

Glitazone und Blutzuckerkontrolle beim Typ 2 Diabetes: Schlacht um Daten, Methoden und die Zukunft der Arzneimittelentwicklung

Bernd Richter¹

Zusammenfassung: Die prinzipiellen Ziele einer Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus bestehen in der Reduktion der Risiken metabolischer und vaskulärer Komplikationen. Der klinische Nutzen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie beim Typ 2 Diabetes ist jedoch derzeit weiterhin unklar. Eine Zulassung antidiabetischer Substanzen verlangt derzeit keinen Nutznachweis im Sinne einer Senkung makrovaskulärer Komplikationen, der Haupttodesursache bei Typ 2 Diabetes. Die seit 1999/2000 zugelassenen und seitdem unzählige Male verwandten Thiazolidinedione Rosiglitazon und Pioglitazon führen zu einer Verdoppelung des Herzinsuffizienzrisikos. Rosiglitazon ist mit einer ungefähr 40 %igen Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos assoziiert. Nach der jüngsten ADA/EASD Konsensusvereinbarung gehört Pioglitazon nicht in das therapeutische Erstanwendungsinstrumentarium bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes, von einer Rosiglitazonanwendung wird abgeraten. Medikamentenzulassungen waren und sind noch immer kein Garant für die Sicherheit der entsprechenden Substanz. Die Einnahme neuer Arzneimittel durch zahlreiche Patienten stellt nach wie vor ein weitgehend unkontrolliertes, populationsweites Großexperiment dar. Bei den Zulassungsbehörden zeichnet sich allerdings ab, dass in Zukunft für die Registrierung neuer (oralen) Antidiabetika Reduktionen klinisch relevanter Ereignisse verlangt werden.

Schlüsselwörter: Thiazolidinedione, Rosiglitazon, Pioglitazon, Meta-Analyse, Medikamentenzulassung, Behandlungsergebnisse

Glitazones and blood glucose control in type 2 diabetes: A battle of data, methods, and the future of drug development

Abstract: The principal goals of type 2 diabetes mellitus treatment denote a reduction in the risk of metabolic and vascular complications. The clinical benefit of an intensive glucose lowering therapy in type 2 diabetes remains unclear, however. Currently, approval of antidiabetic compounds does not demand proof of benefit with regard to a decrease of macrovascular complications, the main cause of death in type 2 diabetes. The thiazolidinediones rosiglitazone and pioglitazone, which were approved in 1999/2000 and consequently used innumerable times, result in a doubling of the risk of heart failure. Rosiglitazone is associated with an approximate 40 % increase in the risk of myocardial infarction. According to the most recent ADA/EASD consensus statement pioglitazone does not belong to first line therapy of type 2 diabetes, rosiglitazone use is discouraged. Drug approval did and still does not guarantee the safety of the respective medicines, as before the intake of new drugs by numerous patients presents to a large extent an uncontrolled big experiment of public health dimensions. However, for the drug approval authorities it seems to become apparent that in future the approval of new (oral) hypoglycaemic drugs will depend on the reduction of clinically relevant events.

Keywords: thiazolidinediones, rosiglitazone, pioglitazone, meta-analysis, drug approval, treatment outcome

¹ Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

Was ist essenziell in der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus?

Reduktionen des HbA1c als Parameter der langfristigen Blutzuckereinstellung reflektieren eine Optimierung der metabolischen Kontrolle, die je nach Ausgangswert eine Verbesserung der hyperglykämischen Symptomatik bedeuten kann, insbesondere bzgl. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie, Erschöpfung und verschwommenem Sehen. Diese Ergebnisparameter wurden und werden weltweit von den Arzneimittel-Zulassungsbehörden als Surrogatparameter nützlicher Effekte auf die unmittelbaren klinischen Diabetesauswirkungen angesehen. Insbesondere multifaktorielle Interventionen wie Lebensstilveränderungen, Blutdruck- und Lipidkontrolle sowie Thrombozytenaggregationshemmer haben beim Typ 2 Diabetes mellitus zusammengenommen die Potenz, die Entwicklung und Progression diabetischer Komplikationen zu reduzieren [1]. Obwohl eine strengere glykämische Kontrolle eventuell mikrovasculäre Komplikationen reduzieren kann, führt eine adäquate Blutdruckkontrolle diesbezüglich zu stärkeren positiven Effekten [2].

Patienten mit Diabetes weisen häufig Komorbiditäten auf, wie z. B. Hypertonie und Dyslipidämien, die das bereits bestehende erhöhte Risiko einer ischämischen Herzerkrankung noch steigern. Die ischämische Herzerkrankung als solche sowie die Hypertonie stellen wiederum häufig Vorläufer der Herzinsuffizienz dar, die das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei Typ 2 Diabetikern weiter erhöht. Die Inzidenz der ischämischen Herzerkrankung bei Diabetikern beträgt über 20 % [3] und die 10-Jahresinzidenz an Herzinsuffizienz bei neu diagnostizierten Typ 2 Diabetespatienten über 50 % [4]. Kardiovaskuläre Erkrankungen bedingen mehr als Dreiviertel aller Todesfälle bei Diabetikern [5]. Dieses erhöhte Risiko wird nur partiell durch traditionelle Risikofaktoren erklärt.

Einer der gegenwärtig wichtigsten Fragen beim Diabetesmanagement ist, ob eine langfristige glykämische Kontrolle das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen reduzieren kann und welche der derzeit verfügbaren (oralen) Antidiabetika primär verwandt werden

sollten: Die DCCT-Studie (*Diabetes Control and Complications Trial*) ergab im Wesentlichen, dass eine nahezu-normale Blutzuckereinstellung bei **Typ 1** Diabetikern via HbA1c-Senkung zu einer Reduktion mikrovasculärer Komplikationen (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie) führt [6]. Die Effekte auf makrovaskuläre Zielparameter waren nicht signifikant, jedoch deutete die DCCT/EDIC-Studie (*DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [7] nach einer im Mittel 6,5 Jahre durchgeführten intensiven Diabetes-therapie an. Diese Untersuchung war jedoch eine Observationsstudie, deren Ergebnisse eine Verifikation benötigen; zudem bezieht sie sich auf Typ I Diabetiker.

Der HbA1c verliert beim **Typ 2** Diabetes zunehmend an Validität als Surrogatparameter, da diese Erkrankung durch eine komplexe Konstellation metabolischer und anderer Pathologismen charakterisiert ist. In der größten Endpunktstudie beim Typ 2 Diabetes, der UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), wurden mittels einer intensiven Gabe von Insulin und Sulfonylharnstoffen vergleichbare HbA1c-Reduktionen erzielt, die jedoch im Gegensatz zu Metformin bei (übergewichtigen) Typ 2 Diabetikern nicht zu einer signifikanten Verbesserung makrovaskulärer Ereignisse führten [8, 9]. Ähnliche Effekte wie bei der DCCT/EDIC-Studie wurden auch in einer fortgeführten Beobachtungsstudie bei einer Teilpopulation der ursprünglichen UKPDS-Kohorte beobachtet und als Legacy-Effekt bezeichnet, also eine Art Erinnerung des Körpers an protrahierte Zeiten optimierter metabolischer Kontrolle [10]. Auch diese Ergebnisse sind als primär hypothesengenerierend zu interpretieren und bedürfen der Bestätigung.

Drei in jüngster Zeit publizierte randomisierte kontrollierte Studien konnten nicht nachweisen, dass eine intensive glykämische Kontrolle die kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität beim Typ 2 Diabetes senkt. Diese Studien problematisierten erneut die Frage des Nutzens einer sehr intensiven antidiabetischen Behandlung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes. Warum werden durch eine aggressive blutzuckersenkende Therapie die kardiovaskulären Ereignisse nicht reduziert? Wird der erwartete Nut-

zen eventuell durch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, die mit in jüngerer Zeit zugelassenen oralen antidiabetischen Substanzen assoziiert sind, kompensiert?

Hierfür gibt es mögliche Hinweise. Weniger als 20 % der Teilnehmer der ADVANCE-Studie (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*) erhielten eine Behandlung mit Glitazonen [11], wohingegen in der ACCORD-Studie (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) bei 90 % der intensiv therapierten und 58 % der standardbehandelten Teilnehmer Rosiglitazon verwandt wurde [12]. Die ACCORD-Studie wurde 18 Monate vor dem geplanten Studienende abgebrochen, da sich in der intensiv – im Vergleich zu der weniger intensiv – antihyperglykämisch therapierten Gruppe ein Anstieg der Gesamtmortalität nachweisen ließ.

In der VADT-Publikation (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) betrug die Glitazonanwendung etwa 80 % in beiden Behandlungsarmen [13]. Keine signifikanten Unterschiede wurden hier für größere kardiovaskuläre Ereignisse, Todesfälle sowie mikrovasculäre Komplikationen festgestellt.

Die intensive antihyperglykämische Therapie führte in der ADVANCE, ACCORD und VADT-Studie zu HbA1c-Werten von 6,4 %, 6,4 % und 6,9 %. Die Standardtherapie zeigte dementsprechende Werte von 7,5 %, 7 % und 8,4 %. Alle drei Studien wiesen höhere Hypoglykämieraten und eine vermehrte Gewichtszunahme in der intensiv therapierten Behandlungsgruppe auf.

Die Zusammenfassung der „Revisio-nen der Klinischen Praxisempfehlungen 2009“ der ADA (*American Diabetes Association*) erfuhr v. a. aufgrund der oben dargelegten Studienlage eine umfangreiche Neubearbeitung [14]: Zur Reduktion mikrovasculärer und neuropathischer Komplikationen empfiehlt die ADA jetzt, bei Typ 1 sowie Typ 2 Diabetikern und nicht-schwangeren Patientinnen HbA1c-Werte < 7 % anzustreben. Die ADA akzeptiert, dass randomisierte kontrollierte Studien keinen Nachweis erbracht haben, dass eine intensive blutzuckersenkende Therapie zu einer Verbesserung kardiovaskulärer Erkrankungen führt. Gleichzeitig wird jedoch unter Hinweis auf die Ergebnisse der langfristigen Beobachtungsstudien der ehe-

mals randomisierten kontrollierten Studien DCCT und UKPDS die Behauptung aufgestellt, dass HbA1c-Werte $< 7\%$ für viele erwachsene Diabetiker zur Reduktion makrovaskulärer Risiken als vernünftig erscheinen. Aufgrund von Subgruppenanalysen wird weiterhin postuliert, dass für individuelle Patienten, wie z. B. solche mit kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und ohne signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen auch noch niedrigere HbA1c-Werte möglich erscheinen. Andererseits werden auch höhere HbA1c-Werte bei bestimmten Patientengruppen genannt, wie z.B. denjenigen mit anamnestisch bekannter schwerer Hypoglykämie, einer begrenzten Lebenserwartung, fortgeschrittenen mikro- oder makrovaskulären Komplikationen, ausgeprägten komorbiden Zuständen und lange bestehendem, therapierefraktärem Diabetes.

Damit ist festzuhalten: Die Studienlage legt eher HbA1c-Zielwerte ab und wenig über 7.0% nahe, die ADA differenziert um diesen Bereich herum Zielwerte, die für bestimmte Gruppen eher höher, für andere leicht niedriger liegen sollten.

Um solche Werte zu erreichen, brauchen viele Patienten mit Typ 2 Diabetes mehrere Substanzen zur Blutzuckersenkung – geht man nicht auf die Therapie mit Insulin über. Auf eine Gruppe, die hier – nach Verkaufszahlen – Spitzenposition unter den „Neuen“ eingenommen hat, soll im Text ausführlich und auf Basis der relevanten vorliegenden Studien eingegangen werden.

Die Thiazolidinedione („Glitazone“): Gegenwärtiger Stand der Erkenntnis

Die Glitazone sensibilisieren verschiedene Endorgane auf Insulin durch ihre agonistische Wirkung auf den sogenannten Peroxisom-Proliferations-Aktivierten-Rezeptor γ (PPAR- γ). Das PPAR-System besteht aus einer Gruppe von Zellkernrezeptoren (α , γ , δ), die als Gen-Transkriptionsfaktoren dienen, welche für den Glukose-, Lipid- und Knochenstoffwechsel wichtig sind. Von den vielen Wirkungen der durch die PPAR- γ Agonisten aktivierten Gene sind derzeit nur einige bekannt.

Bereits kurz nach der Markteinführung wurden Bedenken hinsichtlich der

Glitazonanwendung geäußert: Das erste Thiazolidinedion, Troglitazon, wurde bald nach der Markteinführung aufgrund schwerer Hepatotoxizität vom Markt genommen. Die beiden verbleibenden Substanzen Rosiglitazon und Pioglitazon wurden in den USA/Europa im Jahre 1999/2000 zugelassen. Ähnlich wie bei alle anderen Diabetesmedikamenten (Insulin, Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glinide, α -Glucosidaseinhibitoren, Glitazone, Amylinanaloga, GLP-1 Analoga und DPP-4 Inhibitoren) erfolgte diese Zulassung *nicht* aufgrund eines Nutznachweises, basierend auf klinischen Effekten in Langzeitstudien, sondern v.a. aufgrund des blutzuckersenkenden Effekts.

Kurz nach der Zulassung wurden die Glitazone millionenfach angewandt, im Glauben und in der Hoffnung, dass ein klinischer Effekt mit niedrigeren HbA1c-Spiegeln assoziiert sei.

Verschiedene Surrogatmarker wie z. B. verbesserte Insulinsensitivität, die Intima-Media-Dicke der Carotis interna, Mikroalbuminurie, Blutdruck oder C-reaktives Protein wurden *statistisch* abgesichert durch die Glitazonanwendung verbessert. Andererseits wurden schon früh unerwünschte Effekte wie Flüssigkeitsretention und Ödeme, Anämie sowie Gewichtszunahme beschrieben.

Die Zulassungsbehörden belegten anfangs die Glitazone mit unterschiedlichen Kontraindikationen: In Europa wurden alle Stadien der Herzinsuffizienz benannt, wohingegen in den USA frühere Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I-II) keine Kontraindikation darstellten.

Verschiedene Meta-Analysen wiesen ein in etwa verdoppeltes Herzinsuffizienz-Risiko unter Glitazonbehandlung nach [15, 16]. Bis dato ist zwar keine damit assoziierte Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität nachgewiesen, allerdings waren die publizierten Studien zu klein und von zu kurzer Dauer, um eine adäquate statistische Power zu erlangen. Demzufolge werden weitere Untersuchungen analysieren müssen, ob die durch die Glitazone vermutlich flüssigkeitsbedingte Herzinsuffizienz eine andere Prognose aufweist, als eine durch systolische Dysfunktion bedingte. Theoretisch könnten Aldosteronantagonisten wie Spironolacton diese flüssigkeitsassoziierten Effekte mindern [17], da die Flüssigkeitsretention vermutlich

aufgrund renaler PPAR- γ -mediierter Natriumretention auftritt und gegenüber Schleifendiuretika resistent ist.

Eine von Nissen et al. im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Meta-Analyse von 42 kurz- und längerfristigen Studien bei Typ 2 Diabetes, Alzheimererkrankung und Psoriasis berichtete ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko nach Rosiglitazontherapie (OR = 1,43; 95 % CI 1,03 bis 1,98; P = 0,03) [18]. Eine Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Todesfälle war statistisch nicht signifikant. Von methodischer Seite wurde an dieser Meta-Analyse insbesondere kritisiert, dass diese nicht auf individuellen Patientendaten beruhte, keine Dosis-Wirkungsevaluation ermöglichte und sowohl Placebo- wie auch aktive Kontrolltherapien in unterschiedlichen Patientenkollektiven zusammenfasste.

Die Reaktionen auf diesen Artikel waren fulminant: Das Begleiteditorial konstatierte zwar eine Fragilität der Ergebnisse, verlangte aber nach eiligen regulatorischen Maßnahmen. *Glaxo-SmithKline*, der pharmazeutische Rosiglitazonproduzent, verteidigte sein Produkt vehement und verwies auf ein gegenüber anderen Antidiabetika vergleichbares kardiovaskuläres Profil von Rosiglitazon. Die Medien berichteten ausführlich. Konsekutiv wurde ein Hearing beim US-Kongress und des FDA-Beratergremiums einberufen, welches einen Warnhinweis bei Patienten mit Herzinsuffizienz empfahl. Die Abläufe waren den Ereignissen bzgl. der COX-2 Inhibitoren mit ihren koronaren Auswirkungen ausgesprochen ähnlich.

Eine weitere Meta-Analyse wies ähnliche Effekte nach; die statistisch ebenfalls nicht signifikant veränderte kardiovaskuläre Mortalität wurde auf mangelnde statistische Power zurückgeführt [16]. Eine Analyse individueller Patientendaten durch die FDA erbrachte wiederum vergleichbare Ergebnisse [19]. Zusätzlich wurde in dieser Untersuchung auf insbesondere zwei weitere Risikogruppen für myokardiale Ischämien bei Typ 2 Diabetespatienten hingewiesen: Dies waren Patienten, die Rosiglitazon und Insulin gleichzeitig anwandten sowie Patienten mit Nitrat-Langzeiteinnahme.

In der ungeplanten (nach Angabe der Autoren aufgrund „außergewöhnlicher“ Umstände vorgenommenen, d. h. als Reaktion auf die vorher publizier-

te Meta-Analyse von Nissen et al.) Interimsanalyse der RECORD-Studie (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes*) weisen mehr als 90 % der Patienten nach fast vier Jahren Follow-up keine wesentlichen kardiovaskulären Ereignisse (wie Herzinfarkt, Apoplex) auf [20]; allerdings waren die Herzinsuffizienzraten unter Rosiglitazon signifikant erhöht. Die Kontrollgruppe ist mit der Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen höchst unglücklich gewählt, da seit der UKPDS diese Therapie unter Verdacht steht, die diabetesassoziierte sowie die Gesamtmortalität zu erhöhen. Das mangelhafte Verbergen der Randomisierung (*concealment of allocation*) bedeutet in dieser Studie ein weiteres ernsthaftes Biasproblem. Niedrige Ereignisraten führen leider zwangsläufig zu Problemen in Studiendesigns, die einen tatsächlichen Nutzen für Patienten nachweisen wollen. Allerdings deutet dies andererseits auf eine unwichtige Auswirkung der jeweiligen Intervention für die gegenwärtige medizinische Praxis hin.

Die derzeit einzige abgeschlossene Glitazonstudie, die spezifisch auf die Evaluation harter klinischer Endpunkte ausgerichtet und ausreichend groß für eine statistische Berechnung (Power) war, ist die PROactive-Studie (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), eine placebokontrollierte randomisierte Studie bei Patienten mit bereits existierender makrovaskulärer Erkrankung und regelhafter multimodaler Diabetestherapie [21]. PROactive zeigte keine statistisch signifikante Veränderung des *primären* Endpunktes, eines *Komposits* (also Zusammenfassung) aller makrovaskulärer Ereignisse (inklusive Revaskularisationsstrategien). Verschiedene, dann erst nach Vorliegen der Daten vorgenommene neue „Endpunktgestaltungen“ [22, 23] führten zu dem Nachweis einer statistisch signifikanten Verbesserung des – also neu definierten – zusammengesetzten Zielparameters „Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Apoplex“. Diese Erkenntnis sowie alle weiteren Nachfolgepublikationen mit sekundären Auswertungen sowie Subgruppenanalysen sind allerdings als primär hypothesengenerierend zu betrachten, da sie keine adäquate statisti-

sche Power aufweisen und zudem erst im Nachhinein im Endpunkt definiert wurden.

Bei dieser sekundären Auswertung zeigte sich: Insgesamt wurden unter Pioglitazon 57 weniger Fälle (Pioglitazon 301/2605 vs. Placebo 358/2633) bei dem oben erwähnten zusammengesetzten sekundären Endpunkt als unter Placebo beobachtet. Allerdings traten vermehrt 115 Herzinsuffizienzfälle und 221 Ödemepisoden ohne Herzinsuffizienz unter Pioglitazontherapie auf (Pioglitazon 417/2605 vs. Placebo 302/2633, respektive 562/2605 vs. 341/2633).

Ohne jede nähere Begründung – und auf der Basis nur dieser explorativen Befunde – waren die Autoren der Publikation der Ansicht, dass die Ergebnisse dieses Hochrisikokollektivs auf alle Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus übertragbar seien [21].

Eine konsekutive Meta-Analyse, die die PROactive-Studie einschloss, wies ebenfalls ein reduziertes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nach Pioglitazontherapie im vergleichbaren Endpunktkomposit „Tod, Myokardinfarkt und Apoplex“ nach; aber keiner der einzelnen Endpunkte erreichte eine signifikante Reduktion. Andererseits wurde eine signifikante Zunahme der Herzinsuffizienz nach Pioglitazon beobachtet [24].

Eine weitere Meta-Analyse, unter primärem Ausschluss der PROactive-Studie, berichtete über eine Reduktion der Gesamtmortalität nach Pioglitazon bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen, sowie gleichzeitig insignifikanten Effekten bzgl. nicht-tödlicher koronarer Ereignisse und nicht-tödlicher Herzinsuffizienzen [25].

Ob diese variablen Effekte von Rosi- und Pioglitazon auf tatsächliche Substanzunterschiede oder auf statistische Zufälligkeiten zurückzuführen sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Pioglitazon besitzt z.B. stärkere PPAR- γ Aktivitäten ähnlich wie die Gruppe der Fibrate, was auf im Vergleich zu Rosiglitazon divergente Genregulationseffekte hindeutet [26]. Dies könnte sich zumindest theoretisch auf das Myokardinfarktrisiko auswirken. Das Gefährdungspotenzial hinsichtlich der Herzinsuffizienz ist nach den bisherigen Untersuchungen bei diesen beiden Glitazonen allerdings nicht relevant unterschiedlich.

Zusätzlich haben verschiedene Studien nachgewiesen, dass sowohl unter Rosiglitazon- wie Pioglitazonanwendung sich das Frakturrisiko postmenopausaler Diabetikerinnen in etwa verdoppelte [27, 28]; einleitend wurde ja erwähnt, dass diese Substanzen auch Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben. Bei Frauen mit erhöhtem Fraktur-Risiko, die Glitazone für ein Jahr lang einnehmen, tritt eine zusätzliche Fraktur pro 21 behandelten Frauen auf (eine zusätzliche Fraktur pro 55 Frauen mit niedrigem Fraktur-Risiko). Zu beachten ist, dass dieser bis dato nicht nachgewiesene unerwünschte Effekt bei Männern eventuell auf einer unzureichenden statistischen Power der entsprechenden Studien beruhen könnte.

Weiterhin bedürfen Berichte über ein erhöhtes Risiko an Makulaödem [29] weiterer Untersuchungen.

Mittlerweile haben sowohl die ADA als auch die EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) Konsequenzen gezogen: In dem neuesten veröffentlichten ADA/EASD Konsensus-Statement wird die *Pioglitazonanwendung* als eine in Kombination mit anderen Maßnahmen weniger validierte Zweitlinientherapie eingestuft und von einer *Rosiglitazonanwendung* angesichts ausreichender Therapiealternativen generell abgeraten [30].

Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) notiert in seinem veröffentlichten Glitazonvorbericht zudem, dass der Langzeitnutzen- und Schaden der Glitazone im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Therapien im Rahmen der hiesigen Zulassung generell nicht ausreichend untersucht ist [31].

Arzneimittelentwicklung im Umbruch?

Ein vor dem ADA/EASD-Konsensusdokument erfolgtes Treffen des FDA-Beratergremiums diskutierte Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte einer *Rosiglitazontherapie* bei Typ 2 Diabetikern und schlussfolgerte, dass der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Allerdings blieb unklar, wie die US-Arzneimittelbehörde das Nutzen-Schaden-Risiko kalkulierte, insbesondere hinsichtlich des postulierten Benefits [32]. Und noch etwas bleibt irritierend: Paradoxerweise

PD Dr. med. Bernd Richter...

... ist 53 Jahre alt und Facharzt für Klinische Pharmakologie. Am Anfang seines Berufswegs leitete er eine humanpharmakologische Abteilung eines internationalen Pharmakonzerns, in dem Arzneimittel zum ersten Mal am Menschen getestet wurden. Danach wissenschaftlicher Mitarbeiter und Oberarzt in der Klinik für Stoffwechselerkrankungen und Ernährung, hier Entwicklung strukturierter Schulungs- und Therapieprogramme für Asthmatiker und Diabetiker. Habilitation für Klinische Epidemiologie und Leitung der Cochrane-Gruppe „metabolische und endokrinologische Erkrankungen“ an der Abteilung für Allgemeinmedizin. Arbeitsschwerpunkte: Rationale Pharmakotherapie, evidenzbasierte Medizin, systematische Reviews & Meta-Analysen, medizinische Informationstechnologie.

betrug das Abstimmungsergebnis dieses FDA-Gremiums in Bezug auf die Aussage eines erhöhten Risikos kardialer Ischämien 20:3; hingegen wurde jedoch eine Marktrücknahme mit 22:1 Stimmen abgelehnt.

Was soll bewertet werden?

Die Diskussion um die Validität der verschiedenen Primärstudien und Meta-Analysen berücksichtigt eventuell einen Kardinalpunkt nicht: Behandlungen müssen klinisch effektiv und nicht nur unschädlich sein. Insofern werden Surrogatparameter kaum zu wesentlichen Erkenntnissen beitragen.

Sogar größere randomisierte Studien verpassen meist die Gelegenheit, patientenrelevante Zielparameter zu evaluieren: So wurden z.B. in der ADOPT-Studie (*A Diabetes Outcome Prevention Trial*) mehr als 4000 Patienten über vier Jahre untersucht, allerdings nur in Bezug auf den primären Outcome, wann die betroffenen Typ 2 Diabetiker eine weitere antidiabetische Therapie benötigen [27]. Dies ist ein physiologisch interessanter, aber für die Patienten unwesentlicher Zielparameter. Stattdessen müssen primär Wohlbefinden, der Einfluss auf diabetische und andere Komplikationen, die Lebensqualität sowie eine et-

waige Lebensverlängerung untersucht werden.

Gleiches gilt in Bezug auf die unerwünschten Wirkungen von Medikamenten: Die verfügbaren antidiabetischen Substanzen weisen ohne Zweifel Effekte auf, die über die reine Blutzuckersenkung hinausgehen. Demzufolge können z.B. diskrepante Effekte von HbA1c-Senkung und erhöhter Rate an makrovaskulären Ereignissen eigentlich nicht überraschen – zumal man sehen muss, in welche bekannten, aber auch möglicherweise unbekanntem Bereiche die Substanzen alle eingreifen (s. Einleitung).

Die Art und Weise wie mit den Daten der Glitazonstudien von den Pharmafirmen umgegangen wurde, macht klar, dass generell die kompletten Studiendatensets sowie die periodischen Evaluationen der Zulassungsbehörden öffentlich zugänglich sein müssen. Beispielsweise führte die interne *Glaxo-SmithKline*-Analyse [33] im August 2006 bezüglich des Myokardinfarktrisikos mit ähnlichen Ergebnissen wie bei Nissen et al. [18] zwar zu einer Veränderung der Medikamenteninformation in Europa, jedoch ohne dass dies adäquat der Öffentlichkeit gegenüber kommuniziert wurde.

Die medizinische Gemeinschaft sollte daher darauf dringen, dass so früh

wie irgend möglich Studien durchgeführt werden, die patientenrelevante Zielparameter untersuchen. Nur so lässt sich eine ungezähmte breite Anwendung von Therapien eindämmen, die sich letztendlich als schädlich erweisen. Und nur so wird tatsächliche Patientenpartizipation ermöglicht, da dem betreuenden Arzt das gute Gefühl vermittelt werden kann, den Betroffenen eine Behandlung anzubieten, die einen für sie langfristigen Nutzen beinhaltet.

Die Arzneimittelzulassungsbehörden müssen gewährleisten, dass neuere Medikamente klinisch relevante Ergebnisse zeitigen, ohne die Entwicklung für die Gesellschaft wichtige Innovationen zu behindern. Dazu sind viele Wege denkbar [34], u.a. längere Patentzeiten für Substanzen, die entsprechende Erfolge erzielen – was einen Anreiz für ein langfristiges Investment in qualitative sehr entwickelte klinische Forschung bedeuten könnte. Weiter werden Verfahren diskutiert, vor der Zulassung von Diabetesmedikamenten Studien bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse zwecks Ausschluss noch zu definierender oberer Gefährdungs-Grenzwerte durchzuführen [35]. Danach könnten sich längere und größere Studien zwecks Etablierung von Sicherheitsmargen anschließen [35].

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Bernd Richter
Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group
Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: richterb@uni-duesseldorf.de

Literatur

1. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 580 – 591
2. Stearne MR, Palmer SL, Hammersley MS, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703 – 713
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update – A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: E69 – E171
4. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, et al. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Arch Intern Med* 2007; 167: 921 – 927
5. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus – A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162 – 172
6. Shamooh H, Duffy H, Fleischer N, et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes-Mellitus. *NEJM* 1993; 329: 977 – 986
7. White NH, Cleary PA, Tamborlane WV, et al. Effect of prior intensive therapy (IT) in type 1 diabetes (T1D) on 10-year progression of retinopathy in DCCT/EDIC: Comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2005; 54: A224 – A225
8. Turner RC, Holman RR, Stratton IM, et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854 – 865
9. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. 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
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 359: 1577 – 1589
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2560 – 2572
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2545 – 2559
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *NEJM* 2009; 360: 129 – 139
14. American Diabetes Association. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl. 1): S3 – S5
15. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. 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
16. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure – A teleanalysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2148 – 2153
17. Zhang Y, Guan Y. PPAR-gamma agonists and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 470 – 475
18. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM* 2007; 356: 2457 – 2471
19. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgroundunder.pdf>; www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-05-fda-mele.ppt. Letzter Zugriff am 9.1.2009
20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – An interim analysis. *NEJM* 2007; 357: 28 – 38
21. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279 – 1289
22. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD006060
23. Skyler JS. PROactive: A sad tale of inappropriate analysis and unjustified interpretation. *Clin Diabetes* 2006; 24: 63 – 65
24. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus – A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180 – 1188
25. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Obes & Metabol* 2008; 10: 1221– 1138
26. Hsiao A, Worrall DS, Olefsky JM, et al. Variance-modeled posterior inference of microarray data: detecting gene-expression changes in 3T3-L1 adipocytes. *Bioinformatics* 2004; 20: 3108 – 3127
27. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *NEJM* 2006; 355: 2427 – 2443
28. www.fda.gov/medwatch/safety/2007/actosmar0807.pdf. Letzter Zugriff am 9.1.2009
29. Ryan EH, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26: 562 – 570
30. Nathan D, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17 – 30
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vorbericht A05-05A. Köln: IQWiG, 2008
32. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/minutes/2007-4308m1-final.pdf. Letzter Zugriff am 9.1.2009
33. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24040.pdf>. Letzter Zugriff am 9.1.2009.
34. Wood AJJ. A proposal for radical changes in the drug-approval process. *NEJM* 2006; 355: 618 – 623
35. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *NEJM* 2008; 359: 1092 – 1095