

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Ezetimib: EZETROL (A, CH)

Glibenclamid: EUGLUCON (A, CH)

Simvastatin + Ezetimib: INEGY (A, CH)

Simvastatin: ZOCOR (A) ZOCOR (CH)

durch die Blutzuckersenkung erklärt werden. Sie ist als substanzspezifischer Effekt oder als Zufallsbefund zu werten, da dieser Nutzen unter intensiverer Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen nicht beobachtet wird.⁴ Viele der angebotenen Antidiabetika sind nicht einmal ausreichend auf Langzeitsicherheit hin geprüft. Die Kombination von Glibenclamid (EUGLUCON N, Generika) mit Metformin geht in der UKPDS mit signifikant erhöhter Sterblichkeit einher.⁴ Dennoch wird in Leitlinien, beispielsweise der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung ($HbA_{1c} < 6,5\%$) generell auch für Patienten mit Typ-2-Diabetes empfohlen. Dieses Ziel soll mit verschiedenen Therapiestrategien erreicht werden, darunter Kombinationen oraler Antidiabetika miteinander oder mit Insulin.⁵

Jetzt wird der Intensivtherapie-Arm der ACCORD*-Studie wegen Übersterblichkeit vorzeitig gestoppt. Die multizentrische, in den USA und Kanada durchgeführte Studie vergleicht den Einfluss von zwei blutzuckersenkenden Strategien auf kardiovaskuläre Komplikationen – eine intensivierte Therapie, bei der ein HbA_{1c} -Wert unter 6% angestrebt wird, und eine konventionelle mit HbA_{1c} -Zielwert zwischen 7% und 7,9%. Die Auswahl der Antidiabetika wird pragmatisch den behandelnden Ärzten überlassen. Alle zugelassenen Mittel können verwendet werden. Im faktoriellen Design (a-t 2003; 34: 100) wird gleichzeitig der Nutzen einer intensivierten Blutdrucksenkung sowie einer Fibrat-Statin-Kombination geprüft. Die Prüfung dieser Strategien wird fortgesetzt.⁶⁻⁸

10.251 im Mittel 62 Jahre alte Patienten mit durchschnittlich zehn Jahre bestehendem Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund weiterer Risikofaktoren nehmen an der Studie teil. Bei der Hälfte der Patienten im Intensivarm wird ein HbA_{1c} unter 6,4%, bei der Hälfte unter konventioneller Einstellung ein HbA_{1c} unter 7,5% erreicht. Nach durchschnittlich vier Jahren sind unter straffer Blutzuckereinstellung 257 (5%) von 5.128 Patienten verstorben, unter Standardtherapie 203 (4%) von 5.123. Pro Jahr nimmt die Sterblichkeit durch normnahe Blutzuckereinstellung um 3 pro 1.000 Patienten zu. Hinweise auf spezifische Ursachen für die Todesfälle in der Intensivtherapiegruppe – beispielsweise auch auf bestimmte Antidiabetika oder Antidiabetikakombinationen – lassen sich nach Angaben der Studienleiter in den bisherigen Analysen nicht erkennen. So sollen auch Unterzuckerungen nicht zu der erhöhten Mortalität beigetragen haben. Herzinfarkte scheinen aber häufiger tödlich ausgegangen zu sein als unter Standardtherapie. Unerwartete plötzliche Todesfälle sollen zudem unter intensiver Behandlung häufiger vorgekommen sein.^{6,7}

Aus früheren Studien gibt es neben der Übersterblichkeit unter der Kombination von Glibenclamid und Metformin weitere Hinweise auf die Schädlichkeit einer intensiveren Blutzuckerbehandlung: In der Veterans-Affairs-Diabetes-Studie kommt es unter normnaher Einstellung zu einer nichtsignifikanten Steigerung kardiovaskulärer Komplikationen,² in der UGDP*-Studie haben die Gruppen mit der stärksten Blutzuckersenkung die höchsten Sterberaten.¹ Die Ergebnisse der ACCORD-Studie bekräftigen jetzt erneut die Erkenntnis, dass präventive Therapien, die ohne hinreichende klinische Nutzenbelege allein auf der Basis von Surrogatparametern etabliert werden, Patienten gefährden können (a-t 2002; 33: 81-3; vgl. nebenstehenden Artikel zu Ezetimib).

■ Die normnahe Blutzuckereinstellung steigert nach den Ergebnissen eines jetzt abgebrochenen Arms der ACCORD-Studie die Sterblichkeit von Patienten mit länger bestehendem Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko.

■ Schon aus den bisherigen Studien ließ sich ein günstiger Einfluss der straffen Blutzuckereinstellung auf die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetes nicht ableiten.

■ Die Ergebnisse der ACCORD-Studie bekräftigen das konservative Vorgehen in der Blutzuckertherapie: Bei der Mehrzahl der älteren Patienten genügt das Therapieziel der Vermeidung hyperglykämischer Beschwerden. Eine normnahe Einstellung verbietet sich bei Hochrisikopatienten mit länger bestehender Erkrankung.

(R = randomisierte Studie)

- R 1 UGDP: Diabetes 1982; 31 (Suppl. 5): 1-81
- R 2 ABRAIRA, C. et al.: Arch. Intern. Med. 1997; 157: 181-8
- R 3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Lancet 1998; 352: 837-53
- R 4 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Lancet 1998; 352: 854-65
- 5 Deutsche Diabetes Gesellschaft: Evidenzbasierte Leitlinie – antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_2003.pdf
- 6 National Heart, Lung, and Blood Institute: For Safety, NHLBI Changes Intensive Blood Sugar Treatment Strategy in Clinical Trial of Diabetes and Cardiovascular Disease, Pressemitteilung vom 6. Febr. 2008 <http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?id=2551>
- 7 ACCORD Telebriefing prepared remarks, 6. Febr. 2008 <http://www.nhlbi.nih.gov/health/press/heart/other/accord/remarks.pdf>
- 8 ACCORD Study Website <http://www.accordtrial.org/web/public/index.cfm>

NICHT VERORDNEN: EZETIMIB (EZETROL U.A.) NACH WIE VOR OHNE NUTZENBELEGE

Unter großem öffentlichen und politischen Druck haben die Firmen Merck & Co und Schering-Plough (USA*) Mitte Januar die Ergebnisse der ENHANCE**-Studie mit ihrem Lipidsenker Ezetimib (EZETROL) bekannt gegeben. Die Studie ist bereits seit April 2006 abgeschlossen. Sie prüft den Einfluss der Kombination von Ezetimib mit Simvastatin (INEGY) auf die Wanddicke der Halsschlagader bei 720 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Wie die Firmen jetzt einräumen, verhindert der Zusatz von Ezetimib trotz stärkerer LDL-Senkung die Bildung atherosklerotischer Plaques nicht besser als Simvastatin (ZOCOR, Generika) allein (mittlerer Zuwachs um 0,0111 mm [E+S] vs. 0,0058 mm [S]). Die monatelange Verzögerung und die jetzt bekannt gewordenen negativen Ergebnisse begründen den Verdacht, dass die Daten bewusst unter Verschluss gehalten wurden, um den Absatz des Mittels nicht zu gefährden. Mit Monopräparat und Fixkombination sollen 2007 weltweit zusammen 5 Milliarden Dollar umgesetzt worden sein. Bereits seit Dezember 2007 untersucht eine Kommission des US-amerikanischen Repräsentantenhauses den Fall. Der Eindruck eines manipulativen Umgangs mit den Studiendaten wird verstärkt durch den Versuch der Firmen, noch im November 2007 den primären Endpunkt der Studie abzuändern. Auch fällt auf, dass der Direktor der pharmazeutischen Abteilung von Schering-Plough, Carrie COX, in der Zeit zwischen Studienende im April 2006 und Bekanntgabe der Ergebnisse im Januar 2008 einen großen Teil seiner Schering-Plough-Aktien verkauft hat. Die Firma bestreitet, dass dies in Kenntnis der Ergebnisse geschah. Anonyme Einträge auf einer Homepage für Pharmareferenten (cafepharm.com) vom März, Juni und November 2007 sprechen aber dafür, dass die Daten innerhalb der Firmen damals schon bekannt waren. Inzwischen ermitteln auch Staatsanwälte.¹⁻⁸

Bei der Wanddicke der Arteria carotis handelt es sich um einen Surrogatparameter für atherosklerotische Erkrankungen. Klinische Ereignisse unterscheiden sich in der ENHANCE-Studie aber ebenfalls nicht, mit numerisch höheren Raten unter der Kombination im Vergleich zu Simvastatin allein (Herzinfarkt bei 2 von 357 vs. 1 von 363 Patienten, Schlaganfall bei jeweils einem, Revaskularisationen bei 6 vs. 5 und kardiovaskulärer Tod bei 2 vs. 1).⁹ Für diese Frage war die Studie allerdings nicht ausgelegt. Sie ist daher nur bedingt aussagekräftig. Die Ergebnisse erinnern aber daran, dass auch

* Hierzulande MSD und Essex Pharma

** ENHANCE = Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

* ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
UGDP = University Group Diabetes Project