

Pioglitazon und kardio- vaskuläres Risiko

Eine Metaanalyse der Studien bei Typ-2-Diabetikern

Eine Metaanalyse hat den Einfluss von Pioglitazon auf ischämische kardiovaskuläre Ereignisse untersucht.

JAMA

Thiazolidindione sind Agonisten am Peroxisom-Proliferation-aktivierten Rezeptor- γ (PPAR- γ), einem nukleären Rezeptor, der die Transkription von Genen reguliert, die Eiweiße kodieren, welche für den Zucker- und Fettmetabolismus wichtig sind. Für die Vertreter dieser Wirkstoffgruppe ist eine Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle gut belegt, und entsprechend werden Pioglitazon (Actos®) und Rosiglitazon (Avandia®) bei Typ-2-Diabetikern verbreitet eingesetzt. Mit der günstigen Beeinflussung des Blutzuckers und der HbA_{1c}-Werte war auch die Hoffnung auf eine günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Risiken bei Diabetikern verknüpft. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von Studien mit Rosiglitazon warf jedoch einen Schatten auf die hoffnungsvolle Stimmung, da sie eine Erhöhung des Risikos für Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle fand (ARS MEDICI 12/07, S. 572).

Nun stellte sich natürlich auch die Frage, ob Pioglitazon dieselben Risiken für ischämische Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Konkurrenzprodukt teilt. Dies war bisher nicht adäquat untersucht worden. Zwar hatte die PROactive-Studie bei Diabetespatienten mit hohem Risiko für makrovaskuläre Komplikationen nur eine nichtsignifikante Risikoreduktion für koronare und periphere Ereignisse er-

geben, aber immerhin bei einem sekundären, zusammengesetzten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Hirnschlag) einen statistisch signifikanten Nutzen gesehen. Wieweit diese Ergebnisse sich auch auf andere Diabetiker mit noch nicht etablierter Gefässerkrankung und damit geringerem Ausgangsrisiko übertragen liessen, blieb aber offen. Die vorliegende Metaanalyse wollte in diese Zusammenhänge mehr Licht bringen.

Methodik

Zunächst kamen für die vorgesehene Metaanalyse 41 randomisierte, doppelblinde, entweder mittels Placebo oder aktiver Vergleichstherapie kontrollierte Studien in Betracht. 20 Studien wurden ausgeschlossen, da sie nicht von der Herstellerfirma Takeda durchgeführt worden waren und daher die individuellen Patientendaten nicht zur Verfügung standen. 2 weitere Studien konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden, die eine war noch nicht abgeschlossen, von der anderen war die Datenbank noch nicht übermittelt. Die am Cleveland Clinic Cardiovascular Coordinating Center durchgeführte Metaanalyse umfasst somit 19 Studien. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt und umfasste Tod sowie nichttödlichen Myokardinfarkt oder Hirnschlag. Ein zuvor festgelegter sekundärer Endpunkt war das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz.

Ergebnisse

Die 19 Studien betrafen 16 390 Patienten, die Behandlungsdauer schwankte zwischen 4 Monaten und 3¹/₂ Jahren. Die irreversiblen ischämischen Ereignisse (primärer Endpunkt) traten bei 4,4 Prozent in der Pioglitazon- und bei

Merksätze

- In einer Metaanalyse von 19 randomisierten Studien war Pioglitazon mit einem signifikant tieferen Risiko für Tod, Herzinfarkt oder Hirnschlag assoziiert.
- Das Risiko für eine schwere Herzinsuffizienz wird durch Pioglitazon hingegen erhöht, allerdings in dieser Metaanalyse ohne Steigerung der Mortalität.

5,7 Prozent in der Kontrollgruppe auf. Dies entspricht einer 18-prozentigen Risikoreduktion (Hazard Ratio [HR] = 0,82, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–0,94; p = 0,005). Ein Therapieeffekt war in der Beobachtung des zeitlichen Verlaufs bis zum Ereignis nach etwa einem Jahr auszumachen. Die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts erfuhren alle eine Risikoreduktion durch Pioglitazon in ähnlichem Ausmass mit HR zwischen 0,80 und 0,92. Eine schwere Herzinsuffizienz wurde bei mit Pioglitazon Behandelten in 2,3 Prozent und bei den Kontrollen in 1,8 Prozent rapportiert (HR = 1,41, 95%-KI 1,14–1,76; p = 0,002).

Schlussfolgerung

Die Autoren ziehen den Schluss, dass Pioglitazon bei einem breiten Spektrum von Diabetikern mit einem signifikant niedrigeren Risiko für Tod, Myokardinfarkt oder Hirnschlag assoziiert ist. Eine schwere Herzinsuffizienz kommt unter dieser Therapie häufiger vor, ist aber nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. ■

A. Michael Lincoff et al.: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2007; 298(10): 1180–1188.

Interessenlage: Die Studie erfolgte mit finanzieller Unterstützung durch Takeda Pharma. Die Firma stellte die Daten der Originalstudien der Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, zur Verfügung, hatte aber keinen Einfluss auf die Auswertung und Abfassung der Publikation.

Halid Bas