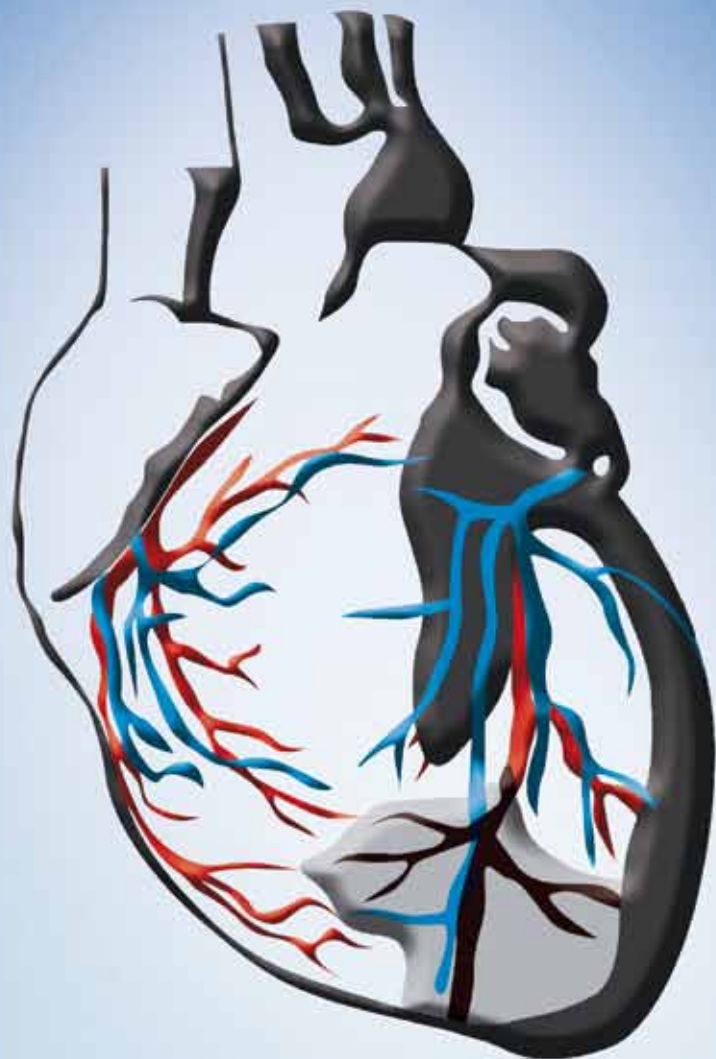


Insulinsensitizer im Endpunktvergleich -

Lipideffekte und kardiovaskuläres Risiko



Insulinsensitizer im Endpunktvergleich Lipideffekte und kardiovaskuläres Risiko

Bei vergleichbarer Wirkung auf Insulinresistenz und Blutzucker zeigen die zugelassenen Insulinsensitizer divergierende Effekte auf die diabetische Dyslipidämie – und als Konsequenz daraus auch möglicherweise eine unterschiedliche Beeinflussung der makrovaskulären Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetes.

PROactive: Pioglitazon in der KV-Sekundärprävention

Die PROactive-Studie inkludierte 5.238 Typ-2-Diabetiker mit fortgeschrittener Arteriosklerose: Jeder zweite Teilnehmer wurde mit einem vorausgegangenem MI und koronarer Herzkrankheit (KHK), je 19% nach einem Schlaganfall oder mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) inkludiert, knapp die Hälfte hatte zu Studienbeginn zumindest zwei makrovaskuläre Komplikationen.² Dem hohen Ausgangsrisiko der Teilnehmer entsprechend, wurde daher Pioglitazon vs. Placebo zusätzlich zu einer State-of-the-Art-Therapie mit Lipidsenkern, Antihypertensiva, Thrombozytenaggregationshemmern und weiteren Antidiabetika gegeben.

Im Studienzeitraum von durchschnittlich 34,5 Monaten wurde der primäre Endpunkt (Gesamtmortalität, nichtfatale MI, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, Beinamputation oder Revaskularisierung der Koronar- oder Beinarterien) nicht signifikant um 10%, der präspezifizierte sekundäre Endpunkt aus MI, Schlaganfall oder Tod allerdings dagegen signifikant um 16% reduziert ($p = 0,027$).

Besonders profitierten in PROactive jene Teilnehmer, die bereits ein KV-Ereignis hinter sich hatten: Bei Patienten, die nach einem Myokardinfarkt in die Studie aufgenommen wurden, war das Re-Infarkt-Risiko gegenü-

Im Gegensatz zur antihypertensiven und zur lipidsenkenden Therapie, die in zahlreichen Interventionsstudien eine Reduktion der kardiovaskulären (KV) Ereignisraten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erreichen konnte, ist die Studienevidenz zur Beeinflussung von Myokardinfarkten (MI) oder Schlaganfällen durch medikamentöse Blutzuckersenkung bis heute überschaubar und nicht immer zum Vorteil der eingesetzten Medikamente. So ergab die UKPDS zwar insgesamt einen signifikanten Rückgang von kardiovaskulären Komplikationen und Todesfällen mit abnehmendem HbA1c-Wert, bezogen auf einzelne Therapien hatte aber nur Metformin bei übergewichtigen Patienten einen signifikanten KV-Benefit.¹ Abgesehen davon ist lediglich für Pioglitazon in der PROactive-Studie eine signifikante Reduktion schwerwiegender makrovaskulärer Ereignisse beschrieben²; für alle anderen oralen Antidiabetika, für GLP-1-Mimetika und für Insulin ist eine Verringerung von KV-Endpunkten bei Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes bisher nicht belegt.

Es gab sogar immer wieder Hinweise darauf, dass einzelne Antidiabetika – z. B. Tolbutamid in der UGPD-Studie; die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (SH) in der UKPDS – das KV-Risiko negativ beeinflussen könnten.^{1,3} Vor allem aber hat eine rezente Metaanalyse klinischer Studien, welche die KV-Sicherheit von Rosiglitazon in Frage stellte, Verunsicherung ausgelöst.⁴ In der Debatte um die Sicherheit von Rosiglitazon wurde wiederholt angemerkt, dass Metaanalysen von Studien mit Glykämie-Endpunkten nur bedingt zur Beurteilung allfälliger KV-Risiken von Antidiabetika geeignet sind. Auch die Interimsanalyse der RECORD-Studie, die explizit zur Untersuchung der KV-Effekte von Rosiglitazon initiiert worden war, besaß wegen der Kürze des Beobachtungszeitraumes (durchschnittlich 3,75 von geplanten 6 Jahren) nur beschränkte Aussagekraft.⁵ Mit der kürzlich präsentierten Endauswertung der RECORD-Studie liegen nun aber für beide zugelassenen Insulinsensitizer Studiendaten vor, die eine eingehendere Nutzen-Risiko-Bewertung erlauben.

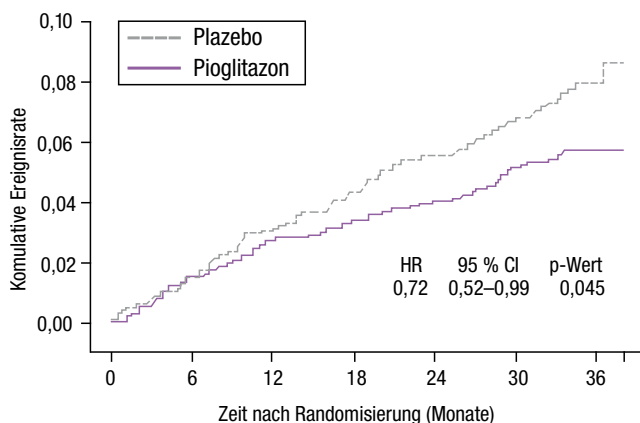


Abb. 1: Kaplan-Meier-Plot für Reinfarkte in der PROactive-Studie.⁶

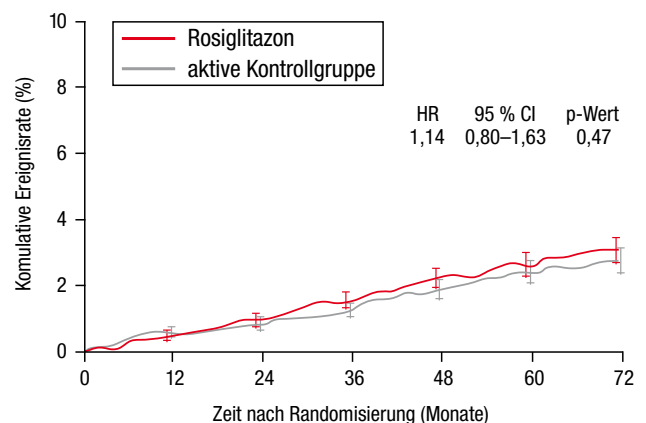


Abb. 2: Kaplan-Meier-Plot für Herzinfarkt in der RECORD-Studie.⁸

ber Placebo um 28% ($p = 0,045$), jenes für das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms um 37% ($p = 0,035$) reduziert (Abb. 1). Eine Metaanalyse von 19 klinischen Studien (inkl. PROactive) zeigte, dass der Benefit von Pioglitazon nicht auf Patienten mit KV-Hochrisiko beschränkt, sondern auch bei niedrigerem Ausgangsrisiko nachweisbar ist.⁷

RECORD: Rosiglitazon im Non-Inferiority-Vergleich

Primäres Studienziel der RECORD-Studie war die Frage, wie sich die zusätzliche Gabe von Rosiglitazon bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin oder einem SH nicht adäquat eingestellt war, im Vergleich zu einer Metformin-SH-Kombination auf die KV-Ereignisrate auswirkt.⁸ Das untersuchte Kollektiv ist mit den PROactive-Patienten hinsichtlich Alter, BMI, HbA1c-Einstellung und Blutdruck gut vergleichbar, war in KV-Hinsicht aber deutlich weniger vorbelastet (2–3% mit Schlaganfall-Anamnese; 15–20% mit ischämischen Herzerkrankungen, 7–11% mit PAVK). Die Lipideinstellung der RECORD-Patienten war zu Studienbeginn etwas schlechter als in der PROactive-Studie.

Die Patienten erhielten je nach Vortherapie randomisiert entweder Rosiglitazon oder aber Metformin bzw. einen SH (Glibenclamid, Glimperid oder Gliclazid), das HbA1c-Ziel lag bei $< 7\%$. Im Verlauf von 5–7 Jahren erreichte ein vergleichbarer Patientenanteil in beiden Gruppen den primären Endpunkt (Hospitalisierung oder Tod im Zusammenhang mit einem kardiovaskulären Ereignis), womit die Vorgabe der Noninferiorität von Rosiglitazon gegenüber der SH/Metformin-Kombination erfüllt war. Wie schon in der Interimsauswertung war jedoch die Inzidenz für den Myokardinfarkt in der Rosiglitazon-Gruppe numerisch leicht erhöht (Abb. 2).

Rosiglitazon vs. Pioglitazon: Divergierende Lipideffekte

Als mögliche Ursache des in den bisherigen Studien und Metaanalysen konsistenten Trends einer günstigeren KV-Beeinflussung durch Pioglitazon im Vergleich zu Rosiglitazon gilt die Wirkung auf die Lipide. In der GLAI-Studie erhielten 735 Typ-2-Diabetiker mit einer diabetischen Dyslipidämie sechs Monate lang Rosiglitazon oder Pioglitazon in

Tab. 1: Lipidbeeinflussung durch Pioglitazon vs. Rosiglitazon bei Patienten mit diabetischer Dyslipidämie (GLAI-Studie).^{9,10}

	Pioglitazon (n = 363)	Rosiglitazon (n = 356)	p-Wert
Triglyzeride			
Baseline (mg/dl)	257,8 ± 8,2	235,3 ± 6,6	
Verlauf vs. Baseline (%)	-12,0 ± 3,0*	+14,9 ± 3,1*	< 0.001
HDL-Cholesterin			
Baseline (mg/dl)	38,8 ± 0,5	39,8 ± 0,6	
Verlauf vs. Baseline (%)	+14,9 ± 1,2*	+7,8 ± 1,2*	< 0.001
LDL-Cholesterin			
Baseline (mg/dl)	107,1 ± 1,3	109,1 ± 1,4	
Verlauf vs. Baseline (%)	+15,7 ± 1,9*	+23,3 ± 1,9*	0,002
„small dense“-LDL-Partikel			
Baseline (nmol/l)	1.175 ± 434	1.142 ± 429	
Verlauf vs. Baseline (nmol/l)	-201 (-256 bis -146)**	-39 (-94 bis -16)	< 0.001

* $p \leq 0,05$ vs. Baseline; ** $p \leq 0,001$ vs. Baseline

Monotherapie ohne lipidsenkende Begleitmedikation.⁹ Pioglitazon wies insgesamt einen signifikant günstigeren Einfluss auf proatherogene Lipide im Vergleich zu Rosiglitazon auf (Tab. 1).

Die klinische Bedeutung der divergierenden Lipideffekte zeigt unter anderem der Befund der RECORD-Studie, indem am Ende der Studie in der Rosiglitazon-Gruppe mehr Statine (9,2%) im Einsatz waren als in der Kontrollgruppe und es nicht zu einer besseren Einstellung des LDL-Cholesterins kam.⁷ In der PROactive-Studie ist es bei vergleichbarer Statin-Therapie (55% im Pioglitazon-Arm und 55,5% in der Placebo-Gruppe bei Studienende) in der Pioglitazon-Gruppe zu einer Senkung der Triglyzeride, Erhöhung des HDL-Cholesterins und zu einer leichten Verschlechterung des LDL-Cholesterins gekommen, wobei aber insgesamt der LDL/HDL-Quotient signifikant verbessert wurde.² Des Weiteren konnte in der CHICAGO-Studie gezeigt werden, dass die Erhöhung des HDL-Cholesterins durch Pioglitazon in direktem Zusammenhang mit der positiven Beeinflussung der Arteriosklerose bei Patienten mit Typ-2-Diabetes steht. In der CHICAGO-Studie mit 462 Typ-2-DiabetikerInnen blieb die Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT) unter Therapie mit Pioglitazon über 72 Wochen stabil, wohingegen es in einer mit Glimperid behandelten Kontrollgruppe zu einem signifikanten CIMT-Anstieg kam.¹¹

Fazit

Die ÖDG-Richtlinien sehen die Reduktion von makrovaskulären Ereignissen, neben dem Vermeiden von akuten Komplikationen der Hyperglykämie, als primäres Ziel einer antihyperglykämischen Therapie. Unter diesem Gesichtspunkt scheinen gefäßprotektive Wirkungen von Antidiabetikern von Vorteil zu sein. Als einziger Insulinsensitizer verbessert Pioglitazon gleichzeitig Blutzucker, Triglyzeride und HDL-Cholesterin und hat im Gegensatz zu anderen oralen Antidiabetika seinen kardiovaskulären Nutzen klinisch eindeutig belegt.

Dr. Albert Brugger

Literatur

- 1 UKPDS Group, *Lancet* 1998; 352:854
- 2 Dormandy et al, *Lancet* 2005; 366:1279
- 3 Klimt et al, *Diabetes* 1970; 19:747
- 4 Nissen et al, *NEJM* 2007; 356:2457
- 5 Home et al, *NEJM* 2007; 357:28
- 6 Erdmann et al, *JACC* 2007; 49:1772
- 7 Lincoff et al, *JAMA* 2007; 298:1180
- 8 Home et al, *Lancet* 2009; 373:2125
- 9 Goldberg et al, *Diabetes Care* 2005; 28:1547
- 10 Deeg et al, *Diabetes Care* 2007; 30:2458
- 11 Davidson et al, *Circulation* 2008; 117:2123

TYPPGERECHT

kombinieren bei Typ-2-Diabetes – rechtzeitig!
Metformin-Monotherapie + BMI > 26 kg/m² ▶ HbA_{1c} > 7

starke und dauerhafte Senkung des HbA_{1c}¹

erhöht HDL-C und senkt Triglyzeride²

etablierte Outcome-Studien der
Einzelsubstanzen – UKPDS³ und PROactive⁴



competactTM
pioglitazon HCl + metformin HCl

Die Fixkombination bei Insulinresistenz.

Bei Einhaltung dieser Kriterien wird **competact**TM problemlos erstattet:

- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
- Zur Second-line-Therapie nach Metformin-Monotherapie
- HbA_{1c} > 7% (vor Therapiebeginn mit **competact**TM)
- Body-Mass-Index (BMI) > 26 kg/m²
- Keine schwerwiegenden Kontraindikationen:
z.B. Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen
(ALT größer 2,5 x der Obergrenze des Normbereiches)
- Keine Kombination mit Insulin
- Alle 6 Monate HbA_{1c}-Bestimmung
- Zur Langzeitgenehmigung für 12 Monate
(L12) geeignet

Erstattung
Gelbe Box



¹ Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P et al, Diabetologia 2005; 48:1093-1104
² Derosa G, D'Angelo A, Ragosini PD et al, J Clin Pharm Ther, 2006; 31:375-383
³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet 1998; 352:854-865
⁴ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al, Lancet 2005; 366:1279-1289