

FIELD- und DREAM-Studie

Daten aktueller Studien zum Diabetes mellitus

Fenofibrat verhindert beim Diabetes keine koronaren Ereignisse und erhöht möglicherweise die Sterblichkeit. Unter Rosiglitazon wird bei Gefährdeten seltener die Diagnose eines Diabetes gestellt. Wegen unklaren Nutzens und bekannter Sicherheitsbedenken ist von der Anwendung abzuraten.

In der FIELD-Studie erhielten knapp 10.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 50 - 75 Jahren randomisiert und doppelblind zusätzlich zu ihrer bisherigen Medikation mikronisiertes Fenofibrat (200mg/d) oder Placebo. Sie ist die bislang größte Interventionsstudie mit einem Fibrat. Das Gesamtcholesterin musste 3,0 - 6,5 mmol/l betragen und entweder der Quotient aus Cholesterin zu HDL-Cholesterin über 4 oder die Triglyzeride im Bereich von 1,0 - 5,0 mmol/l liegen. Ausgeschlossen waren Patienten mit klarer Indikation für oder Einnahme von Cholesterin-senkenden Mitteln, Niereninsuffizienz (Kreatinin > 130 µmol/l), Leber- und Gallenerkrankungen oder kardiovaskulären Ereignissen in den letzten drei Monaten vor Rekrutierung. Der Diabetes war rein diätetisch (26 Prozent), mit oralen Antidiabetika (68 Prozent) oder allein mit Insulin (sechs Prozent) behandelt. Unter Fenofibrat nahmen nach durchschnittlich fünf Jahren die Cholesterinwerte um sieben Prozent und die Triglyzeridwerte um 22 Prozent ab. Für den primären kombinierten Endpunkt aus Herzinfarkten oder koronaren Todesfällen fand sich kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo (5,2 Prozent vs. 5,9 Prozent). Unter Fenofibrat traten zwar signifikant weniger nicht tödliche Herzinfarkte auf (3,2 Prozent vs. 4,2 Prozent); koronare Todesfälle (2,2 Prozent vs. 1,9 Prozent) und vor allem die Gesamtsterblichkeit (7,3 Prozent vs. 6,6 Prozent) nahmen aber numerisch, wenn auch nicht signifikant zu. Zudem kam es unter Fenofibrat häufiger zu Pankreatitiden (0,8 Prozent vs. 0,5 Prozent), Lungenembolien

(1,1 Prozent vs. 0,7 Prozent) und tiefen Venenthrombosen (1,4 Prozent vs. 1,0 Prozent).

Verzerrte Ergebnisse der FIELD-Studie

Bei der Studiendurchführung ist kritisch zu bewerten, dass der primäre Endpunkt (zuerst nur koronare Todesfälle) nach vierjähriger Studienlaufzeit geändert wurde. Die Ergebnisse könnten auch dadurch verzerrt worden sein, dass während der Studie bei neu aufgetretener Indikation die Behandlung mit weiteren Lipidsenkern möglich war. In der Placebo-Gruppe war vor allem die Behandlungsrate mit Statinen signifikant höher als in der Fenofibrat-Gruppe (im Mittel 16 Prozent vs. 7,5 Prozent). Theoretisch ist dadurch eine Abschwächung eines möglichen positiven Effektes von Fenofibrat auf die Rate an Infarkten oder koronaren Todesfällen denkbar. Trotz der wegen der methodischen Mängel eingeschränkten Aussagekraft ist ein therapeutischer Nutzen von Fenofibrat im Sinne einer Senkung kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle unbewiesen.

Verhindert Rosiglitazon Diabetes?

Die DREAM-Studie prüfte doppelblind und randomisiert in einem 2 x 2 faktoriellen Design gegen Placebo, ob Rosiglitazon oder Ramipril bei Erwachsenen mit gestörter Glucosetoleranz die Rate an Neuerkrankungen an Diabetes mellitus vermindert. Es wurden Personen über 30 Jahre eingeschlossen, die erhöhte Nüchternblutzucker und/oder eine gestörte Glucosetoleranz nach WHO-Kriterien hatten. Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, andere kardiale sowie Nieren- oder Lebererkrankungen waren Ausschlusskriterien. Die Basischarakteristika der 5.269 Teilnehmer waren vergleichbar. Bei 14 Prozent lagen erhöhte Nüchternblutzuckerwerte vor, eine gestörte Glucosetoleranz bei 57 Prozent und bei 28 Prozent beides zusammen. 60 Prozent waren Frauen, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre und der BMI im Mittel 31. An arterieller Hypertonie litten 44 Prozent. Die Ramipril-Dosis war anfangs 5 mg täglich und wurde nach zwei Monaten auf 10 mg und nach einem Jahr auf 15 mg gesteigert (bei uns zugelassen maximal 10 mg/d). Rosiglitazon

wurde initial mit 4 mg, nach zwei Monaten mit 8 mg täglich dosiert. Die Studie wurde fünf Monate früher als geplant nach einer mittleren Dauer von drei Jahren abgebrochen, da nach den definierten Kriterien ein Nutzen für Rosiglitazon belegt war: Bei „intention-to-treat“-Analyse war unter Rosiglitazon bei 11,6 Prozent der Teilnehmer ein neuer Diabetes mellitus diagnostiziert worden (primärer Endpunkt), unter Placebo dagegen bei 26,0 Prozent ($p < 0,0001$). Danach mussten sieben Personen mit erhöhtem Nüchternblutzucker oder gestörter Glucosetoleranz für drei Jahre behandelt werden, um eine Diabetes-Erkrankung zu verhindern (NNT = 7). Allerdings kam es unter dem Glitazon signifikant häufiger zur Herzinsuffizienz (0,5 Prozent vs. 0,1 Prozent). Numerisch, aber nicht signifikant häufiger war auch ein kombinierter kardiovaskulärer Sicherheitsendpunkt (2,9 Prozent vs. 2,1 Prozent). In der Rosiglitazon-Gruppe brachen signifikant mehr Teilnehmer die Studie wegen Ödemen (4,8 Prozent vs. 1,6 Prozent) oder Gewichtszunahme (1,9 Prozent vs. 0,6 Prozent) ab. Im Mittel nahmen sie 2,2 kg an Gewicht zu. Ramipril bleibt in der Studie ohne signifikanten Effekt auf den primären Endpunkt (Diabetes-Diagnose oder Tod). Der Effekt wird von den Autoren als dem einer Lifestyle-Intervention vergleichbar bewertet. Offen bleibt, ob Rosiglitazon eine Diabetes-Erkrankung verhindert oder nur verschiebt und ob langfristig wirklich Diabetes-typische Schäden verhindert werden. Die Bedeutung erhöhter Nüchternblutzucker oder einer gestörten Glucosetoleranz ist nicht endgültig geklärt; für die Betroffenen würden täglich Kosten von 1,92 Euro anfallen. Ein Nutzen von Rosiglitazon ist bisher auch bei manifestem Diabetes nicht belegt und die bekannten Sicherheitsbedenken werden von der Studie gestützt. Wir raten von der prophylaktischen Gabe bei Nicht-Diabetikern ab. 

Martin Gerken, Dr. Irene Bobis Seidenschwanz, Dr. Hans Wille, Institut Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen

