

Wie kombinieren, wenn Metformin nicht ausreicht?

k -- Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. JAMA 2014 (11. Juni); 311: 2288-96

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Felix Schürch

Kommentar: Peter Diem

Studienziele

Für Personen, die an einem Typ-2-Diabetes mit noch normaler Nierenfunktion leiden, empfehlen die Diabetesgesellschaften in den USA und in Europa primär eine Therapie mit Metformin (z.B. Glucophage®) und eine Anpassung des Lebensstils – immer mit dem Ziel, das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) auf 7% oder weniger zu senken. Mit der vorliegenden Studie wurde verglichen, wie sich die Zugabe von Insulin oder einem Sulfonylharnstoff wie Glibenclamid (Daonil®) auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse und die Gesamtmortalität auswirkte.

Methoden

Für diese retrospektive Kohortenstudie wurden Diabeteskranke ausgewählt, die innerhalb der amerikanischen «Veteran Health Administration» von 2001 bis 2008 primär mit Metformin und bei ungenügendem Ansprechen zusätzlich mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff behandelt worden waren. Die Kombination von akutem Myokardinfarkt, einer Hospitalisation wegen Hirnschlag und der Gesamtmortalität wurde als primärer Endpunkt definiert.

Ergebnisse

Von 178'341 Personen, die primär mit Metformin behandelt worden waren, entsprachen 42'938 den Auswahlkriterien. Von diesen wurden 2'436, die im Verlauf zusätzlich mit Insulin, und 12'180, die zusätzlich mit einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden, für die Untersuchung ausgewählt. In der Gruppe mit Insulin betrug die Rate des primären Endpunkts 43 Ereignisse pro 1'000 Personenjahre und in der Gruppe mit einem zusätzlichen Sulfonylharnstoff 33 Ereignisse pro 1'000 Personenjahre («adjusted Hazard Ratio» aHR 1,30; 95% CI 1,07-1,58). Für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt und Schlaganfall kombiniert) bestand kein Unterschied. Dagegen war die Gesamtmortalität unter zusätzlicher Insulintherapie höher als unter Sulfonylharnstoffen (aHR 1,44; 95% CI 1,15-1,79).

Schlussfolgerungen

Diabeteskranke, die neben Metformin zusätzlich mit Insulin behandelt wurden, hatten im Vergleich zu denjenigen, die zusätzlich einen Sulfonylharnstoff erhielten, ein erhöhtes Risiko für eine Kombination von Myokardinfarkt, Schlaganfall und

Gesamtmortalität.

Zusammengefasst von Felix Schürch

Von allen internationalen Gremien werden als initiale Therapie des Typ-2-Diabetes Lifestylemassnahmen sowie eine Medikation mit Metformin empfohlen. Weniger Konsens existiert bei der Frage, durch welche Zusatzmedikation gegebenenfalls die Therapie zu intensivieren sei. In einer retrospektiv etablierten Kohorte von Diabeteskranken fanden Roumie et al. in der vorliegenden Studie unter Metformin bei zusätzlicher Gabe von Insulin im Vergleich zur Kombination mit Sulfonylharnstoffen ein höheres Risiko für einen kombinierten, primären Endpunkt mit nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und der Gesamtmortalität. Dabei waren das Risiko eines akuten Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalls nicht erhöht, wohl aber die Gesamtmortalität. Diese Erhöhung der Mortalität scheint hauptsächlich auf einer erhöhten Krebsmortalität zu beruhen. Basierend auf diesen Daten darf man die Sulfonylharnstoffe als Ergänzung einer Metformintherapie einer frühzeitigen Insulintherapie sicher vorziehen. Damit scheint die althergebrachte Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen – einmal mehr – gar nicht so schlecht! Sollten sich die Resultate dieser Studie in anderen vergleichbaren Kohorten bestätigen lassen, müsste die frühzeitige Indikation zu einer Insulintherapie generell überdacht werden.

Peter Diem