

Pioglitazon „on top of standard“

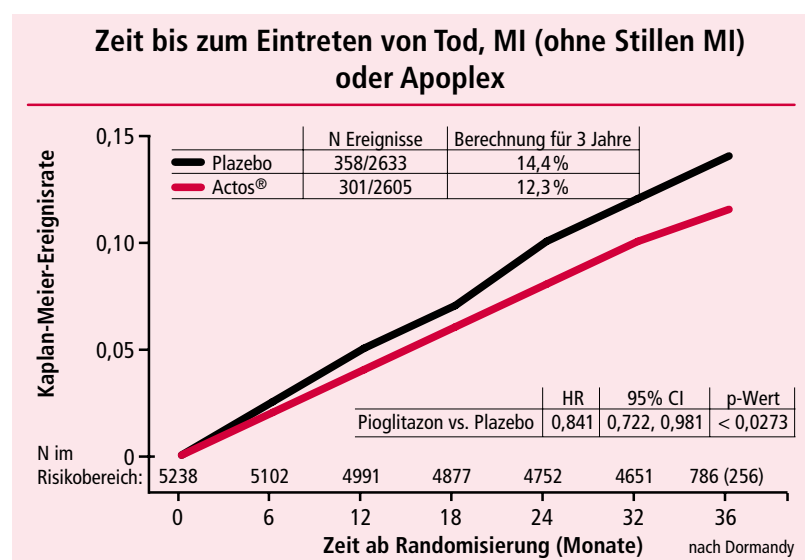
Schlaganfall-, Herzinfarkt- und Mortalitätsrisiko gesenkt

ATHEN – Im Rahmen des Kongresses der European Association for the Study of Diabetes wurde der PROactive-„Meilenstein“-Studie ein besonderer Platz eingeräumt. Es ist die erste grosse prospektive Studie, die bei über 5 000 Typ-2-Diabetikern klinische Endpunkte zum makrovaskulären Risiko unter einem Glitazon – Pioglitazon – untersuchte. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt Schlaganfall, Herzinfarkt und Mortalität trat im Vergleich zu Plazebo 16 % seltener (signifikant) ein, wenn die Hochrisikopatienten zusätzlich zur richtlinienkonformen Therapie Pioglitazon erhielten.

Durch eine strenge Einstellung der Blutzuckerwerte lassen sich bei Typ-2-Diabetikern mikrovaskuläre Komplikationen wie Nieren- oder Netzhautschäden verringern. Bislang fehlte aber eine grosse Studie,

die belegt, dass eine Stoffwechsellkorrektur auch klinisch relevante makrovaskuläre Endpunkte beeinflusst. Für „konventionelle“ Antidiabetika konnte ein solcher Effekt bislang nicht gezeigt werden. Das Ziel von PROactive (PROspective PioglitAzone Clinical Trial In MacroVascular Events) war es, die Effekte des Pioglitazons auf klinische Endpunkte unterschiedlicher Schwere zu studieren. Etliche Kenntnisse zu den Effekten der Glitazone auf Stoffwechsellparameter hatten die Hypothese nahe gelegt, dass diese Effekte sich auf klinische Endpunkte auswirken können.

In PROactive wurden Typ-2-Diabetiker mit einem hohen Risiko für makrovaskuläre Ereignisse eingeschlossen, denn gefordert war anamnestisch mindestens ein



makrovaskuläres Ereignis. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer (49 %, n = 2585) war durch mindestens zwei der Einschlusskriterien, z.B. Herzinfarkt, Zustand nach koronarem oder peripherem Bypass, objektivierte Koronarstenose usw. betroffen.

Die Patienten erhielten randomisiert und doppelblind zusätzlich zur vorbestehenden Therapie (Diät, Sulfonylharnstoffe, Metformin, Insulin zusätzlich zu oralen Antidiabetika, aber nicht als Monotherapie) entweder Pioglitazon, das von 15 bis maximal 45 mg

aufgetitriert wurde, oder Plazebo. Die Beobachtung dauerte 2,5 bis 4 Jahre, im Durchschnitt 3 Jahre. Die Therapie folgte den Richtlinien der International Diabetes Federation. Neben der blutzuckerkontrollierenden Therapie erhielten die Patienten entsprechend den Richtlinien auch Antihypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika. In die Intention-to-treat-Analyse gingen 5 238 Patienten ein.

Die Ergebnisse

Der primäre Endpunkt war das Eintreten eines von sieben vordefinierten makrovaskulären Ereignissen unterschiedlicher Schwere, von Tod durch makrovaskuläres Ereignis

bis bis Koronarintervention oder Revaskularisierung einer peripheren Arterie (siehe Kasten). Das Risiko für einen primären Endpunkt wurde durch Pioglitazon über die Nachbeobachtungsdauer um 10 % gesenkt. Dieses Ergebnis verfehlte zwar das Signifikanzniveau – „but wait“, fügte Prof. Dr. John Dormandy, St. George's Hospital, London, UK, Chairman des wissenschaftlichen Komitees der Studie, sofort an.

Bereits bei Entwurf der Studie waren auch die sekundären Endpunkte und ein „sekundärer Hauptendpunkt“ formuliert worden. Sekundärer Endpunkt war zum Einen jedes der Einzelereignisse aus dem Konglomerat des primären Endpunktes. Als klinisch besonders relevant war ein sekundärer Hauptendpunkt gesondert beobachtet worden, das Risiko für eines der drei besonders schwerwiegenden Ereignisse Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod (Gesamtursachen). In diesem kombinierten Endpunkt war das relative Risiko durch Pioglitazon – zusätzlich zur Standardtherapie – signifikant um 16 % gegenüber Plazebo gesenkt (p = 0,027) (Grafik). Diese Wirkung blieb über die verschiedenen Untergruppen konstant. Als Zahl der zu behandelnden Patienten (number needed to treat) nannte Prof. Dormandy 48 Patienten über drei Jahre, um ein solches Ereignis zu verhüten.

Sicherheit

Ein weiterer Endpunkt der Studie betraf die Daten zur Sicherheit, präsentiert von Professor emerit. Dr. Pierre Lefèbvre, Liège, Belgien. Die unerwünschten Wirkungen in dieser Hochrisiko-Patientengruppe entsprachen dem bekannten Profil und ergaben keine neuen Anhaltspunkte. Auf die bekannten Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, nicht bedrohliche Hypoglykämien, Ödeme und Herzinsuffizienz – im Vergleich zu Plazebo häufiger – ist zu achten. Prof. Lefèbvre hob jedoch hervor, dass der Nutzen höher als das Risiko ausfiel.

Jetzt ist erstmals durch eine grosse klinische Studie belegt, dass signifikante klinische Endpunkte durch Pioglitazon bei Typ-2-Diabetikern mit hohem makrovaskulärem Risiko gesenkt werden können. Dieser Gewinn ist bedeutsam, weil die Lebensprognose der Diabetiker gerade durch makrovaskuläre Ereignisse besonders bedroht ist: das Schlaganfallrisiko ist bei ihnen gegenüber der Normalbevölkerung verdoppelt, das Risiko für Herzinfarkt verdreifacht und für vorzeitigen Tod vervierfacht.

Weitere Infos unter:
www.proactive-results.com

Primärer Endpunkt in PROactive

Zeit bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod (alle Ursachen)
- Nichttödlicher Herzinfarkt
- Akutes Koronarsyndrom
- Intervention wie Bypass oder Dilatation
- Schlaganfall
- Beinamputation oberhalb des Knöchels
- Bypass oder Revaskularisation der Beinarterien

Was bedeutet PROactive für die Praxis?

„Eine neue Ära angebrochen“

Medical Tribune befragte den Kardiologen Professor Dr. Erland Erdmann, Universität Köln, einen der Studienautoren, zur Bedeutung der PROactive-Studie für die Praxis.

Was ist die Quintessenz von PROactive für den Praktiker?

Prof. Erdmann: In der Vergangenheit haben wir den Diabetes bei diesen Hochrisikopatienten am besten behandelt, wenn wir den Blutzucker gesenkt, ein Statin gegeben und den Blutdruck gesenkt haben. Das war State of the Art. Aber jetzt müssen wir neu nachdenken. Jetzt haben wir zum ersten Mal ein orales Antidiabetikum, das nicht nur den Blutzucker gesenkt, sondern statistisch nachweisbar auch die Zahl der Schlaganfälle,

Herzinfarkte und Todesfälle vermindert hat. Damit ist eine neue Ära angebrochen. Wir können jetzt zumindest einen Teil der Patienten besser behandeln.

Sollen das die Niedergelassen direkt umsetzen, oder braucht man erst noch mehr Daten?

Prof. Erdmann: Es ist immer schwierig zu sagen, ob man ein neues Medikament sofort geben soll. Aber hier ist es doch so, dass die Glitazone seit sechs Jahren auf dem Markt sind. Man kennt das Pioglitazon und seine Nebenwirkungen. Die meisten Ärzte, die Diabetiker behandeln, sind damit vertraut. Und wenn ich die Auswahl habe, zum Beispiel ein Medikament, das zwar den Blutzucker senkt, von dem aber nicht belegt ist, ob es die Zahl der Schlaganfälle verhindert, und auf der anderen

Seite ein Medikament, das ein verbessertes Überleben belegen konnte, dann würde ich das Letztere vorziehen.

Handelt es sich um einen Klasseneffekt?

Prof. Erdmann: Im Augenblick ist das schwierig zu sagen. Yke-Järvinen hat klar gesagt, dass es kein Klasseneffekt ist, und sie ist nun einmal die Spezialistin auf diesem Gebiet, die im New England Journal of Medicine im letzten Jahr den Review-Artikel zu den Glitazonen publiziert hat. Ich bin kein Diabetologe, aber als Kardiologe weiss ich, dass die Betablocker Unterschiede zeigen, dass nicht alle Antiarrhythmika gleich sind usw. Wir haben jedenfalls die Studie mit diesem Glitazon – Pioglitazon – gemacht, und es erwies sich als wirksam.

Metabolische Auswirkungen der Pioglitazon-Einnahme

Die Studie erfasste auch metabolische Parameter und fand hier signifikante Veränderungen. Die Zeitspanne bis zur Notwendigkeit einer permanenten Insulineinstellung verlängerte sich durch Pioglitazon (p < 0,0001). 22 % der Patienten unter Plazebo versus 11,1 % unter Pioglitazon mussten im Studienverlauf permanent auf Insulin eingestellt werden. Hochsignifikant verbessert waren unter Pioglitazon auch folgende Parameter:

- HbA_{1c} (6,9 vs. 7,5 %) – minus 0,5 %
- Triglyzeride (1,6 vs. 1,8 mmol/l) – minus 13,2 %
- HDL-Cholesterin (1,3 vs. 1,2 mmol/l) – plus 8,9 %
- LDL/HDL-Ratio (2,3 vs. 2,4) – minus 5,3 %

Der systolische Blutdruck sank unter Pioglitazon um 3, der diastolische um 2 mmHg.