Metformin senkt Blutzucker dosisabhängig

r -- Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med 1997 (Dezember); 103: 491-7
[LINK]

Kommentar: Markus Häusermann

Studienziele

Metformin (Glucophage®) ist erst seit 1995 auch in den USA als Antidiabetikum zugelassen. Obwohl aus Europa reichlich Studien und Erfahrungsberichte vorliegen, wurde bisher keine Dosis-Wirkungs-Studie im strengen Sinn durchgeführt. Dies wurde mit der vorliegenden Multizenterstudie nachgeholt.

Methoden

Während 14 Wochen wurden 451 Personen mit einem Typ-II-Diabetes und einem durchschnittlichen Gewicht von etwa 90 kg mit Metformin oder Placebo behandelt. Nach Absetzen einer allfälligen Therapie mit Sulfonylharnstoffen erhielten alle Teilnehmer während drei Wochen Placebo. Für die folgenden 11 Wochen wurden sie randomisiert sechs Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe erhielt Placebo (n=79), die anderen Metformin in einer Tagesdosis von 500 mg (n=73), 1000 mg (n=73), 1500 mg (n=76), 2000 mg (n=73) und 2500 mg (n=77). Für die Beurteilung waren die letzten Laborwerte während der Doppelblindphase massgebend.

Ergebnisse

Metformin zeigte in Tagesdosen von 500 mg bis 2000 mg eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Gegenüber Placebo senkte Metformin den Nüchternblutzucker um 1,1 bis 4,6 mmol/l, das HbA_{1c} um 0,9% bis 2,0%. Alle Differenzen zur Placebo-Gruppe waren statistisch signifikant. Unter Placebo stieg das HbA_{1c} um 1,2% an. Die höchste Metformindosis (2500 mg/Tag) brachte keinen zusätzlichen Nutzen. Durchfall und andere gastrointestinale Nebenwirkungen traten unter Metformin ab 1000 mg/Tag häufiger auf als unter Placebo und führten bei 3% bis 5% – mit 2500 mg/Tag – bei 10% der Behandelten, zum Absetzen des Medikaments. Aufgrund klinischer Symptome wurden drei Hypoglykämie-Episoden leichten bis mittleren Grades vermutet.

Schlussfolgerungen

Schon 500 mg Metformin täglich senken den Blutzucker und das HbA_{1c} signifikant. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung erreichte im Gegensatz zu anderen Studien bei 2000 mg/Tag ein Plateau. Die beobachteten, überwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen von Metformin entsprachen den Erwartungen und waren nicht eindeutig dosisabhängig.

Das Wirkungsprofil – gute Senkung des Nüchternblutzuckers, keine Gewichtszunahme und Verbesserung des Lipidprofils – könnte Metformin zum idealen Mittel für adipöse Typ-II-Diabetikerinnen und -Diabetiker machen. Besonders höhere Dosen sind indessen schlecht verträglich. Die vorliegende Studie zeigt aber, dass eine Dosissteigerung auch zu einer Wirkungssteigerung führt. So kann im Einzelfall die Dosis je nach Effekt und Verträglichkeit bis zu 2000 mg täglich angepasst werden. Von einer Steigerung auf die empfohlene Höchstdosis von 2500 mg täglich können nur noch wenige profitieren.

Markus Häusermann