

Kombinationstherapie mit Rosiglitazon und Metformin

Komplementär wirkende Antidiabetika unterstützen die Diabetestherapie

ROM – Zur intensiven Stoffwechseleinstellung bei Typ-2-Diabetikern eignen sich bevorzugt Antidiabetika ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko wie das Kombinationspräparat Rosiglitazon/Metformin (Avandamet®). Bedenken bezüglich möglicher kardiovaskulärer Risiken von Rosiglitazon wurden durch umfangreiche Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien entkräftet.

Das Hypoglykämierisiko spielt bei der Behandlung von Typ-2-Diabetikern eine wichtige Rolle, besonders wenn man durch intensive Therapie eine straffe Stoffwechseleinstellung mit niedrigen HbA_{1c}-Werten um 6,5% erreichen möchte. Bei Kombinationstherapien können Hypoglykämien durch geeignete Auswahl der Wirkstoffe vermieden werden. Rosiglitazon und Metformin sind zwei Kombinationspartner, die beide bezüglich des Hypoglykämierisikos nicht problematisch sind, berichtete **Professor Dr. Stephan Matthaei**, Chefarzt des Diabeteszentrums, Christliches Krankenhaus, Quakenbrück, Deutschland, im Rahmen des 44. Jahresmeetings der European Association for the Study of Diabetes (EASD).



Professor Dr. Stephan Matthaei

Der Experte bezeichnete Rosiglitazon/Metformin (Avandamet®) als eine Antidiabetika-Kombination mit gutem Sicherheits- und Wirkprofil:

- Aufgrund von komplementären Wirkmechanismen resultiert eine additive Wirkung der Kombination.
- Rosiglitazon erhöht hauptsächlich die Insulinempfindlichkeit und verstärkt die Glukoseaufnahme, besonders in der Muskulatur.
- Beim Biguanid Metformin steht die Hemmung der Glukoseproduktion in der Leber als Wirkmechanismus im Vordergrund.
- Die Betazellfunktion wird verbessert.
- Das Hypoglykämierisiko ist nicht erhöht.
- Keine oder nur geringe Gewichtszunahme ist zu erwarten.

Wie nützlich ist eine intensive Stoffwechseleinstellung?

Die Auswirkungen einer intensiven Stoffwechseleinstellung wurden in zwei aktuellen, grossen, prospektiven, randomisierten Multizenterstudien untersucht. Im Rahmen der ADVANCE-Studie*, an der sich 11 140 Patienten mit Typ-2-Diabetes beteiligten, erreichte die intensive Behandlung unter Verwendung

eines Sulfonylharnstoff-Präparats und – wenn benötigt – weiterer Antidiabetika (z.B. Thiazolidindione bei 16,8%) nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren eine Senkung des durchschnittlichen HbA_{1c}-Wertes auf 6,5%.¹ In der Kontrollgruppe mit Standard-Stoffwechseleinstellung resultierte ein durchschnittlicher HbA_{1c}-Wert von 7,3%. Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, Retinopathie) wurden durch die intensive Stoffwechseleinstellung signifikant um 14% reduziert. Der Effekt auf makrovaskuläre Ereignisse (Herz-Kreislauf-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Hirnschlag) war dagegen statistisch nicht signifikant (relative Risikoreduktion von 6%).

Das Patientenprofil war ähnlich bei der ACCORD-Studie**, die an 77 klinischen Zentren in den USA und Kanada durchgeführt wurde.² Für die intensiviertere Therapie (5 128 Frauen und Männer mit Typ-2-Diabetes) wurde ein HbA_{1c}-Zielwert von unter 6,0% gewählt. Erreicht wurde ein stabiler medianer HbA_{1c}-Wert von 6,4% verglichen mit 7,5% in der Kontrollgruppe mit Standardtherapie (5 123 Patienten). Schwere Hypoglykämie-Ereignisse, die Fremdhilfe erforderlich machten, kamen in der intensiv behandelten Gruppe signifikant häufiger vor (16,2%) als in der Standardtherapiegruppe (5,1%). Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 3,5 Jahren wurde die Intensivtherapie vorzeitig abgebrochen, weil die Gesamtmortalität in diesem Studienarm um 22% erhöht war.

Nichttödliche Myokardinfarkte kamen unter intensiver Therapie signifikant seltener vor (3,6%) als unter Standardtherapie (4,6%).

Zur Intensivtherapie gehörte bei den meisten Patienten auch das Thiazolidindion Rosiglitazon (91,2%). In der Standardtherapiegruppe wurde Rosiglitazon bei 57,5% eingesetzt.² Die Autoren der ACCORD-Studie stellten aber fest, dass das Mortalitätsrisiko sowohl im Intensiv- als auch im Standardtherapiearm nicht davon abhängig war, ob die Patienten mit oder ohne Rosiglitazon behandelt wurden.³

Der Nutzen einer intensiven Stoffwechseleinstellung ist durch Studien nur bezüglich mikrovaskulärer Komplikationen gut belegt, so das Fazit des Referenten. Bezüglich der Risikoreduktion von makrovaskulären Komplikationen ist die Evidenz dagegen nicht konklusiv.

Direktvergleich von Antidiabetika bei der Erstbehandlung

In der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie AD-OPT*** wurde Rosiglitazon als initiale medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes direkt mit dem Biguanid Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glyburid) verglichen.⁴ Während einer medianen Behandlungsdauer von vier Jahren erlitten in der Rosiglitazon-Gruppe signifikant weniger Patienten Hypoglykämien (alle bzw. schwere Hypoglykämieereignisse in 9,8% bzw. 0,1%) als in der Sulfonylharnstoff-Gruppe (38,7% bzw. 0,6%).⁴

Da der Typ-2-Diabetes eine progressive Erkrankung ist, bei der die Betazellfunktion pro Jahr um etwa 4% abnimmt, steigen die Blutzuckerwerte mit der Zeit an, sodass üblicherweise Dosiserhöhungen und Kombinationstherapien erforderlich

Auswahl individuell passender Antidiabetika

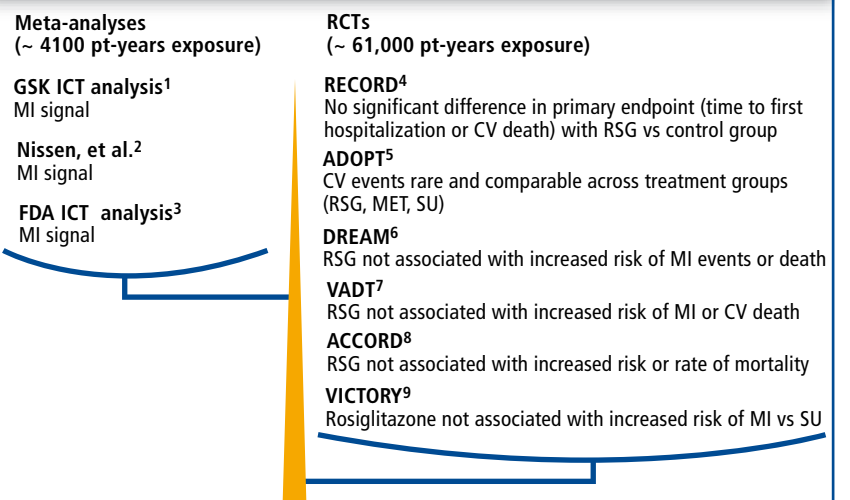


Professor Dr. Lawrence Leiter

Rosiglitazon und das Kombinationspräparat Rosiglitazon/Metformin (Avandamet®) eignen sich gut zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, wenn diejenigen Patienten ausgewählt werden, zu denen das Thiazolidindion in Mono- oder Kombinationstherapie gut passt, erläuterte **Professor Dr. Lawrence Leiter**, Head of the Division of Endocrinology and Metabolism, St. Michael's Hospital, Toronto, Kanada.

- Glitazone stellen eine gute Behandlungsoption für viele Patienten dar, besonders wenn sie früh im Verlauf des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden.
- In der Frühphase bewirkt der günstige Effekt der Glitazone auf die Betazellfunktion eine besonders dauerhafte Blutglukoseeinstellung.
- Bei Patienten mit hohen HbA_{1c}-Werten ist es zweckmässig, schon bald eine Kombinationstherapie (Rosiglitazon/Metformin) einzusetzen.
- Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen müssen beachtet werden (entsprechend der Fachinformation im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz).
- In Kanada gilt ein kardiales ischämisches Ereignis in der Anamnese nicht als Kontraindikation für den Gebrauch von Glitazonen. Beispielsweise kann ein Patient, der vor drei Jahren einen Myokardinfarkt erlitt, sofern sein Zustand stabil ist und keine Herzinsuffizienz besteht, mit einem Glitazon behandelt werden, so der kanadische Experte.
- Allgemein ist es vorteilhaft, Antidiabetika mit möglichst geringem Hypoglykämierisiko zu wählen. Sehr wichtig ist dies bei Patienten, die besonders anfällig für Hypoglykämien sind.

Is there a CV risk associated with rosiglitazone?



Rosiglitazone not associated with increased risk of CV death vs. comparators; rosiglitazone comparable to pioglitazone (Lago RM, Singh PP and Nesto RW¹⁰)

RSG = Rosiglitazon; MET = Metformin; SU = Sulfonylharnstoff; MI = Myokardinfarkt; CV = kardiovaskulär; RCTs = randomisierte kontrollierte Studien
¹ http://ctr.gsk.com/Summary/Rosiglitazone/III_CVmodeling.pdf (accessed 23.11.07). ² Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
³ <http://www.fda.gov/ohrt/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgrounder.pdf>. ⁴ Home PD. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
⁵ Krall RL. *Lancet* 2007; 369:1995-1996. ⁶ DREAM Study Group. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105. ⁷ Moritz T. VADT oral presentation at ADA meeting, San Francisco, CA, June 8, 2008. ⁸ ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
⁹ Bertrand OF. VICTORY oral presentation at ACC meeting, Chicago, IL April 1, 2008. ¹⁰ Lago RM, et al. *Lancet* 2007; 370:1129-1136.

Die Abwägung der Evidenz aus Metaanalysen und aus randomisierten kontrollierten Studien entkräftet die Bedenken, dass Rosiglitazon das Herz-Kreislauf-Risiko erhöhen könnte.

werden. In der Rosiglitazon-Gruppe war die Zunahme des HbA_{1c}-Wertes pro Jahr am geringsten (0,07%), in der Metformin-Gruppe mässig (0,14%) und in der Sulfonylharnstoff-Gruppe am stärksten ausgeprägt (0,24%).⁴ Zwei Wirkmechanismen von Rosiglitazon sind für den günstigen Einfluss auf die Dauerhaftigkeit der Stoffwechseleinstellung verantwortlich: Rosiglitazon erhöht die Insulinsensitivität am stärksten (Zunahme von 6,9% pro Jahr) und sorgt für die geringste Rate an Betazellfunktionsverlust (Verlust von nur 2,0% pro Jahr).⁴

Kein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko in Langzeitstudien

Einige Metaanalysen von Kurzzeitstudien, die letztes Jahr publiziert worden waren, ergaben Signale für ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko unter Rosiglitazon. In prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien konnte jedoch kein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko unter Rosiglitazon gezeigt werden (Grafik). Im Rahmen der ADOPT-Studie kamen kardiovaskuläre Ereignisse mit allen drei Antidiabetika vergleichbar selten vor.⁴ Eine Zwischenanalyse der RECORD-Studie****, die als primären Endpunkt kardiovaskulär verursachte Hospitalisationen und Todesfälle untersucht, ergab nach einem mittleren Follow-up von 3,75 Jahren für die 2 220 Patienten, die Rosiglitazon in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff erhielten, kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe (2 227 Patienten behandelt mit Metformin plus Sulfonylharnstoff).⁵

Eine Metaanalyse von sieben randomisierten Doppelblindstudien mit über 20 000 Patienten (Prädiabetes

oder Typ-2-Diabetes) ergab weder für Rosiglitazon (5 Studien, relatives Risiko 0,91) noch für Pioglitazone (2 Studien, relatives Risiko 1,01) ein im Vergleich zu den Kontrollgruppen erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko.⁶

- * ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
- ** ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- *** ADOPT = A Diabetes Outcome Progression Trial
- **** RECORD = Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes

- Referenzen:**
- 1 The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2560-2572.
 - 2 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2545-2559.
 - 3 Dluhy R et al., Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2630-2633
 - 4 Kahn SE et al., Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 2427-2443
 - 5 Home P et al., Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 28-38
 - 6 Lago R et al., Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129-1136

Die gekürzte Fachinfo von Avandamet® finden Sie auf der Index-Seite in dieser Ausgabe

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
 INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
 Postfach, 4002 Basel
 Information: GlaxoSmithKline AG
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
 Redaktion: Alfred Lienhard, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages