

# Schweizer Erfahrungen mit Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetes

ERIC F. BUNDLE<sup>a</sup>, URS B. KIENTSCH<sup>a</sup>, MEINRAD GOOD<sup>b</sup>

In dieser bei 28 Diabetologen in der Schweiz durchgeführten Phase-IIIb-Studie wurden 184 Typ-2-Diabetes-Patienten eingeschlossen, wovon 114 Patienten die Studie gemäss Studienprotokoll beendeten. Die unter Diätvorschrift stehenden Patienten wurden mit dem oralen Antidiabetikum Rosiglitazon während 26 Wochen behandelt, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit den bisherigen oralen Antidiabetika (91% der Patienten). Die Konzentration der Nüchternplasmaglukose (NPG), der primäre Endpunkt dieser Studie, erniedrigte sich unter der Behandlung mit Rosiglitazon (n = 114) signifikant um 2,1 mmol/l. Bei 55 Prozent dieser Patienten verringerte sich die NPG-Konzentration um mindestens 1,7 mmol/l; bei 28 Prozent der Patienten war die NPG-Konzentration kleiner oder gleich dem normalisierten Wert von 7,0 mmol/l. Der Anteil des glykosilierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) wurde im Vergleich zum Ausgangswert um 1,02 Prozent reduziert. Während der Studie wurden 44 unerwünschte Ereignisse (24,5% aller eingeschlossenen Patienten, n = 184) beobachtet, bei denen der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Rosiglitazon als möglich erachtete. Ödem (3,3%), Gewichtszunahme (2,7%) und Hypoglykämie (2,7%) waren die häufigsten aufgelisteten Ursachen.

Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

## Einleitung

Es wird geschätzt, dass die Anzahl der Diabetiker bis zum Jahr 2010 weltweit bei über 221 Millionen liegen wird (1), die Mehrheit davon mit Typ-2-Diabetes, wobei die Morbidität zwischen dem 50. und 80. Altersjahr linear von zirka 5 auf 20 Prozent ansteigt (2). Folgeerkrankungen spielen eine wesentliche Rolle in der Mortalität bei den Diabetikern, insbesondere koronare Erkrankungen und Nierenfunktionsstörungen. Bei einem Patienten mit Diabetes mellitus erhöht sich das Risiko für eine Koronare Herzkrankheit um das Zwei- bis Vierfache und verursacht eine dreifach erhöhte Mortalität bei Männern (3, 4). Bei Frauen mit Diabetes mellitus erhöht sich das relative Risiko, an den Folgen einer Koronaren Herzkrankheit zu sterben, um das Sechs- bis Siebenfache (4).

Mehrere innovative Medikamente mit verbesserter Wirksamkeit zur Behandlung des Typ-2-Diabetes wurden in den letzten Jahren entwickelt. Dazu gehört Rosiglitazon, ein selektiver PPAR $\gamma$ -Agonist (5), der erste Vertreter der Gruppe der Thiazolidindione, der in der Schweiz zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen wurde. Rosiglitazon kann bei Patienten, bei welchen sich durch Diät und körperliche Bewegung allein keine zufriedenstellenden Blutzuckerwerte einstellen lassen, sowohl als Monotherapie (6, 7, 8, 9) oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder mit Metformin (Biguanid-Derivat) eingenommen werden (10). Rosiglitazon verbessert die Blutzuckerkontrolle durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität an den Schlüsselstellen der Insulinresistenz, nämlich dem Fettgewebe, der Skelettmuskulatur und der Leber (5).

Hauptziel der vorliegenden Phase-IIIb-Studie war, die Wirksamkeit und Verträglich-

keit von Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetikern zu prüfen, wenn dieses Medikament zusammen mit der bisherigen Therapie (Diät oder bisher verabreichte orale Antidiabetika) eingenommen wird, die bis anhin eine unbefriedigende Kontrolle der NPG zeigte. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung des Dosierungsverhaltens der an der Studie teilnehmenden Schweizer Diabetologen.

## Methoden

### Studiendesign/ Studiendurchführung

Diese offene Phase-IIIb-Studie wurde in 28 Zentren der Schweiz zwischen September 1999 und Oktober 2000 gemäss den IKS-Richtlinien der «Guten Praxis der Klinischen Versuche» (GPKV) durchgeführt.

### Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden PatientInnen mit Typ-2-Diabetes gemäss ICD-10 Kriterien, welche (eine Woche vor Studienbeginn) eine Konzentration der Nüchternplasmaglukose (NPG) von über 7,0 mmol/l aufwiesen, seit mindestens sechs Monaten unter Diätvorschrift standen und bei Bedarf zusätzlich orale Antidiabetika einnahmen. Ausschlusskriterien waren klinisch signifikante renale oder hepatische Erkrankungen; Anämie, Hämoglobinopathie, Leukozyten- und Thrombozytenpenie; Herzinsuffizienz (NYHA -Kat. III und IV); Hypertonie; Einnahme von Rosiglitazon 30 Tage vor Studienbeginn; bekannte Überempfindlichkeit auf Rosiglitazon oder einen Hilfsstoff von Rosiglitazon; Alkoholabusus innerhalb der letzten sechs Monate, klinisch abnorme Befunde bei der ersten Visite sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

# Schweizer Erfahrungen mit Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetes

**Tabelle 1: Demografie und Ausgangswerte der Patienten (n = 114)**

<b>Geschlecht, n (%)</b>	
männlich	63 (55%)
weiblich	51 (45%)
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert ± SD	61,1 ± 10,7
Min. – Max.	28–87
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Mittelwert ± SD	29,9 ± 6,0
Min. – Max.	18,0 – 53,6
<b>Dauer Diabetes (Jahre)</b>	
Mittelwert ± SD	10,4 ± 7,3
Min. – Max.	2 – 34
<b>Vorgängige Antidiabetes-Therapie, Mehrfachnennungen, n (%)</b>	
Diät	114 (100%)
Sulfonylharnstoff	100 (88%)
Metformin	75 (66%)
Acarbose	14 (12%)
<b>Behandlungsdauer mit oralen Antidiabetika (Jahre)</b>	
Mittelwert ± SD	8,1 ± 5,6
Min.–Max.	2–31
<b>Basislinie NPG (mmol/l)</b>	
Mittelwert ± SD	10,4 ± 2,8
<b>Basislinie HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	
Mittelwert ± SD	8,1 ± 1,4

### Behandlungsschema

Während der 26 Wochen dauernden Studie wurden die Patienten in den ersten 8 Wochen täglich mit 1-mal 4 mg Rosiglitazon behandelt. Nach 8 und 12 Wochen konnte der Arzt bei Bedarf die Dosis auf 1-mal 8 mg oder 2-mal 4 mg Rosiglitazon täglich erhöhen.

### Wirksamkeit

Als primärer Endpunkt wurde die Reduktion der Konzentration der NPG nach 26 Wochen bestimmt. Der relative Anteil an Patienten, die nach der Behandlung eine Erniedrigung der Fraktion des glykosilierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) um  $\geq 0,7$  Pro-

zent und der NPG-Konzentration um  $\geq 1,7$  mmol/l bezüglich ihres Ausgangswertes (Basislinie) aufwiesen, sowie eine NPG-Konzentration  $\leq 7,0$  mmol/l hatten, wurde als sekundärer Endpunkt definiert.

### Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv. Die Analyse der Wirksamkeitsdaten erfolgte mit denjenigen Patienten, welche die Studie nach 26 Wochen  $\pm 7$  Tage nach der Visite 0 ohne Protokollverletzung abgeschlossen hatten («valid for efficacy»). Bei der Auswertung der Daten der Unbedenklichkeit und Sicherheit von Rosiglitazon wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Minimum mit einer Dosis Rosiglitazon behandelt wurden («intention-to-treat»).

### Resultate und Diskussion

#### Patienten

Insgesamt wurden 184 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 114 die Studie gemäss Studienprotokoll beendeten. Gründe für die vorzeitigen Studien-

abbrüche waren: Nichteinhalten des Studienprotokolls (n = 36), unerwünschte Ereignisse (n = 19), ungenügender therapeutischer Effekt (n = 3), nicht mehr zu den Kontrollvisiten erschienen (n = 9) sowie andere Gründe (n = 3). Bei den im Durchschnitt 61 Jahre alten Patienten mit einem durchschnittlichen Body Mass Index (BMI) von  $29,9 \pm 6,0$  kg/m<sup>2</sup> war die Diagnose Typ-2-Diabetes im Mittel seit über 10 Jahren bekannt (Tabelle 1). 88 Prozent (n = 100) der Patienten wurden seit über 8 Jahren mit oralen Antidiabetika therapiert, die meisten mit Sulfonylharnstoff (88%) und Metformin (66%), sowie 12 Prozent mit Acarbose (Glukosidase-Inhibitor), wobei auch Kombinationen dieser Substanzklassen eingesetzt wurden. Alle 114 Patienten befolgten zusätzlich eine Diätvorschrift. Eine Woche vor Studienbeginn betrug die NPG-Konzentration  $10,4 \pm 2,8$  mmol/l, der relative Anteil der HbA<sub>1c</sub>-Fraktion lag bei  $8,1 \pm 1,4$  Prozent (Tabelle 1).

#### Dosierungsverhalten

In den ersten 8 Wochen mussten die Patienten mit 1-mal 4 mg Rosiglitazon täglich

**Tabelle 2: Anzahl der unerwünschte Arzneimittelereignisse aller Patienten (n = 184)**

Unerwünschte Ereignisse	Anzahl	Häufigkeit
Ödem	6	3,3%
Gewichtszunahme	5	2,7%
Hypoglykämie	5	2,7%
Müdigkeit	4	2,2%
Myokardinfarkt	4	2,2%
Infektiöse Diarrhö/Gastroenteritis	3	1,6%
Appetiterhöhung	3	1,6%
Andere (Anzahl $\leq 2$ )*	20	10,9%
<b>Gesamttotal aller Fälle</b>	<b>50</b>	<b>27,2%</b>
<b>Total der Fälle mit möglichem Zusammenhang von Rosiglitazon</b>	<b>30</b>	<b>16,3%</b>

\*Nichtinfektiöse Diarrhö/Gastroenteritis, Verletzungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Myalgie, Gliederschmerzen, Bauchschmerzen, Influenza, akute Bronchitis, Rückenschmerzen

## Schweizer Erfahrungen mit Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetes

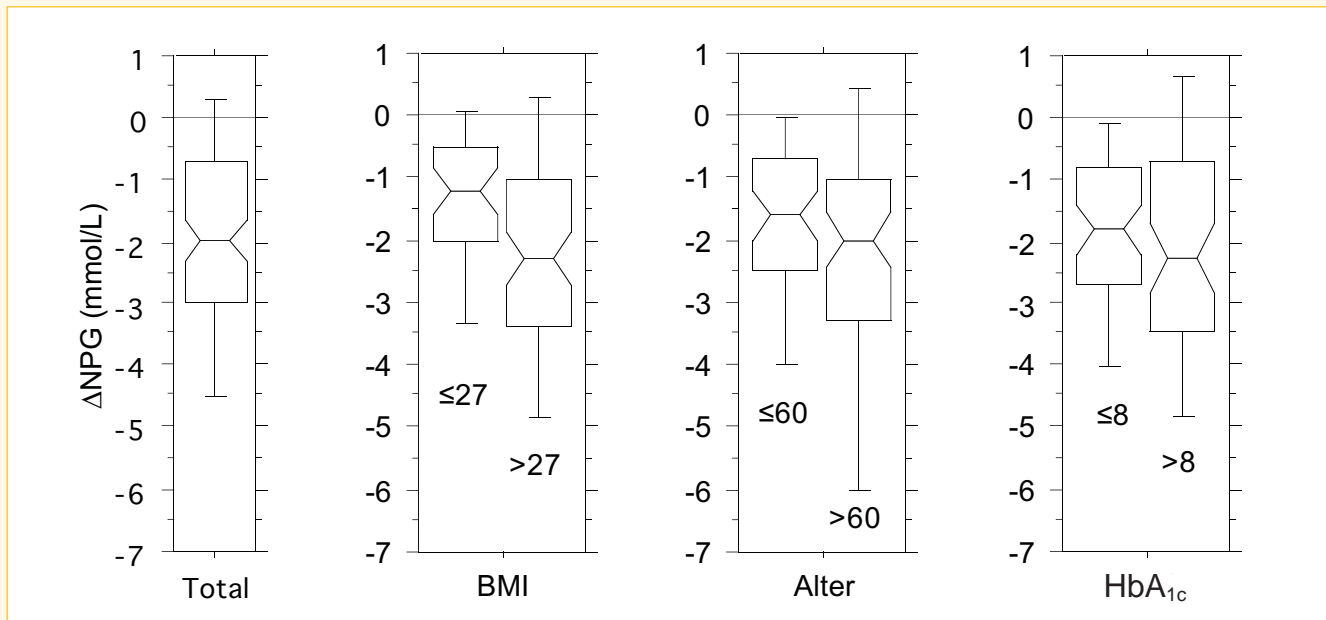


Abbildung 1: Reduktion der Nüchternplasmaglukose (NPG)-Konzentration nach 26 Wochen (primärer Endpunkt). Dargestellt sind das 10., 25., 50. (Median), 75. und 90. Perzentil. Die Kerben zeigen das 95%-Konfidenzintervall des Medians.

behandelt werden. Anschliessend konnte der Arzt die Dosierung von Rosiglitazon bei Bedarf erhöhen.

Dies war bei über der Hälfte der Patienten der Fall: Am Ende der Studie erhielten 49 Prozent ( $n = 56$ ) 1-mal 8 mg und 15 Prozent ( $n = 17$ ) 2-mal 4 mg, während 36 Prozent ( $n = 41$ ) der Patienten weiterhin mit der Anfangsdosis von 1-mal 4 mg Rosiglitazon behandelt wurden.

#### Wirksamkeit

Primärer Endpunkt (Abbildung 1): Nach der 26-wöchigen Behandlung mit Rosiglitazon war die Konzentration der NPG im Vergleich zum Ausgangswert beim Gesamtkollektiv signifikant um 2,1 mmol/l niedriger ( $p < 0,05$  Prozent, Wilcoxon-Test). Dies entspricht einer Reduktion der NPG-Konzentration, wie sie auch in plazebokontrollierten klinischen Studien beobachtet wurde (z.B. [7]). Das Ausmass der Erniedrigung der NPG-Konzentration war abhängig vom BMI, dem Alter sowie vom Ausgangswert der HbA<sub>1c</sub>-Fraktion. Bei Patienten im Alter von über 60 Jahren ( $n = 66$ ) und/oder mit Übergewicht (BMI  $> 27$ ,  $n = 77$ ) sowie einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von über 8,0 Prozent ( $n = 57$ ) erniedrigte sich

die NPG-Konzentration im Vergleich zur Basislinie weit stärker als bei den übrigen Patienten.

Sekundäre Endpunkte: Die HbA<sub>1c</sub>-Konzentration erniedrigte sich im Vergleich zum Ausgangswert durchschnittlich um 1,02 Prozent. Die beobachtete Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-Fraktion entsprach den Resultaten einer Doppelblindstudie mit 959 Patienten, die nach einer 26-wöchigen Behandlung mit Rosiglitazon eine Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-Fraktion von 0,8 Prozent (1-mal 4 mg), 1,1 Prozent (1-mal 8 mg) und 1,5 Prozent (2-mal 4 mg) zeigte (8). Da in der Schweizer Studie immerhin 85 Prozent (97/114) der Patienten mit einer Dosierung von 1-mal 4 mg oder 1-mal 8 mg behandelt wurden, unterstützen die vorliegenden Daten die Möglichkeit einer klinisch wirksamen Anwendung der Einmaldosierung von Rosiglitazon.

56 Prozent der Patienten zeigten auch eine klinisch signifikante Reduktion ihrer HbA<sub>1c</sub>-Fraktion um 0,7 Prozent oder mehr. Zudem wurde die Konzentration der NPG durch die zusätzliche Behandlung mit Rosiglitazon klinisch signifikant um 1,7 mmol/l oder mehr reduziert. Schliesslich erreichten 28 Prozent der Pati-

enten nach der 26-wöchigen Behandlung eine für Typ-2-Diabetes normalisierte NPG-Konzentration von 7,0 mmol/l oder weniger.

#### Verträglichkeit / Unerwünschte Ereignisse

Total wurden 44 unerwünschte Ereignisse bei 184 Patienten (27,2 Prozent) beobachtet, bei denen ein möglicher Zusammenhang mit Rosiglitazon bei 16,3 Prozent angenommen wurde (Tabelle 2). Am häufigsten waren Ödem (3,3%), Gewichtszunahme und Hypoglykämie (je 2,7%) sowie Müdigkeit (2,2%). Das durchschnittliche Gewicht erhöhte sich während der 26-wöchigen Studiendauer bei den 114 nach Vorschrift behandelten Patienten von 84,2 auf 86,1 kg. Eine solche Gewichtszunahme ist bei den meisten oralen Antidiabetika zu erwarten.

6 von 184 Patienten zeigten 2,5fach erhöhte ALT-Werte. Ausser bei 1 Patienten, der gemäss Protokoll ausgeschlossen werden musste, zeigten alle nachfolgenden Messungen wieder normale ALT-Konzentrationen. Ein weiterer Patient musste aufgrund einer initial erhöhten AST-Konzentration nachträglich wegen Protokoll-

## Schweizer Erfahrungen mit Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetes

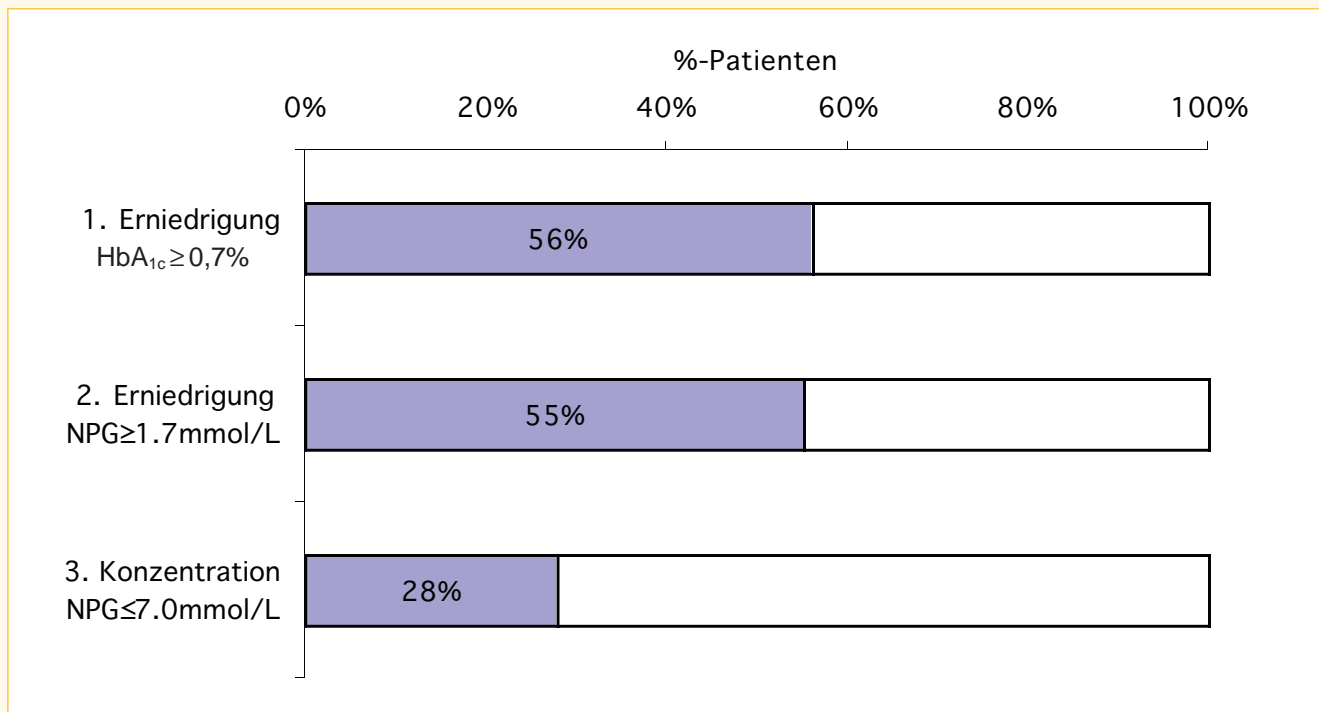


Abbildung 2: Relativer Anteil der Patienten (n=114), welche die definierten sekundären Endpunkte (1 bis 3) nach der 26-wöchigen Behandlung mit Rosiglitazon erfüllt haben (blau).

verletzung von der Beurteilung der Wirksamkeit ausgeschlossen werden.

### Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie belegt die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rosiglitazon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei welchen die Konzentration der NPG mit der bisherigen Therapie (Diät und orale Antidiabetika bei Bedarf) ungenügend kontrolliert war. In Ergänzung zur bisherigen Behandlung vermochte die 26-wöchige Behandlung mit Rosiglitazon die Konzentration der NPG und der HbA<sub>1c</sub>-Fraktion signifikant zu verbessern. Bei vier Fünfteln der Patienten ist dieser positive Effekt mit einer Einmaldosierung zu erreichen, was für eine gute Compliance von Bedeutung ist.

Bemerkenswert ist, dass deutlich weniger Glitazon-typische Ödeme auftraten als in den kontrollierten Doppelblindstudien, was aber der im Praxisalltag beobachteten Häufigkeit entspricht. Ansonsten ist die Übereinstimmung der Resultate dieser of-

fenen Phase-IIIb-Studie mit internationalen placebokontrollierten Studien eindrücklich.

### Referenzen

1. Amos A.F. et al.: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* (1997), 14: S.1–S. 85.
2. Wetterhall S.F. et al.: Trend in diabetes and diabetic complications, 1980–1987. *Diabetes Care* (1992), 15: 960–967.
3. Pyörälä K. et al.: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* (1987), 3: 463–524.
4. Brändle M. et al.: Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit beim Diabetes mellitus Typ 2. *Schweiz Med Forum* (2001), 21: 545–549.
5. Barmann Balfour J.A. et Plosker G.L.: Rosiglitazone. *Drugs* (1999), 57(6): 921–930.
6. Raskin P. et al.: Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post prandial glucose in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* (2000), 43: 278–284.
7. Nolan J.J. et al.: Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in pa-

tients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* (2000), 17: 287–294.

8. Phillips L.S. et al.: Once and twice daily dosing with rosiglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2001), 24 (2): 308–315.

9. Patel J. et al.: Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity and Metabolism* (1999), 1: 165–172.

10. Wolfenbuttel B.H.R. et al.: Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* (2000), 17: 40–47.

a) GlaxoWellcome AG  
Bahnhofstrasse 5  
3322 Schönbühl

b) Target BioScience AG (formerly BPB)  
Weingartenstrasse 11  
8803 Rüslikon