

## Neue Analyse von Daten der PROactive-Studie

# Schutz vor dem zweiten Apoplex

**BARCELONA – Typ-2-Diabetiker haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein zwei- bis vierfach höheres Apoplexrisiko.<sup>1</sup> Eine aktuelle am Weltkongress für Kardiologie präsentierte Analyse von Daten der PROactive-Studie\* belegt: Der Insulinsensitizer Pioglitazon kann bei Typ-2-Diabetikern, die bereits ein solches Ereignis hinter sich haben, das Risiko für einen erneuten Schlaganfall nahezu halbieren.<sup>2</sup>**

In der PROactive-Studie ist zum ersten Mal für ein orales Antidiabetikum – den Insulinsensitizer Pioglitazon (Actos®) – nachgewiesen worden, dass es die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Typ-2-Diabetikern reduziert. An der prospektiven randomisierten Endpunktstudie nahmen in 19 europäischen Ländern 5238 Typ-2-Diabetiker mit hohem

kardiovaskulärem Risiko teil. Die Patienten erhielten doppelblind zusätzlich zu einer möglichst optimalen kardiovaskulären und anti-diabetischen Standardtherapie Placebo oder Pioglitazon (titriert bis zu einer Dosis von 45 mg/Tag). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,85 Jahren war durch die Behandlung mit dem Insulinsensiti-

zer die Rate des kombinierten klinischen Endpunktes aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall signifikant um 16 % gesenkt worden (301 Ereignisse versus 358 unter Placebo;  $p=0,027$ ).<sup>3</sup>

### Subgruppenanalyse für Hochrisikopatienten

984 PROactive-Teilnehmer hatten bei der Aufnahme in die Studie bereits einen Schlaganfall hinter sich. Für diese Subgruppe, deren Risiko für einen erneuten Apoplex sehr hoch ist, wurde eine getrennte, bereits zuvor geplante Analyse durchgeführt. Deren Ergebnis stellte Professor Dr. Robert G. Wilcox, Nottingham, am Weltkongress für Kardiologie in Barcelona vor. Ziel der Analyse war es, den Effekt der Pioglitazonbehandlung auf das Risiko eines erneuten tödlichen oder nichttödlichen Schlaganfalles zu klären.

Tatsächlich ergab die Subgruppenanalyse, dass Pioglitazon bei denjenigen Patienten, die bereits einen Apoplex erlebt hatten, das Risiko für ein derartiges erneutes Ereignis um 47 % reduzierte. In absoluten Raten nahm das Schlaganfallrisiko über die 2,85 Jahre Behandlungsdauer von 10,2 auf 5,6 % ab ( $p=0,008$ ) (s. Abb.). Ein zusätzlich analysierter kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Infarkt oder Schlaganfall

### Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse

	Pioglitazon	Placebo	HR	p
primärer Endpunkt	98 (20,2 %)	126 (25,3 %)	0,78	0,067
Tod, nicht tödlicher Infarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	76 (15,6 %)	98 (19,7 %)	0,78	0,110
tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall	27 (5,6 %)	51 (10,2 %)	0,53	0,009
kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Infarkt	63 (13,0 %)	88 (17,7 %)	0,72	0,047
Gesamt mortalität	46 (9,5 %)	49 (9,8 %)	0,96	0,843

Tab.: Effekte der Behandlung in der Subgruppe mit vorherigem Apoplex

wurde in dieser Subgruppe besonders gefährdeter Patienten signifikant um 28 % reduziert ( $p<0,05$ ), berichtete Prof. Wilcox.

Im primären Endpunkt der Gesamt-PROactive-Studie – einer Kombination verschiedener kardiovaskulärer Ereignisse und Prozeduren – zeigte sich bei dem Subkollektiv der Patienten mit vorausgegangenem Apoplex ebenfalls ein positiver Trend zugunsten von Pioglitazon (s. Tab.). Bei den Patienten, die noch keinen Schlaganfall in der Anamnese hatten, war jedoch kein Effekt von Pioglitazon auf das Risiko eines ersten Apoplexes nachweisbar.

### Metabolische Parameter ebenfalls gebessert

Wie in der Gesamtstudie besserten sich in der Subgruppe der

Schlaganfallpatienten auch verschiedene metabolische Parameter unter der Pioglitazongabe. So nahmen die Triglyzeride ab, das HDL-Cholesterin stieg, und der LDL/HDL-Quotient besserte sich. Auch der systolische und diastolische Blutdruck waren in der Pioglitazongruppe leicht niedriger – doch erkläre die geringe Differenz nicht den ausgeprägten Schutz durch den Insulinsensitizer vor einem Re-Apoplex, meinte Prof. Wilcox. Die gute Verträglichkeit von Pioglitazon bestätigte sich auch in dieser Auswertung. Ernste unerwünschte Wirkungen waren in der Placebo- und Pioglitazongruppe etwa gleich häufig; lediglich die Rate an Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz war bei den Pioglitazonbehandelten leicht erhöht (6,4 vs 4,0 %), doch war die Mortalität bei diesen Patienten nicht gesteigert.

Prof. Wilcox beurteilte in Barcelona die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse für Typ-2-Diabetiker mit hohem Risiko als „sehr ermutigend“. Denn die Resultate belegten, dass es möglich sei, diese Patienten mit dem Insulinsensitizer vor einem Re-Apoplex mit einer hohen Effektivität zu schützen.

\* (PROspective PioglitAZone Clinical Trial In MacroVascular Events)

### Referenzen:

- American Diabetes Association. Complications of Diabetes. Verfügbar unter: <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/complications.jsp>
- Wilcox et al. Effects of Pioglitazone in Stroke Prevention in Type 2 Diabetes: A Prespecified Subgroup Analysis of PROactive. Abstract. WCC 2006, Barcelona. Verfügbar unter: <http://www.proactive-results.com/html/abstracts/wcc/WCC06Strokeabstract.pdf>
- PROactive. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomized controlled trial. Lancet 2005; 366:1279–1289. Verfügbar auch unter: <http://www.proactive-results.com/index.htm>
- Erdmann et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2445 patients with type 2 diabetes & previous myocardial infarction. Results from the PROactive study. Präsentiert beim American Heart Association Meeting, 16 November 2006 in Dallas. Verfügbar unter: <http://www.proactive-results.com/html/analysis.htm>

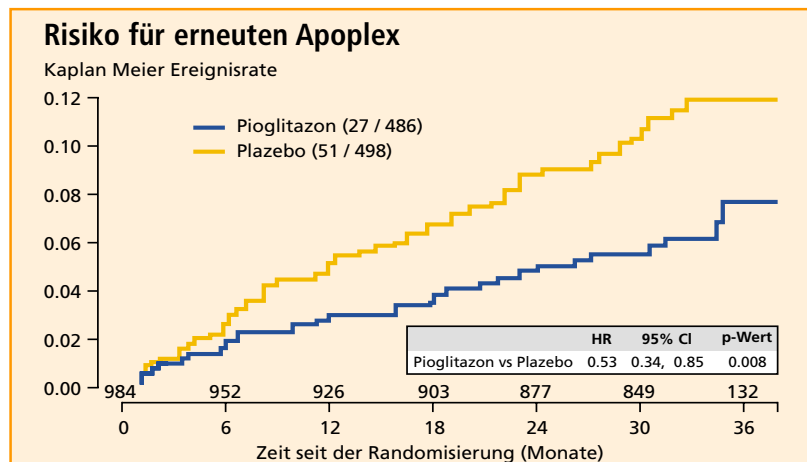


Abb.: Zeit bis zu einem tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfall bei Patienten mit vorherigem Apoplex

## Fazit aus PROactive und verschiedenen Subgruppenanalysen

# Hochrisikopatienten profitieren von Pioglitazon

**BARCELONA – Mehrere Subgruppenanalysen der PROactive-Studie komplettieren inzwischen das Bild der Wirkungen des Insulinsensitizers Pioglitazon bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Immer deutlicher werden dadurch auch die klinischen Konsequenzen der grossen prospektiven Endpunktstudie für den Praxisalltag.**

Beim Europäischen Diabeteskongress in Athen im September 2005 sorgte das Hauptergebnis der PROactive-Studie<sup>1</sup> für Aufsehen: Bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko senkt die zusätzliche Behandlung mit Pioglitazon die kombinierte Ereignisrate von Tod, Infarkt oder Schlaganfall um signifikant 16 %.<sup>3</sup>

Beim Kongress der American Heart Association (AHA) in Dallas im November 2005 stellte Professor Dr. Erland Erdmann, Köln, Hauptuntersucher von PROactive, dann die vorher geplante Analyse von 2445 Patienten mit einem Herzinfarkt in der Anamnese vor.

### Re-Infarkte ebenfalls signifikant reduziert

Pioglitazon reduzierte in dieser Subgruppe, die ein hohes Risiko für ein weiteres kardiales Ereignis hat, signifikant das Re-Infarktrisiko um 28 % und das Risiko für ein akutes Koronareignis (ACS) um 37 %. Das bedeutet, dass die dreijährige Behandlung mit Pioglitazon von 1000 Typ-2-Diabetikern nach Infarkt 22 neuen Infarkten und 23 ACS, etwa als instabile Angina pectoris, vorbeugt.<sup>4</sup>

Die aktuell beim Weltkongress für Kardiologie in Barcelona vorgestellte Analyse der 984 PROactive-Teilneh-

mer mit einem Schlaganfall in der Anamnese komplettiert nun das Bild: In dieser Gruppe senkte Pioglitazon das Risiko für einen erneuten Apoplex sogar signifikant um 47 %.<sup>2</sup>

### Ein Ergebnis mit hoher Bedeutung

„Dieses Ergebnis kann in seiner Bedeutung gar nicht hoch genug eingeschätzt werden“, sagte Prof. Erdmann, „Ich kann mir nicht vorstellen, dass nach diesem Ergebnis ein Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko, etwa mit Zustand nach Myokardinfarkt oder Zustand nach Schlaganfall, nicht mit Pioglitazon behandelt wird – das hiesse, einem derartig bereits als Hochrisiko identifizierten Kranken eine wirksame Therapie vorzuenthalten!“

Für „voreilig“ hält es der Kardiologe jedoch, aufgrund der PROactive-Ergebnisse von einem Klasseneffekt der Insulinsensitizer auszugehen. Auch wenn die Insulin-

resistenz als Bindeglied zwischen dem Typ-2-Diabetes und dem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko der Patienten gilt, sei andererseits bekannt, „dass andere Glitazone das HDL nicht erhöhen bzw. die Triglyzeride nicht senken“. „Das positive Ergebnis der PROactive-Studie bezieht sich nun einmal auf Pioglitazon“, so Prof. Erdmann.

Sein Fazit lautet daher, dass die PROactive-Studie gezeigt habe, dass „alle Patienten, die wir Kardiologen als Hochrisikopatienten einschätzen, also Diabetiker nach Infarkt oder Schlaganfall, von einer zusätzlichen Therapie mit Pioglitazon profitieren“. Neben anderen kardiovaskulären Wirkstoffen, die bei diesen Patienten „unverzichtbar“ seien, wie ACE-Hemmer, Betablocker, Actylsaelicylsäure und Statine, habe erst Pioglitazon „den Durchbruch hinsichtlich eines zweiten Herzinfarktes bzw. zweiten Schlaganfalles“ gebracht.

**Kurzfachinformation:** Actos® (Pioglitazon HCl). Orales Antidiabetikum. **Indikation:** Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2 in Monotherapie und Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika und Insulin. **Dosierung/Anwendung:** Actos wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen. Die empfohlene Dosis beträgt 30mg täglich, kann jedoch nach oben (45 mg) oder nach unten (15 mg) angepasst werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe, Diabetes mellitus vom Typ 1, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** In Kombination mit Sulfonylharnstoff und Insulin evtl. Dosisanpassung nötig, bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (evtl. Wiedereinstellen der Ovulation), bei Patienten mit verminderter kardialer Reserve (Flüssigkeitsretention), bei Patienten der NYHA Klassen I und II (Beeinträchtigung der Herzfunktion), regelmäßige Überprüfung der Leberenzyme: vor der Behandlung und während der Behandlung in regelmässigen Abständen, keine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten, bei mittlerer und schwerer Leberinsuffizienz wird Actos nicht empfohlen. **Unerwünschte Wirkungen:** Actos hat ein mit Placebo vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Häufigste Nebenwirkungen sind: Atemwegsinfektionen, Sinusitis, Myalgie, Zahnprobleme, Arthralgie und gelegentlich Oedeme. Packungen: 28 und 98 Tabletten zu 15mg, 30mg und 45mg. Kassenzulässig, wenn die HbA<sub>1c</sub>-Werte mit bisherigen oralen Standard-Antidiabetika nicht erreicht werden konnten. **Verkaufskategorie:** B. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Takeda AG  
Redaktion: Sonja Böhm, Winfried Powollik  
Layout: Olivier Kilchherr  
Produktion: Patrik Brunner  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.