für Glitazone nachgewiesen werden: So reduzierte in der Tripod-Studie[3] Troglitazon das Auftreten eines Diabetes vom Typ 2 bei Frauen mit einem vorangegangenen Gestationsdiabetes um 50 % verglichen mit Plazebo.

Daneben scheinen aber auch ACE-Hemmer eine Rolle in der Diabetesprävention zu spielen: Die nichtdiabetischen Patienten der HOPE[4]-Studie, die Ramipril erhielten, hatten während des Beobachtungszeitraumes von 4,5 Jahren eine geringere Wahrscheinlichkeit einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln als diejenigen der Plazebogruppe.

Was bewirken Glitazon und ACE-Hemmer?

Weitere Informationen zur Diabetesprävention erhofft man sich nun von der im Jahr 2001 initiierten DREAM-Studie[5] (**D**iabetes **RE**duction **A**ssessment with Ramipril and Rosiglitazone **M**edications). Hier soll die Frage geklärt werden, ob die Entwicklung und Progression des Typ-2-Diabetes mit Hilfe von Rosiglitazon oder Ramipril in Mono- oder Kombinationstherapie verzögert bzw. verhindert werden kann, erläuterte Professor Dr. Hertzel Gerstein, Hamilton, Ontario, Kanada, am *Satellitensymposium der Firma GlaxoSmithKline am 66. Jahreskongress der American Diabetes Association.* In der internationalen, doppelblind kontrollierten Multizenterstudie wurden 5269 Personen randomisiert und erhielten entweder

- Ramipril 15 mg/d plus Rosiglitazon 8 mg/d *oder*
- Ramipril 15 mg/d plus Plazebo *oder*
- Plazebo plus Rosiglitazon 8 mg/d *oder*
- Plazebo plus Plazebo

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten über 30 Jahre mit erhöhtem Nüchternblutzucker (6,1 bis 6,99 mmol/l) oder/und einer gestörten Glukosetoleranz (2-h-Plasmaglukose <11,1 mmol/l nach 75 g Glukosebelastung) und damit einem hohen Risiko, einen manifesten Diabetes zu entwickeln. Auch weitere Risikofaktoren waren vorhanden: 43,5 % der Probanden wiesen in der Vorgeschichte eine Hypertonie und 35,5 % eine Hyperlipidämie auf. Der durchschnittliche Blutdruckwert betrug 136/83 mmHg, der BMI 30,5 kg/m^2.

Endpunkt Typ-2-Diabetes

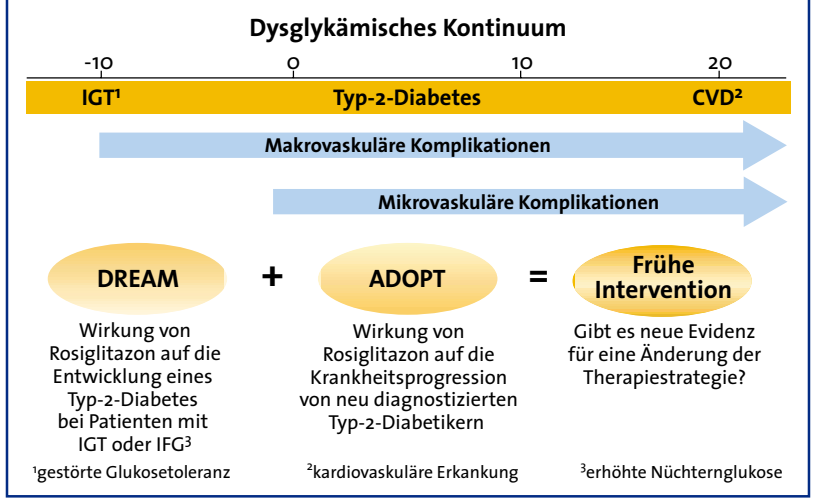
Ihren Angriffspunkt hat diese Studie ganz früh im dysglykämischen Kontinuum (s. Abb.) des Krankheitsverlaufs. Als primärer Endpunkt gilt die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes bzw. die Gesamtmortalität während der Behandlungsperiode von drei bis fünf Jahren. Dabei ist die Diagnose gesichert, wenn zwei innerhalb von drei Monaten gemessene Plasmaglukosewerte den Grenzwert von 7,0 mmol/l für den Nüchternblutzucker oder 11,1 mmol/l für den 2-h-Glukosewert nach oraler Belastung überschreiten. Die sekundären Endpunkte bestehen in der Reduktion von kardio- oder renovaskulären Ereignissen, Veränderung von Betazellfunktion, Insulinsensitivität, Glukosetoleranz oder glykämischen Parametern.

Die Substudie STARR[5] (The **S**tudy of **A**therosclerosis with **R**amipril and **R**osiglitazone) beschäftigt sich zusätzlich mit der Frage, ob sich mit dieser Behandlung auch die Progression der Atherosklerose aufhalten lässt. Hierzu wird bei den Studienteilnehmern zu Beginn – und im weiteren Verlauf jährlich – mittels Ultraschall die Intima-Media-Dicke der A. carotis gemessen.

Über die Ergebnisse der Studie wird im September 2006 auf der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie (EASD) in Kopenhagen berichtet.

Die genannten Wirksubstanzen sind für die „Prävention" des Diabetes Typ II nicht registriert.

DREAM[5] und ADOPT[8]: Perspektiven für die Zukunft



Biguanid, Sulfonylharnstoff oder Glitazon

Welche Monotherapie wirkt am längsten?

WASHINGTON DC – Eine lang anhaltende glykämische Kontrolle – das ist das Ziel jeder antidiabetischen Behandlung. Mit welchen Medikamenten kann es jedoch am besten erreicht werden? Auf diese Frage soll eine prospektive Langzeitstudie Antwort geben.

Bereits die UKPDS[6] (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hat gezeigt: Langfristig lässt sich mit den traditionellen Monotherapien aus Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Nur die Hälfte der Patienten kam nach drei Jahren noch auf einen HbA_{1c}-Wert von unter 7 %, nach 9 Jahren sogar nur noch ein Viertel.[7] Mittlerweile gibt es jedoch auch die Glitazone. Mit ihnen stehen Substanzen zur Verfügung, die nicht nur den Blutzucker senken, sondern auch die Insulinsensitivität verbessern, die freien Fettsäuren reduzieren und damit die Funktion der Betazellen schützen. Ob sie auch langfristig eine ausreichende Blutzuckerkontrolle gewährleisten, ist noch unklar und wird derzeit im Rahmen der ADOPT-Studie[8] (**A** **D**iabetes **O**utcome **P**rogression **T**rial) geprüft. Seit der UKPDS ist dies die erste prospektive Langzeitstudie, die aktuell verfügbare orale Antidiabetika – Biguanide, Sulfonylharnstoffe und Glitazone – im Hinblick auf metabolische und klinische Endpunkte vergleicht.

Wann versagt die Therapie?

Insgesamt 3600 innerhalb der letzten drei Jahre neu diagnostizierte Patienten mit Typ-2-Diabetes und Nüchternglukosewerten zwischen 7 und 13 mmol/l wurden randomisiert und entweder auf Rosiglitazon bis zur maximalen Dosis von 8 mg/d, dem Biguanid Metformin (maximal 2 g/d) oder dem Sulfonylharnstoff Glyburid (maximal 15 mg/d) eingestellt. Die Patienten hatten zuvor weder Insulin noch orale Antidiabetika erhalten, sondern waren nur zu Änderungen ihres Lebensstils angehalten worden. Der Beobachtungszeitraum der Studie beträgt insgesamt vier Jahre. Steigt der Nüchternblutzucker trotz Monotherapie bis zur maximal wirksamen und verträglichen Dosis über 10 mmol/l nach sechs Behandlungswochen, gilt dies als Therapieversagen (primärer Endpunkt). Als sekundäre Endpunkte werden weiterhin geprüft: glykämische Parameter wie HbA_{1c}-Wert oder Nüchternblutzucker, Betazellfunktion und Insulinsensitivität sowie die Nierenfunktion, kardiovaskuläre Marker, Sicherheit und Verträglichkeit, aber auch Patientenzufriedenheit und pharmaökonomische Gesichtspunkte. Betrachtet man die Ergebnisse früherer Studien, ist zu vermuten, dass es unter Metformin und Glyburid bei etwa einem Viertel der Patienten zum Therapieversagen kommt, unter Rosiglitazon bei 18 %, erklärte **Professor Dr. Steven Haffner**[9], San Antonio, am *Satellitensymposium der Firma GlaxoSmithKline am 66. Jahreskongress der American Diabetes Association.*

Die mit Spannung erwarteten Resultate werden im Dezember dieses Jahres am Kongress der International Diabetes Federation (IDF) in Südafrika präsentiert.

Auch ältere Patienten profitieren

Viele ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes erreichen die Zielwerte nicht, weil die Therapie – oft auch auf Grund der multiplen Zusatzerkrankungen – nicht ausreichend intensiviert wird. Dass aber trotz aller Bedenken auch Patienten, die älter als 60 Jahre sind, von einer verstärkten Therapie profitieren, zeigen die Ergebnisse einer 24-wöchigen Doppelblindstudie: Die 280 Patienten erhielten nach einer 4 bis 7wöchigen Stabilisierungsphase mit Metformin in der Dosis von 1 g/d bei Nichterreichen der Zielwerte entweder zusätzlich Rosiglitazon (bis 8 mg/d) oder eine höhere Dosis von Metformin (bis 2 g/d). Unter Zusatz von Rosiglitazon sanken die HbA_{1c}-Werte im Schnitt um 1,04 % unter der Metforminmonotherapie um 0,77 %. Nach dem Beobachtungszeitraum hatten 59 bzw. 52 % der Patienten den HbA_{1c}-Zielwert von <7 % erreicht. Am häufigsten traten gastrointestinale Nebenwirkungen auf: bei etwa einem Viertel der Rosiglitazonpatienten und bei 38 % der Metforminpatienten. Unter Rosiglitazon beklagten die Patienten dafür häufiger Ödeme (6,1 vs. 2,2 %). Im Grossen und Ganzen wurde die intensive Therapie jedoch auch von den älteren Patienten gut toleriert.

Quelle: Garber AJ et al. Benefits of Rosiglitazone Plus Metformin (MET) vs MET Uptitration in Older Patients with Type 2 Diabetes; Poster 2060, 66th Annual Meeting of the American Diabetes Association

Referenzen:

[1] Knowler WC et al.: Reduction in the incidence of Type 2 Diabetes with lifestyle intervention or Metformin. N Engl J Med. 2002 ;346(6):393–403.

[2] Tuomilehto J et al.: Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344(18):1343–1350.

[3] Buchanan TA et al.: Preservation of Pancreatic β-Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. Diabetes 2002; 51: 2796–2803

[4] Yusuf S et al., Ramipril and the development at diabetes. JAMA 2001; 286: 1882–1885

[5] The DREAM Trial Investigators: Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. Diabetologia 2004; 47: 1519–1527

[6] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 (12. September); 352: 837–53

[7] Turner RC et al., Glycemic control with diet, sulfoylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressiv requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA, 1999 Jun 2: 281 (21): 2005–2012

[8] Viberti G et al.: A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care 2002; 25(10): 1737–1743

[9] Haffner S et al.: 66th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Washington, DC. Satellitensymposium: "What impact will major clinical trials have on type 2 diabetes?" 10. Juni 2006

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: GlaxoSmithKline AG
Redaktion: Dr. Petra Genetzky, Dr. med. Christine Mücke,
Winfried Powollik,
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

MT 35/2006