

ADVANCE Studie testet intensive Blutzuckersenkung auf Gliclazid MR-Basis

Flexibler und praxistauglicher Schutz für die Niere

SAN FRANCISCO – Mit einer auf den Sulfonylharnstoff Gliclazid MR (Diamicon® MR) basierenden Blutzuckersenkung lässt sich bei Typ-2-Diabetikern ein HbA_{1c}-Wert von 6,5% sicher erreichen. Eine solche intensive Diabeteskontrolle schützt die Patienten vor schweren Komplikationen. Vor allem das Nephropathie-Risiko wird um ein Fünftel gesenkt, wie die weltweit grösste Diabetesstudie ADVANCE* ergeben hat, die beim Kongress der American Diabetes Association (ADA) in San Francisco präsentiert worden ist.

Ziel von ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation) war es, in einem 2x2 faktoriellen Design bei über 11 000 Patienten mit Typ-2-Diabetes zu untersuchen, welchen Nutzen zum einen eine intensive Blutdruckkontrolle und zum anderen eine intensive Blutzuckerkontrolle hat.

Erhöhte Spannung durch ACCORD

Die Ergebnisse der antihypertensiven Therapie sind beim letzten Europäischen Kardiologenkongress in Wien vorgestellt worden. Sie zeigen, dass eine intensive Blutdruckkontrolle mit Perindopril/Indapamid (Preterax®), bei der im Schnitt Werte von 135/75 mmHg erreicht werden, die kardiovaskuläre Sterberate um 18 und die Gesamtmortalität um 14% senkt.

Die in San Francisco präsentierten Ergebnisse der Blutzuckersenkung waren mit besonderer Spannung er-

wartet worden. Dies vor allem, weil Anfang des Jahres der Intensiv-Arm der ACCORD-Studie abgebrochen worden war, da hier das Therapieziel eines möglichst niedrigen HbA_{1c}-Wertes (erreicht 6,4%) mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert war.

Schwere Komplikationen vermindert

Diesem negativen Signal hat die ADVANCE-Studie nun ein sehr viel positiveres Ergebnis entgegen gesetzt. Denn im Gegensatz zum Ergebnis der ACCORD-Studie profitierten die ADVANCE-Patienten von der intensiven Strategie, bei der das HbA_{1c}-Ziel von 6,5% erreicht wurde: Der primäre Endpunkt, eine Kombination von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, nahm unter der intensiven Blutzuckerkontrolle signifikant um 10% ab (p=0,013). Dies war vor allem auf die Reduktion mikrovasculärer Ereignisse um 14%, und in erster Linie auf ein um 21% ver-

ringertes Nephropathie-Risiko, zurückzuführen. Die Proteinurie-Rate wurde um 30% verringert.

Das Makroangiopathie-Risiko war nicht signifikant um 6% niedriger als in der Standardgruppe, die allerdings mit einem HbA_{1c}-Wert von 7,3% relativ gut eingestellt war. Es zeigte sich vor allem gegen Ende der Studie ein positiver Trend in der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, die in der Intensivgruppe um 12% niedriger lag (p=0,12). In allen analysierten Untergruppen waren die Ergebnisse kohärent.

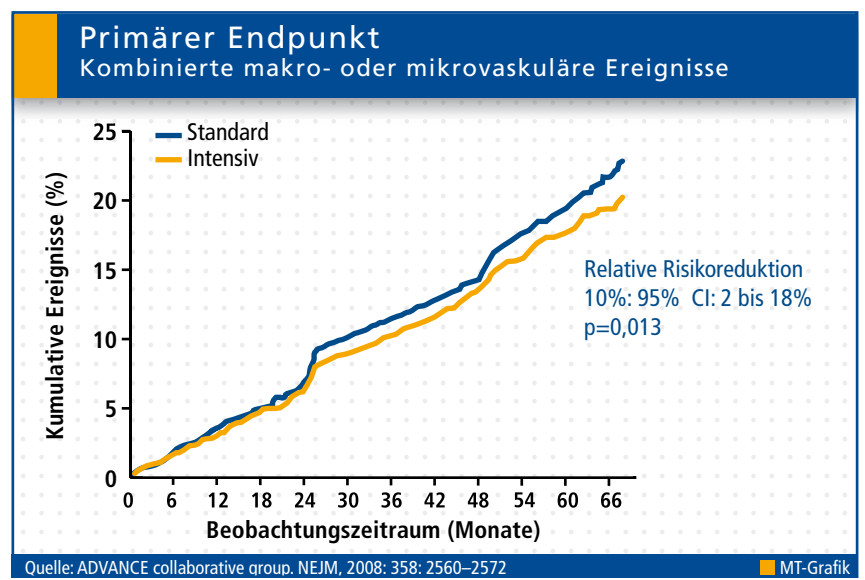
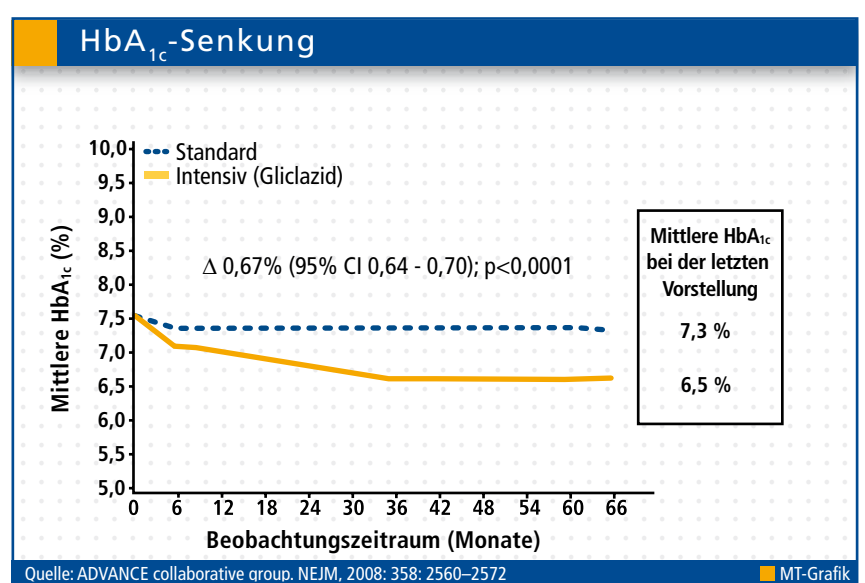
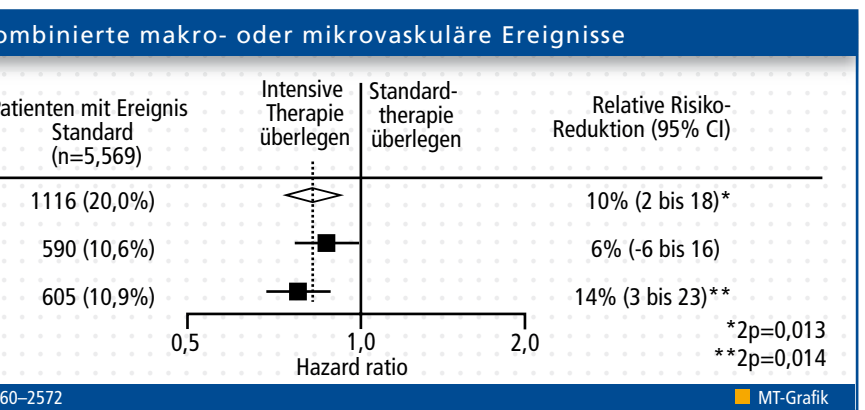
Hohe Sicherheit trotz maximaler Dosis

Die ADVANCE-Studie mit 11 140 Teilnehmern wurde unabhängig initiiert, geplant und durchgeführt vom australischen George Institute for International Health unter Beteiligung von unabhängigen Wissenschaftlern aus 20 Ländern. Die Studienteilnehmer hatten einen Typ-2-Diabetes und noch mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Sie erhielten in der Intensiv-Kontrollgruppe bevorzugt Gliclazid MR und wenn nötig beliebige weitere Antidiabetika, ausser Sulfonylharnstoffen. In der Standardgruppe waren alle oralen Antidiabetika und Insulin erlaubt, ausser Gliclazid MR. Das Ziel im Standard-Arm war ein HbA_{1c}-Wert entsprechend den lokalen Standards. In der Intensivgruppe wurden am Ende des Follow-up 90% mit Gliclazid MR behandelt, 70% nahmen die Maximaldosis von vier Tabletten pro Tag.

Die Therapie erwies sich als sehr sicher. Schwere Hypoglykämien kamen zwar in der Intensiv-Gruppe etwas häufiger vor. Doch war das Risiko insgesamt mit 0,7 und 0,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahre in beiden Therapiegruppen sehr gering. Auch auf das Körpergewicht hatte die intensive Therapie keine negativen Auswirkungen. Die Intensivgruppe veränderte ihr Körpergewicht über die fünfjährige Beobachtungszeit quasi nicht.

„Weniger aggressiv“ – der Schlüssel zum Erfolg?

Studienleiterin **Professor Dr. Anushka Patel**, Sydney, fasste die



Gliclazid MR schützt Patienten vor ernsthaften Komplikationen.

Haupt-Botschaft der Studie, die zeitgleich zur Präsentation im „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht wurde* zusammen: „Unsere Studie bestätigt die aktuelle Sichtweise, dass die intensive Kontrolle des Blutzuckers grosse Bedeutung vor allem für die Prävention mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen hat.“

Der Hauptunterschied zur ACCORD-Studie mit ihrem abgebrochenen Intensiv-Arm sieht sie „in der Art, wie die Glukosesenkung erreicht wurde“. In ADVANCE sei man „weniger aggressiv“ vorgegangen. Der Ziel-HbA_{1c}-Wert wurde allmählich im Verlauf des ersten Behandlungsjahres erreicht, es wurden kaum Glitazone (nur 11 bis 17%) eingesetzt und das Gewicht

blieb stabil – in ACCORD hatte nahezu ein Drittel der Patienten unter der intensiven Blutzuckerkontrolle mehr als zehn Kilogramm zugenommen. Ein „flexibler, pragmatischer“ Therapieansatz wie er in der ADVANCE-Studie gewählt wurde, sei absolut praxistauglich und langfristig profitierten die Patienten mit Sicherheit von der intensiven Kontrolle, betonte sie.

*The ADVANCE Collaborative Group. NEJM 2008; 358: 2560–2572

Warum Gliclazid MR als Studien-Medikation?

Warum wurde der Sulfonylharnstoff Gliclazid MR (Diamicon® MR) für die weltweit bislang grösste Typ-2-Diabetesstudie ADVANCE ausgewählt? Vier Hauptgründe werden dafür angeführt.

- Die Praxistauglichkeit: Die MR (Modified Release) Formulierung erlaubt eine 24-Stunden-Blutzuckerkontrolle, so dass die Patienten – unabhängig von der Dosierung (30 bis 120 mg) – alle Tabletten (bis zu vier) auf einmal, etwa zum Frühstück, einnehmen können.¹
- Die Sicherheit: Unter den verschiedenen Sulfonylharnstoffen zeichnet sich Gliclazid MR durch seine gute Verträglichkeit – auch in hohen Dosierungen – aus. In der GUIDE-Studie traten unter Gliclazid MR nur halb so viele Hypoglykämien auf wie unter Glimperid.² Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.
- Die stabile Blutzuckerkontrolle: Retrospektive Analysen zeigen, dass sich mit Gliclazid MR über viele Jahre eine gute Blutzuckerkontrolle mit einem HbA_{1c}-Wert unter 7% aufrecht erhalten lässt und so der Insulinstart verzögert werden kann.³
- Aufgrund von zusätzlichen anti-oxidativen Eigenschaften: wegen einer Hemmung der LDL-Oxidation, einer Reduktion der Plättchen-Reaktivität und einer verringerten Produktion freier Radikale könnte Gliclazid MR additive protektive kardiovaskuläre Effekte entfalten.⁴

Aus diesen Gründen wurde Gliclazid MR auch in der Referenz-Studie Steno-2 als Sulfonylharnstoff erster Wahl eingesetzt.⁵ In der ADVANCE-Studie haben sich nun mit der signifikanten Reduktion schwerer Komplikationen unter der intensiven Glukosekontrolle, und vor allem mit der Reduktion des Nephropathie-Risikos um ein Fünftel, die in Gliclazid MR gesetzten Erwartungen erfüllt.

Referenzen:

- Guillausseau PJ et al., Diabetes Metab 2001; 27: 133–137
- Schernthaner G et al., Eur J Clin Invest. 2004; 34: 535–542
- Satoh J et al., Diab Res Clin Pract 2005; 70: 291–297
- O'Brien RC et al., J Diabetes Complications 2000; 14: 201–206
- Gæde P et al., N Engl J Med 2003; 348: 383–393

Z: Gliclazid 30 mg MR (Sulfonylharnstoff). I: Typ 2-Diabetes D: Tagesdosis 30–120 mg, 1x täglich am Morgen. Empfohlene Anfangsdosis: 30 mg/Tag, auch für Pat. > 65 Jahre / Pat. mit Niereninsuf. Stufenweise Anpassung der Dosis zu 30 mg (Intervall von mind. 2Wo) unter Berücksichtigung des individuellen Ansprechens. Tagesdosis darf 120 mg nicht überschreiten. KI: Überempfindlichkeit vs. Gliclazid, anderen SUs, Sulfonamiden, Hilfsstoffe. Bei Typ 1-Diabetes, schw. Niereninsuf, schw. Leberfunktionsstörung, Miconazol-Behandlung, Stillzeit, Schwangerschaft. IA: Kombin. mit Danazol, Chlorpromazin, Glukokortikoide/Kortison, Gestagene, B2- Stimuli, Miconazol, Phenybutazon, Alkohol, Betablocker, Fluconazol, ACEHemmern, Saluretika. UW: Hypoglykämie, Störungen des Magen/Darm-Trakts, Hautreaktionen, hämatologische Störungen, Anstieg der Leberenzyme. Packungen: 20Tab, 120Tab. Abgabekategorie: B. Vertrieb: SERVIER (SUISSE) SA (für weitere Infos cf Kompendium der Schweiz)

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23 Postfach, 4002 Basel
Information: Servier (Suisse) SA
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Sonja Böhm, Winfried Powollik
Layout: Manuela Fuchs
Produktion: Patrik Brunner

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

Neuer Stellenwert von Gliclazid MR bei der Therapie des Diabetes mellitus? Mit voller Legitimation ein Teil der Erstlinien-Behandlung

„Die ADVANCE-Studie bestätigt, dass die Sulfonylharnstoffe, speziell das Gliclazid MR, einen wichtigen Pfeiler in der Firstline-Behandlung des Typ-2-Diabetes darstellen“, sagt PD Dr. Juan Ruiz, vom Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, im Interview. Dabei haben ADVANCE und ACCORD weitere Evidenzen dafür geliefert, dass wir hinsichtlich des Behandlungsziels nicht allzu aggressiv vorgehen, sondern lieber einen Mittelweg beschreiten sollten.

Was ist Ihrer Ansicht nach das für die Praxis wichtigste Ergebnis der ADVANCE-Studie?

Dr. Ruiz: Der Hauptaspekt ist sicherlich, dass die Behandlung der Glykämie allein mit Gliclazid MR das Komplikationsrisiko langfristig reduzieren kann. Besonders signifikant war der Benefit hinsichtlich der diabetischen Nephropathie, aber auch insgesamt wurde das Risiko für vaskuläre Komplikationen reduziert – mit Ausnahme der Retinopathie. Wichtig ist auch, dass es sich um einen therapeutischen Nutzen handelte, der unabhängig von der zusätzlich verabreichten antihypertensiven Therapie war.

Es gab im Übrigen auch einen Trend zur Reduktion von makrovaskulären Komplikationen, doch wurde hier das Signifikanzniveau nicht erreicht. Ich denke, die Studiendauer war einfach zu kurz, um auch einen signifikanten Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen nachweisen zu können.

Bemerkenswert ist auch, dass unter dem Sulfonylharnstoff kein Effekt auf das Körpergewicht zu sehen war. Der Nutzen der Therapie zeigte sich zudem in ganz unterschiedlichen Populationen, also z.B. in Australien, Asien, Europa und Nordamerika.

In ADVANCE zeigte sich klar ein Nutzen der intensiven Blutzuckersenkung mit Hilfe von Gliclazid MR. Dabei ging die intensive Blutzuckersenkung – im Gegensatz zu ACCORD – nicht mit erhöhter Sterblichkeit einher. Wie erklären sie sich dies?

Dr. Ruiz: Der Hauptunterschied zwischen den beiden Studien besteht in der Aggressivität mit der vorgegangen wurde, um das HbA_{1c}-Ziel zu erreichen. In ADVANCE vergingen rund 36 Monate bis der endgültige Zielwert erreicht war, in der ACCORD-Studie war das bereits nach sechs Monaten der Fall. Dies resultierte dann in dem unterschiedlichen Ausgang: eine signifikant erhöhte Mortalität im Intensivarm der ACCORD-Studie und dem gegenteiligen Effekt, einem signifikanten Nutzen, in der ADVANCE-Studie.

Wird die Studie Ihrer Ansicht nach die Leitlinien oder die empfohlenen Therapiealgorithmen für Typ-2-Diabetiker verändern? Hat sie Auswirkungen auf den Stellenwert der Sulfonylharnstoffe?

Dr. Ruiz: Beide Studien – ADVANCE und ACCORD – haben uns weitere Evidenzen dafür geliefert, dass wir hinsichtlich des Behandlungsziels beim Typ-2-Diabetes einen Mittelweg beschreiten sollten. Und ADVANCE zeigt uns zusätz-

lich, dass die Sulfonylharnstoffe, speziell das Gliclazid MR, mit voller Legitimation in der Behandlung gemeinsam mit dem Metformin in der ersten Linie steht. Der Vorteil im Vergleich zu den Glitazonen ist, dass Gliclazid MR keinen signifikanten Effekt auf das Körpergewicht hatte und dass es um die kardiovaskuläre Sicherheit keinerlei Diskussionen gibt.

Welche Empfehlungen würden Sie Ihren Kollegen aufgrund dieser neuen Resultate nun geben, um einen Patienten mit Typ-2-Diabetes möglichst gut vor mikro- und

makrovaskulären Komplikationen zu schützen?

Dr. Ruiz: Die Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen bleibt sicherlich einer der Pfeiler in der Behandlung des Typ-2-Diabetes – dies gilt ganz besonders für das Gliclazid MR, das zusätzliche Vorzüge bietet, etwa das geringe Hypoglykämierisiko im Vergleich zum Glimperid.

Natürlich muss der Schutz vor mikro- und makrovaskulären Komplikationen im Rahmen des Gesamtrisikos des Patienten und aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen werden. Dabei sollte die intensive Behandlung der



PD Dr. Juan Ruiz,
Lausanne

Glykämie frühzeitig einsetzen – auch wenn sich die Erfolge dann erst langfristig zeigen. Sehr viel schnellere Resultate lassen sich dagegen durch die Behandlung der anderen Risikofaktoren, speziell des Bluthochdrucks und der Lipide, erzielen. Aber: Ohne Behandlung der Hyperglykämie wäre die Therapie der anderen Risikofaktoren inkomplett. Unser übergeordnetes Ziel ist es, den oxidativen Stress zu verringern, der durch die verschiedenen Komponenten des Metabolischen Syndroms gefördert wird.

Die Konsequenzen aus ADVANCE für die Praxis

Im frühen Diabetesverlauf möglichst nah an der Normoglykämie

„ADVANCE hat uns eine Strategie aufgezeigt, die es ermöglicht, den HbA_{1c}-Wert langfristig gut zu kontrollieren“, betont PD Dr. med. Roger Lehmann, Leitender Arzt an der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie am Universitäts-Spital Zürich. Welche Konsequenzen die Studie nach seiner Ansicht für die Praxis hat, erläutert er im Interview.

Was ist in Ihren Augen das wichtigste Ergebnis der ADVANCE-Studie für die Praxis?

Dr. Lehmann: Es ist gelungen, langfristig ein HbA_{1c} von im Mittel 6,5% zu erreichen – und das bei guter Therapiesicherheit. Die intensive Blutzucker senkende Strategie verwendete dabei vor allem Sulfonylharnstoffe, hier primär Gliclazid MR (Diamicron® MR), Metformin und Insulin. Und: Die Patienten haben von dieser intensiven Therapie bezüglich der mikrovasculären Endpunkte signifikant profitiert. So wurde die Nephropathie um ein Fünftel verringert.

Die Erwartung, auch die Mortalität zu senken, hat sich nicht bestätigt. Um einen Effekt auf makrovaskulären Endpunkte zu sehen, war eventuell die Verlaufsbeobachtung mit fünf Jahren zu kurz. Auch in der Steno-2-Studie¹, in der die Patienten sehr intensiv multifaktoriell behandelt wurden, hat man nach acht Jahren noch keinen Unterschied in der Mortalität gesehen. Erfreulich war aber in ADVANCE, dass die Mortalität insgesamt viel niedriger war als erwartet, nämlich 8,9% nach fünf Jahren. In einer aktuellen Auswertung der Steno-2-Studie² waren nach 13 Jahren in der Kontrollgruppe die Hälfte mehr gestorben verglichen zur Intensivgruppe.

Bislang gibt es kaum grosse Studien zur Blutzuckersenkung bei Typ-2-Diabetes. Therapieempfeh-

lungen basieren meist auf UKPDS. Was sind Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten von ADVANCE und UKPDS?

Dr. Lehmann: Nach UKPDS³ haben viele gesagt: Es ist der natürliche Verlauf des Diabetes, dass der HbA_{1c}-Wert immer weiter ansteigt. ADVANCE beweist jetzt eindeutig, dass dies nicht so ist: Das HbA_{1c} lässt sich langfristig auf einem Level unter 7% halten. Man muss aber dafür frühzeitig die Therapie eskalieren und weitere Medikamente oder auch Insulin hinzu geben.

Die Studienziele waren aber auch unterschiedlich: In UKPDS wollte man verschiedene Antidiabetika vergleichen und hat die Patienten dafür relativ lange in der jeweiligen Behandlungsgruppe belassen – dies hatte den Effekt, dass das HbA_{1c} im Laufe der Zeit immer weiter gestiegen ist. In ADVANCE dagegen ging es vor allem darum, ein bestimmtes HbA_{1c}-Ziel zu erreichen. ADVANCE hat uns die Strategie aufgezeigt, mit der es möglich ist, den HbA_{1c} langfristig gut zu kontrollieren.

Was bedeuten die Ergebnisse für die Diskussion um die HbA_{1c}-Zielwerte?

Dr. Lehmann: In San Francisco wurde noch eine weitere grosse Diabetes-Studie vorgestellt, die eine intensive Blutzuckerkontrolle geprüft hat: die Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT⁴. Diese hat gezeigt: Je

kürzer die Diabetesdauer, umso ausgeprägter und positiver die Effekte der aggressiven Blutzuckersenkung. Mit zunehmender Diabetesdauer nehmen die Vorteile ab. Daraus lässt sich schliessen, dass sich die frühe aggressive Therapie lohnt. Bei langjährigem Diabetes mit fortgeschrittenen Gefässschäden bringt eine aggressive Therapie aber keine Vorteile, eventuell überwiegen sogar die Nachteile. Das heisst: Man sollte früh aggressiv, also mit Kombinationstherapie behandeln und nicht zu lange warten. Bislang wird das oft umgekehrt gemacht, man beginnt mit der aggressiven Therapie erst, wenn die ersten Schäden aufgetreten sind.

Und welches HbA_{1c}-Ziel ist empfehlenswert?

Dr. Lehmann: Im frühen Diabetesverlauf ist es besonders wichtig, normoglykämische Werte anzustreben. Bei langjährigem Diabetes, wenn alle anderen Risikofaktoren gut behandelt sind, reicht wahrscheinlich ein HbA_{1c} von 7 Prozent aus. Physiologische Werte eignen sich zwar sicherlich besser, um Folgekomplikationen zu vermeiden, sie sind aber auch einfacher zu erreichen, wenn noch eine grössere Betazellmasse vorhanden ist.

Wie kann man aufgrund der aktuellen Studiendaten einen Patienten mit Typ-2-Diabetes möglichst wirksam sowohl vor mikro- als auch makrovaskulären Komplikationen schützen?

Dr. Lehmann: Meine Empfehlung: Man sollte so früh wie möglich mit einer Kombinationstherapie beginnen, die die verschiedenen pathophysiologischen Defizite beim



PD Dr. Roger
Lehmann,
Zürich

Typ-2-Diabetes adressiert. Dazu eignen sich z.B. Metformin gegen die Insulinresistenz, und Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffe/Glinide), DPP-4-Hemmer oder GLP-1 Analoga, welche die Insulinsekretion steigern. Das Ziel ist von Beginn an, gute Blutzuckerwerte – möglichst sogar Normoglykämie – zu erreichen.

ADVANCE hat gezeigt, dass auch bei langjährigen Diabetikern Sulfonylharnstoffe gegeben werden können und dies hat in der Studie erstaunlicherweise zu keiner Gewichtszunahme geführt. Allerdings lag der Ausgangswert des HbA_{1c} mit 7,3% auch nicht sehr hoch, und Hypoglykämien waren selten.

Interessant in der Studie war auch, dass die Dosis von Diamicron® MR deutlich höher war als in der Schweiz üblich: Statt ein bis zwei wurden in der Studie drei bis vier Tabletten täglich genommen. Und: Auch in dieser hohen Dosierung war der Sulfonylharnstoff sicher – dies gilt jedoch nur für das in der Studie eingesetzte Diamicron® MR und kann nicht einfach auf andere Wirkstoffe übertragen werden.

Referenzen:

- ¹ Gaede P et al., N Engl J Med. 2003 30; 348(5): 383–393
- ² Gaede P et al., N Engl J Med 2008; 358: 580–591
- ³ Turner RC, Diabetes Care. 1998; 21: C35–8
- ⁴ vorgestellt beim 68. Annual Scientific Sessions der American Diabetes Association, San Francisco