

Sekundärprävention mit Pioglitazon bei Typ-2-Diabetes

Die PROactive-Studie

Eine randomisierte Multizenterstudie verglich bei vaskulär stark vorgeschädigten Typ-2-Diabetikern Pioglitazon (Actos®) mit Plazebo. Als Anhaltspunkte für ein weiteres Fortschreiten der kardiovaskulären Komplikationen dienten klinische Endpunkte und die Häufigkeit von Gefäßeingriffen und Amputationen.

THE LANCET

Menschen mit Typ-2-Diabetes haben ein hohes Risiko für tödliche und nichttödliche makrovaskuläre Ereignisse. Diese Komplikationen sind der Hauptgrund für die geringere Lebenserwartung der Betroffenen. Eine aggressive Kontrolle der Blutzuckerwerte ist in der Lage, die mikrovaskulären Komplikationen wie Retinopathie oder Nephropathie zu verringern, hat aber auf die makrovaskulären Komplikationen keinen grossen Einfluss. Die Glitazone haben sich den Ruf erworben, eine ganze Reihe von Stoffwechselfparametern günstig zu beeinflussen, sodass die Hoffnung berechtigt erscheint, auf diesem pharmakologischen Weg die kardiovaskuläre Morbidität und die Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetikern signifikant zu reduzieren. Die vorliegende Studie (1) wollte diesen Ansatz mit dem Wirkstoff Pioglitazon prüfen.

Methodik

Die Multizenterstudie aus 19 europäischen Ländern rekrutierte Typ-2-Diabetikerinnen und -Diabetiker ($HbA_{1c} > 6,5\%$ trotz Diät oder oralen Antidiabetika oder Insulin) mit klarem Anhaltspunkt für ausgedehnte makrovaskuläre Schäden (z.B. St. n. Myokardinfarkt, Hirnschlag, akutem Koronarsyndrom oder objektive Hinweise auf eine Koronarerkrankung oder

Merkmale

- In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie reduzierte Pioglitazon einen aus Gesamtmortalität, nichttödlichem Myokardinfarkt und Hirnschlag kombinierten Studienendpunkt bei Typ-2-Diabetikern mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung um zirka 16 Prozent.
- Unklar bleibt, wie Pioglitazon kardiovaskuläre Ereignisse verringert.
- Beachtung verdient die bekannte Neigung des Glitazons, Ödeme und (davon unabhängig?) auch eine Herzinsuffizienz zu begünstigen.

peripher arterielle Verschlusskrankheit). Ausschlusskriterien waren unter anderem Typ-1-Diabetes, alleinige Insulinbehandlung, Herzinsuffizienz NYHA II oder höher sowie eine Alanin-Aminotransferase (ALT)-Erhöhung um mehr als das 2,5-fache der Norm. Die Teilnehmenden wurden entweder zu Pioglitazon oder Plazebotabletten randomisiert, die sie zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie einnahmen. Die Anfangsdosis für Pioglitazon war 15 mg pro Tag, im zweiten Monat wurde die Dosis auf 30 mg pro Tag gesteigert und danach auf 45 mg pro Tag. Daneben wurde auch die übrige Therapie optimiert (angestrebt: $HbA_{1c} < 6,5\%$; Lipidsenker; Plättchenhemmer, Antihypertensiva).

Der primäre Studienendpunkt war zusammengesetzt aus Gesamtmortalität, nichttödlichem (auch stummem) Myokardinfarkt, Hirnschlag, akutem Koronarsyndrom, endovaskulären oder offenen Gefäßeingriffen koronar oder peripher, Beinamputation oberhalb des Fussgelenks.

Resultate

Insgesamt standen in der Pioglitazon-Gruppe 2605 Patienten und in der Plazebogruppe 2633 Teilnehmende für die Auswertung zur Verfügung.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 34,5 Monate, das mittlere Alter der Teilnehmenden war 61,8 Jahre, median war die Diabetesdiagnose vor acht Jahren gestellt worden. Bei Beginn nahmen 62 Prozent Metformin als Monotherapie und 62 Prozent Sulfonylharnstoffpräparate allein oder in Kombination. Mehr als 30 Prozent waren auf Insulin eingestellt.

514 von 2605 Patienten in der Pioglitazon-Gruppe und 572 von 2633 Patienten in der Placebogruppe erlitten mindestens ein Ereignis aus den Kriterien für den primären Studienendpunkt (Hazard Ratio 0,90, 95%-Konfidenzintervall 0,80–1,02, mit $p = 0,095$ nicht signifikant). 301 Pioglitazon- und 358 Placebopatienten erreichten den aus Gesamtmortalität, nichttödlichem Herzinfarkt und Hirnschlag zusammengesetzten sekundären Studienendpunkt (Hazard Ratio 0,84, 95%-KI 0,72–0,98, $p = 0,027$).

Insgesamt stellen die Autoren die Sicherheit und Verträglichkeit von Pioglitazon als gut dar, ohne dass Veränderungen am bekannten Sicherheitsprofil der Substanz zu Tage getreten seien. 6 Prozent der mit Pioglitazon und 4 Prozent der mit Placebo Behandelten mussten wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert werden; die Mortalitätsraten an Herzinsuffizienz unterschieden sich jedoch zwischen den beiden Gruppen nicht.

Diskussion

Die Ergebnisse der PROactive-Studie zeigen, dass Pioglitazon das Risiko für den zusammengesetzten primären Endpunkt Gesamtmortalität, nichttödlicher Herzinfarkt, Hirnschlag, akutes Koronarsyndrom, Gefässeingriffe oder Amputation), nicht signifikant reduziert. Der laut Publikation a priori festgelegte sekundäre Studienendpunkt – die «harten» klinischen Ereignisse Tod, Myokardinfarkt und Hirnschlag – wurden hingegen signifikant verringert. Kaplan-Meier-Schätzungen ergeben, dass bei einer Allokation von 1000 Patienten zu Pioglitazon 21 erste Herzinfarkte, Hirnschläge oder Todesfälle über drei Jahre verhütet würden. Das würde bedeuten, dass 48 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Pioglitazon behandelt werden müssten um ein erstes grosses kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern (number needed to treat: NNT). Dies dürfte allerdings eine zu tiefe Schätzung des Behandlungsnutzens von Pioglitazon sein, da nach dem ersten Ereignis auch folgende vermindert wurden, schreiben die Autoren. Bemerkenswert sei zudem, dass diese günstige Beeinflussung des Verlaufs bei deutlich vorgeschädigten Patienten zu Stande kam, die schon eine gute medizinische Betreuung mit Blutzucker- und Lipidsenkung, Plättchenhemmung und Antihypertensiva erhielten. Bei der Ausarbeitung des Studienprotokolls wurde davon ausgegangen, dass die Behandlung mit dem Glitazon die Notwendigkeit von Amputationen oder Revaskularisationen ebenso verringern würde wie die Häufigkeit grosser vaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Hirnschlag. Diese Hypothese erwies sich als nicht stichhaltig, vielleicht weil diese Endpunkte doch mehr von lokalen Möglichkeiten und Gewohnheiten der behandelnden Ärzte abhängen, wie die Autoren vermuten.

Auf welchen Wegen das Glitazon den kardiovaskulären Outcome bei ihren Patienten günstig beeinflusste, bleibe unklar, schreiben die Autoren. Die Patienten der Pioglitazon-Gruppe hatten ein besseres metabolisches Profil soweit es Blutzucker, HDL-Cholesterin und Triglyzeride betraf, und am Schluss der Studie auch bessere Blutdruckwerte als am Anfang.

Obwohl die Beziehungen zwischen den belegten oder vermuteten Wirkmechanismen der Glitazone und der hier für den Wirkstoff Pioglitazon belegten günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs noch Gegenstand weiterer Forschung werden sein müssen, glauben die Studienautoren, dass sich ihre Resultate auf alle Typ-2-Diabetiker verallgemeinern lassen, also auch auf solche, die noch kein Gefässereignis erlebt haben. Die hier untersuchten Patienten entsprachen solchen, die man in der Grundversorgung und an spezialisierten Zentren sieht, und sie standen unter einem weiten Spektrum heute gebräuchlicher Therapien.

Ein Kommentar in «The Lancet»

Zusammen mit der Publikation der PROactive-Studie ist in «The Lancet» ein Begleitkommentar der finnischen Diabetologin Hannele Yki-Järvinen erschienen, die mit einem Teil der Resultate einige Fragezeichen verknüpft (2). Insbesondere hebt sie hervor, dass in der PROactive-Studie den 58 verhüteten kardiovaskulären Endpunkten 115 einer Herzinsuffizienz und 221 nicht einer Herzinsuffizienz zuschreibbare Ödemendpunkte gegenüberstünden. Aus Sicht der Patienten, so Hannele Yki-Järvinen, stelle sich da die Frage, ob es besser sei gesunde Herzgefässe zu haben oder ein insuffizient werdendes Herz. Die Studie zeige zwar, dass Pioglitazon bei jenen Typ-2-Diabetikern Nutzen bringe, die keine Herzinsuffizienz entwickeln, liefere aber keine Hinweise, welche Typ-2-Diabetiker dies in der Praxis denn sind. ■

Quelle

1. John A. Dormandy (Department of Clinical Vascular Research, St George's Hospital, London/UK) et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
2. Hannele Yki-järvinen (Department of Medicine, Division of Diabetology, University of Helsinki): The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005; 366: 1241-1242.

Halid Bas

Interessenlage: Die Studie wurde durch die Firmen Takeda und Eli Lilly finanziert. Die zitierte Kommentatorin deklariert wissenschaftliche und finanzielle Verbindungen zu diversen anderen Firmen mit Interessen auf dem Gebiet der Diabetologie.