

Meilenstein-Studie ADOPT bei Typ-2-Diabetikern

Rosiglitazon bremst die Krankheitsprogression

KAPSTADT – Rosiglitazon verlangsamt die Progression eines Typ-2-Diabetes. Der Insulinsensitizer ist in dieser Beziehung effektiver als andere orale Antidiabetika, speziell als Sulfonylharnstoffe, aber auch als Metformin. Dies hat die beim Welt-Diabeteskongress präsentierte Meilenstein-Studie ADOPT* ergeben.^{1,2}

Ein eigenes einstündiges „Late Breaking Trial“-Symposium war in Kapstadt der Präsentation der Ergebnisse von ADOPT gewidmet. Hauptresultat der Studie: Nach fünf Jahren Rosiglitazon-Behandlung kommen nur 15 % der Typ-2-Diabetiker mit dieser Monotherapie nicht mehr aus. Beim Sulfonylharnstoff Glibenclamid beträgt diese Quote dagegen 34 % und unter Metformin 21 %. Damit senkt Rosiglitazon das Risiko eines Monotherapie-Versagens im Vergleich zu

Metformin um 32 % und im Vergleich zum Sulfonylharnstoff sogar um 63 % (p<0,001 für beide Vergleiche, siehe Grafik).

Die Progredienz der Typ-2-Diabeteserkrankung macht meist eine ständige Therapieintensivierung erforderlich. Die ADOPT-Studie sollte klären, ob verschiedene orale Antidiabetika sich darin unterscheiden, wie wirksam sie diese ständige Verschlechterung des Glukosestoffwechsels aufhalten.

Blutzucker bleibt dauerhafter stabil

In der Studie erhielten 4360 Typ-2-Diabetiker doppelblind und randomisiert als initiale blutzuckersenkende Monotherapie Rosiglitazon, Metformin oder Glibenclamid. Als „Versagen der Monotherapie“ war definiert, wenn die Nüchternblutglukosespiegel bei mehrmaliger Messung über 180 mg/dl (10 mmol/l) lagen. Als Maximaldosis waren bei Rosiglitazon 2 x 4 mg, bei Metformin 2 x 1 g und beim Glibenclamid 2 x 7,5 mg definiert, berichtete Professor Dr. Steven E. Kahn, Seattle, Mitglied der ADOPT-Studienleitung. Die mediane Beobachtungszeit betrug vier Jahre.

Am Studienende zeigte sich, dass mit Rosiglitazon eine hochsignifikant dauerhaftere stabile Blutzuckereinstellung gelingt als mit dem Biguanid oder dem Sulfonylharnstoff. Dieses Ergebnis änderte sich nicht, wenn anstelle eines Grenzwertes von 180 mg/dl für die Nüchternblutglukose das härtere Kriterium von 140 mg/dl (7,8 mmol/l) angelegt wurde.

Spezieller Benefit für Ältere und Adipöse

Unter den verschiedenen Subgruppen profitierten die älteren Patienten (über 50 Jahre) und diejenigen mit einem hohen Body Mass

Index (BMI über 30 kg/m²) und grossem Bauchumfang (über 110 cm) ganz besonders von Rosiglitazon. Als sekundärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Therapiedauer bestimmt, bis der Ziel-HbA_{1c}-Wert von 7 % überschritten war. Unter Glibenclamid vergingen im Schnitt 33 Monate, unter Metformin 45 Monate und bei Rosiglitazon dauerte dies 60 Monate, berichtete Prof. Kahn.

Die drei Wirkstoffe unterschieden sich auch im Nebenwirkungsprofil: Rosiglitazon verursachte vor allem Gewichtszunahme und Ödeme, unter Metformin traten vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoen auf und unter dem Sulfonylharnstoff kamen Hypoglykämien gehäuft vor. Die Rate ernster kardiovaskulärer Ereignisse war insgesamt mit 1,8 bis 3,4 % sehr gering. Die Rate an schweren neu diagnostizierten Herzinsuffizienzen lag in allen Gruppen unter einem Prozent, berichtete Professor Dr. Bernard Zinman, Toronto. Unerwartet war, dass diese Rate mit 0,2 % unter dem Sulfonylharnstoff am geringsten war. Metformin und Rosiglitazon unterschieden sich mit jeweils 0,6 % durch den Kardiologen verifizierter Herzinsuffizienz-Diagnosen nicht und waren auch insgesamt im kardiovaskulären Risiko ähnlich.

Eine Einschränkung der Studie ist die hohe Abbruchrate von 37 bis 44 % der Teilnehmer, jedoch waren weder die Quoten noch die Abbruchgründe in den drei Therapiarmen unterschiedlich, stellte Dr. William H. Herman, Ann Arbor, fest.

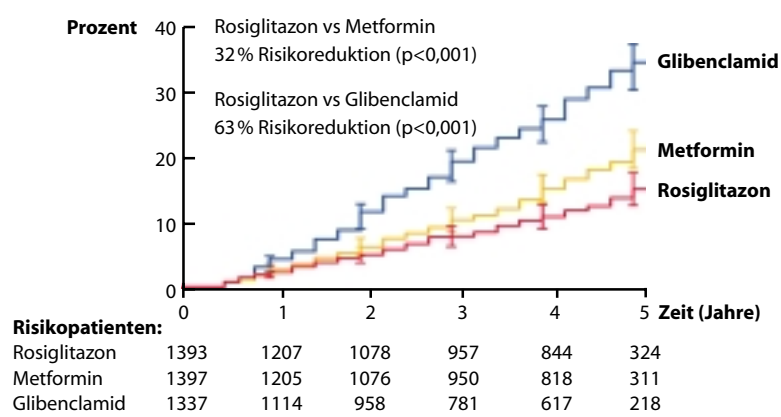
Die Konsequenz: Glitazon frühzeitiger!

Die Studie beweise, so Studienleiter Professor Dr. Giancarlo Viberti, London, dass es sich beim Typ-2-Diabetes tatsächlich um eine progressive Erkrankung handele, sich aber etwas gegen diese Progredienz unternehmen lasse. Die langfristige stabile Blutzuckerkontrolle unter Rosiglitazon sei zum einen der gebesserten Insulinempfindlichkeit und zum anderen einer Wirkung auf die Betazellfunktion zu verdanken, meinte Prof. Viberti. Als Konsequenz solle der Insulinsensitizer früher im Krankheitsprozess eingesetzt werden und sei hier dem Sulfonylharnstoff vorzuziehen.¹ Für den Einsatz in der initialen Monotherapie seien jedoch neben der stabileren Blutzuckerkontrolle – vor allem im Vergleich zum Metformin – auch die Kosten und das jeweilige Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen, so der Experte.

* ADOPT = A Diabetes Outcome Progression Trial

Kumulative Inzidenz des Monotherapieversagens

(Nüchternplasmaglukose >10 mmol/l (180 mg/dl))



Die Konsequenzen von ADOPT für die Praxis

Antidiabetische Therapie – ein Schritt weiter als UKPDS

KAPSTADT – Welche Bedeutung hat ADOPT für die klinische Praxis? „Diese Studie bringt uns einen Schritt weiter als UKPDS“,¹ sagt Studienleiter Professor Giancarlo Viberti, London. „Sie zeigt uns eine Möglichkeit, den natürlichen Krankheitsverlauf des Typ-2-Diabetes zu ändern.“¹ Für den Experten ist aufgrund der Ergebnisse klar: „Rosiglitazon ist in der Therapie des Typ-2-Diabetes einem Sulfonylharnstoff wie Glibenclamid vorzuziehen!“¹

Zwar hat die UKPDS-Studie belegt, wie wichtig eine gute Glykämiekontrolle ist, um bei Typ-2-Patienten diabetischen Komplikationen vorzubeugen.⁴ Doch habe UKPDS auch gezeigt, so Prof. Viberti an einem Symposium des Unternehmens GSK anlässlich des Welt-Diabeteskongresses, dass es mit keiner der traditionellen antidiabetischen Therapien – weder mit Sulfonyl-

harnstoffen noch mit Metformin oder mit Insulin – gelinge, die initial zunächst gute Glukosekontrolle über längere Zeit aufrecht zu erhalten.³ „Der fortwährende Verlust an glykämischer Kontrolle ist immer noch eine der Haupt-Herausforderungen für die behandelnden Ärzte“, betonte Prof. Viberti in Kapstadt.¹

Die Möglichkeiten der antidiabetischen Behandlung haben sich seit UKPDS weiter entwickelt. Schon seit einigen Jahren sind Insulinsensitizer wie Rosiglitazon verfügbar. Diese Wirkstoffe verbessern nicht nur die Insulinempfindlichkeit sondern hatten auch in experimentellen Studien protektive Wirkungen auf die Betazellen. Das Nachlassen der Betazellfunktion ist wahrscheinlich die Ursache für die Progression der Erkrankung, erläuterte Professor Dr. Rory Holman, Oxford.

Wirkung auf die Betazellfunktion

Betazellfunktion und Insulinresistenz sind bei Typ-2-Diabetes immer gemeinsam zu betrachten,

erläuterte Viberti. In ADOPT hatte Glibenclamid zwar anfänglich – wie aufgrund des Wirkmechanismus eines Insulinsekretagogons zu erwarten – die Betazellfunktion stark erhöht. Doch danach begann rasch ein ebenfalls steiler Abfall. Gleichzeitig blieb die Insulinresistenz unter dem Sulfonylharnstoff unverändert, so dass insgesamt eine kontinuierlich schlechter werdende Glukoseeinstellung resultierte. Metformin besserte die Insulinresistenz leicht, allerdings nahm auch die Betazellfunktion nach anfänglicher Zunahme wieder allmählich ab. Die Betazellfunktion nahm unter Rosiglitazon ebenfalls ab, die Abnahmerate nach 6 Monaten war allerdings geringer als bei Metformin und Glibenclamid (RSG: -2 %, Met: -3,1 % und Glibenclamid: -6,1 %).²

Als Konsequenz reduzierte Rosiglitazon im Vergleich zum Sulfonylharnstoff in ADOPT das Risiko für ein Versagen der Monotherapie um mehr als 60 %² betonte Prof. Peter Grant, Leeds: „Wir machen Fortschritte bei der Beeinflussung der

Krankheitsprogression. Wir können Prozesse verändern, die die gemeinsame Basis für kardiovaskuläre Komplikationen und die Insulinresistenz darstellen!“

Der Trend geht zur frühen Kombination

Allerdings, so waren sich die Studienautoren einig und so schreiben sie auch in ihrer Publikation², macht die Entscheidung für eine bestimmte Monotherapie es erforderlich, den Nutzen, das Nebenwirkungsprofil und auch die Kosten der drei in ADOPT getesteten Wirkstoffe gegeneinander abzuwägen. Metformin bleibe dabei in vielen Fällen wohl das Mittel der ersten Wahl.

Der Trend gehe heute aber zu einer frühzeitigen Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe, sagte Prof. Viberti, um die Patienten „möglichst rasch und möglichst langfristig in den glykämischen Zielbereich zu bringen“. Von der Kombination Metformin plus Rosiglitazon verspreche er sich besondere Vor-

teile, so der britische Experte. Der in ADOPT nachgewiesene günstige Effekt von Rosiglitazon auf die Progression der Krankheit könne ideal die in UKPDS⁵ gezeigten positiven Wirkungen von Metformin, etwa auf das kardiovaskuläre Risiko bei Übergewichtigen, ergänzen. Für Patienten, die das Biguanid nicht vertragen, sei eventuell die Kombination von Rosiglitazon mit dem Sulfonylharnstoff eine Alternative.

Referenzen:

- ¹ Late-break Late-breaking trial symposium „Results of the ADOPT Study“, 4. Dezember 2006, IDF Kongress Kapstadt. The ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glibenclamid Monotherapy. NEJM 2006;355:2427-43. Webcast: <http://www.adopt-study.tv/webcast.html>
- ² Kahn SE et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glibenclamid Monotherapy. N Engl J med 2006; 355(23): 2427-2443.
- ³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
- ⁴ U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group Diabetes 44: 1249-1258.
- ⁵ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854

Avandia® (Rosiglitazon-Maleat). Orale Antidiabetikum. I: Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2 in Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder mit Insulin. D: Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg Avandia® täglich, kann jedoch nach 6–8 Wochen auf 8 mg täglich erhöht werden, wenn eine stärkere Blutzuckerkontrolle erforderlich ist. In Kombination mit Insulin muss die Insulindosis eventuell angepasst werden. KI: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels. V: Bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom, Patienten mit verminderter kardialer Reserve (Flüssigkeitsretention & übermässige Gewichtszunahme), erhöhten Ausgangsleberenzymwerten. Avandia® wird beim Diabetes mellitus vom Typ 1, schwerer Herzinsuffizienz der NYHA Klassen III und IV, akuter Herzinsuffizienz, mittlerer bis schweren Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. I: Es wurden Interaktionen mit Rifampicin und Trimethoprim beobachtet. UW: Häufigste Nebenwirkungen sind Ödeme, Anämie, Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie mit gleich bleibendem Verhältnis von LDL und HDL. P: 56 Tabletten zu 2 mg; 28 und 112 Tabletten zu 4 mg und 8 mg. *Kassenzulässig wenn Patienten die bisherigen oralen Therapien nicht vertragen oder mit diesen nur ungenügend eingestellt werden konnten. VK: B. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz (www.documed.ch).