

## CHICAGO-Studie zeigt:

# Typ-2 Diabetes Therapie mit Pioglitazon bremst Atherosklerose

**CHICAGO – Pioglitazon verbessert nicht nur die Insulinempfindlichkeit, sondern bremst auch die Progression der Atherosklerose bei Typ-2-Diabetikern. Das ist das Resultat einer am letzten Jahreskongress der American Heart Association (AHA) in Chicago vorgestellten vergleichenden Studie.**

Die CHICAGO-Studie wurde in der „Windy City“ von Professor Dr. Theodore Mazzone aus Chicago vorgestellt. CHICAGO steht für „Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone“. Die Studie verglich den Effekt von Pioglitazon (Actos®) und Glimepirid auf die Intima-Media-Dicke der Karotis (CIMT). Diese gilt als Risiko-Marker für kardiovaskuläre Krankheit und Schlaganfall bei Typ-2-Diabetikern.

Insgesamt 462 in Chicago ansässige Typ-2-Diabetiker im mittleren Alter von 60 Jahren waren in diese Studie eingeschlossen. Sie erhielten nach dem Zufallsprinzip während 18 Monaten entweder das Thiazolidin-

dion (TZD) Pioglitazon (15 bis 45 mg täglich) oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid (1 bis 4 mg täglich), und zwar zusätzlich zu ihrer Standardtherapie für Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie. Ziel der Prüfer war es, den Effekt der Behandlung auf die atherosklerotisch verdickte Arterienwand zu beobachten. Die CIMT der Patienten war zu Studienbeginn (Baseline) vergleichbar (0,771 versus 0,779 mm).

Die Intima-Media-Dicke der Karotis-Arterien wurde zu diesem Zweck gemäss Protokoll von ein- und demselben Arzt zu Beginn der Studie, sowie nach 24, 48 und 72 Wochen mittels Ultraschall bestimmt (Abb. 1). Messparameter ist bei dieser Methode das in der Arterie abgelagerte Kalzium – ein Indikator der Progression/Akkumulation der Atherosklerose. 68 % der Teilnehmer der Pioglitazon- und 76 % der Glimepirid-Gruppe beendeten die Studie.

Nach Angaben des Referenten zeigte sich unter Glimepirid eine Zunahme der CIMT um im Mittel 0,012 mm nach 72 Wochen. Bei den Patienten unter Pioglitazon hingegen stellten die Prüfer eine Verringerung der CIMT um durchschnittlich 0,001 mm fest – was

einer statistisch signifikanten Differenz von 0,013 mm entspricht ( $p=0,017$ ) (Abb. 2). Das bedeutet, wie Prof. Mazzone betonte, die Progression der Atherosklerose war buchstäblich gestoppt worden.

## Bessere Blutzuckerkontrolle durch Glitazon

Auch die Blutzuckerkontrolle war unter dem TZD signifikant besser als unter dem Sulfonylharnstoff. In der Pioglitazon-Gruppe sanken die HbA<sub>1c</sub>-Spiegel um 0,33 %, verglichen mit 0,01 % in der Glimepirid-Gruppe ( $p=0,002$ ).

Pioglitazon bewirkte zudem eine signifikant bessere Senkung der Triglyzeridspiegel (13,5 vs. 2,1 %) sowie einen Anstieg des HDL-Cholesterins um 12,8 % verglichen mit einer HDL-Senkung unter Glimepirid um 1,1 % ( $p=0,001$ ). Der kombinierte Endpunkt von Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod wurde in der Glimepirid-Gruppe zweimal dokumentiert; kein solches Ereignis fand unter Pioglitazon statt.

## Günstige Effekte

„Die CHICAGO-Studie ist ein weiteres interessantes Stück im Puzzle, das uns besser den über die Blutzuckerkontrolle hinausgehenden Nutzen von Pioglitazon verstehen lässt“, betonte der Endokrinologe aus Chicago. Prof. Mazzone weiter: „Obwohl wir Ärzte Patienten mit kardiovaskulärem Risiko aggressiv behandeln, verbleiben Diabetiker nach wie vor mit einem

ist die Überzeugung der Autoren der mittlerweile publizierten Studie<sup>1</sup>, nachzulesen in JAMA.

## Das ABC des Typ-2-Diabetes

Wie Professor Dr. Vivian A. Fonseca in Chicago betonte, ist es nicht das Insulin, das beim Diabetiker Gefäßprobleme in der Vaskulatur verursacht. Die Trias, die letztendlich das inflammatorische Geschehen steuert, bestehe vielmehr aus HbA<sub>1c</sub>, Blutdruck und Cholesterin. „Entzündung“, so betonte der Pharmakologe aus New Orleans, „ist ein Prädiktor nicht nur von kardiovaskulärer Krankheit, sondern auch des Typ-2-Diabetes“.

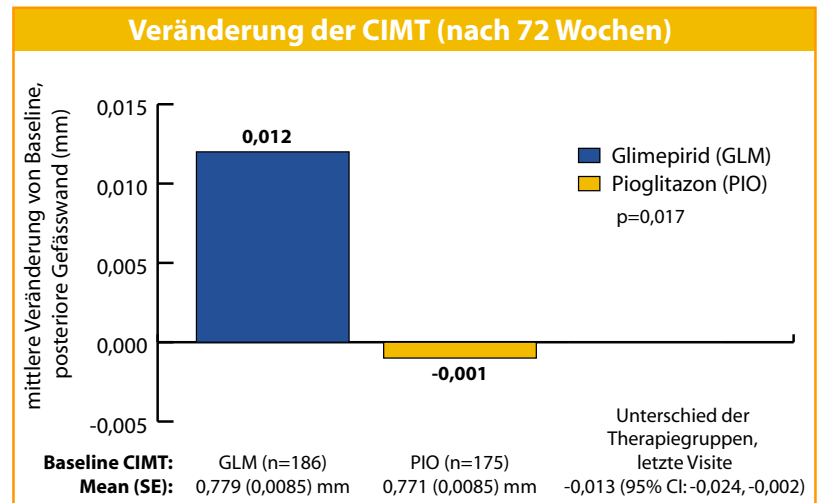


Abbildung 2

höheren Risiko für Herzkrankheiten. Nun wissen wir, dass wir das Problem der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Diabetikern mit neuartigen Methoden angehen müssen.“

Es ist bisher nicht klar, welcher Mechanismus hinter diesem Effekt von Pioglitazon steht. „Es ist möglich, dass TZD einen direkten günstigen Effekt auf die Gefäßwand haben“, schlussfolgerte der Referent in seiner Präsentation.

Professor Dr. Peter W. F. Wilson, Kardiologe aus Atlanta, diskutierte

im Anschluss an die Präsentation die Relevanz der CHICAGO-Studie. Seiner Überzeugung nach sind die Resultate der Studie glaubwürdig. Der günstige Effekt auf das HDL-Cholesterin beispielsweise war zu erwarten, meinte Prof. Wilson. In dieser Hinsicht sei Pioglitazon vermutlich jedoch stärker wirksam als andere TZD.<sup>1</sup>

## Referenz:

<sup>1</sup> Chiquette E. et al., A Meta-analysis comparing the effect of thiazolidindiones on cardiovascular risk factors. Arch Intern Med 2004; 164:2097–2104



Abbildung 1

## Prävention makrovaskulärer Komplikationen

# Zusätzlicher atheroprotektiver Effekt

**CHICAGO – Der atheroprotektive Effekt von Thiazolidindionen (TZD) wie Pioglitazon wird seit langem aufgrund von experimentellen und klinischen Studien diskutiert. Vor allem die über die Blutzuckerkontrolle hinausgehenden und davon unabhängigen Wirkungen scheinen vorteilhaft für die Gefässe: systemische antiinflammatorische Wirkung, Verbesserung auf Ebene der Koagulationsmarker, Beeinflussung des Lipidprofils sowie der Integrität von Endothelzellen. In Tiermodellen konnte ein antiatherosklerotischer Effekt dokumentiert werden.**

In einer ganzen Reihe von vorhergegangenen Studien hatte Pioglitazon (Actos®) substantielle Vorteile bei Patienten mit diabetischer Dyslipidämie gezeigt. Alle diese Beobachtungen lagen der CHICAGO-Studie zugrunde, der übrigens bisher längsten und umfangreichsten Analyse dieser Art.

Was die Resultate von CHICAGO besonders bemerkenswert erscheinen lässt, ist die Tatsache, dass sie bei Patienten mit exzellent eingestelltem Blutdruck und nahezu normalen Lipidwerten erzielt wurden – mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer waren mit Statinen behandelt. Das zumindest

## CHICAGO – Studie im Überblick

**Design:** Randomisierte vergleichende Multizenterstudie im Raum Chicago.

**Studiendauer:** 18 Monate.

**Patienten:** 462 Typ-2-Diabetiker ohne bekannte oder symptomatische kardio- oder zerebrovaskuläre Krankheit im Alter von 45 bis 85 Jahren; 289 Männer, 173 Frauen. HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 6,5 und 10 %.

**Prüfpräparate:** Pioglitazon (n=230) vs. Glimepirid (n=228).

**Messparameter:** Intima-Media-Dicke der Karotis-Arterie (CIMT); Kalkulation der Kalziumakkumulation.

**Messmethode:** Ultraschall (Electron Beam Tomography, EBT; nicht invasiv).

## Resultate:

- Primärer Endpunkt: Abnahme der CIMT unter Pioglitazon um 0,001 mm; Zunahme der CIMT unter Glimepirid um 0,012 mm. Die Differenz von 0,013 mm ist statistisch signifikant ( $p=0,017$ ).
- Signifikant bessere Blutzuckerkontrolle unter Pioglitazon (HbA<sub>1c</sub> minus 0,33 % vs. minus 0,01 % unter Glimepirid;  $p=0,002$ )\*.
- Signifikant bessere Triglyzeridsenkung unter Pioglitazon (minus 13,5 % vs. minus 2,1 % ( $p=0,001$ ))\*.
- Signifikante Steigerung des HDL-Cholesterins unter Pioglitazon um 12,8 % im Vergleich zu einer Senkung um 1,1 % unter Glimepirid ( $p=0,001$ )\*.
- Kein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod) unter Pioglitazon, zwei Ereignisse unter Glimepirid.

\* zusätzlich zur Standardtherapie für Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie

Diabetes wird heute als proinflammatorischer und prokoagulativer Zustand betrachtet. Pioglitazon beeinflusst, wie Prof. Fonseca am Beispiel zahlreicher Studien darlegte, alle Komponenten der erwähnten Trias günstig. TZD wie Pioglitazon, so seine Schlussfolgerung, spielen mit ihren multiplen Effekten eine wichtige Rolle für die Gefässe.

## Quellen:

66th Annual Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA), Chicago. 11. bis 15. November, 2006. Late-Breaking Trial Session, 13. November, 2007.

Satelliten-Symposium „A call to action. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes“. 12. November 2007. Sponsor: Takeda.

## Referenz:

<sup>1</sup> Mazzone, T. et al.: Effect of pioglitazone compared with Glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. JAMA 2006; 296, Dec. 6. Online: doi:10.1001/jama.296.21.joc60158.

**Kurzfachinformation:** Actos® (Pioglitazon HCl). Orales Antidiabetikum. **Indikation:** Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2 in Monotherapie und Kombinationstherapie mit andern 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 Sulfonylharnstoffen 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 nierensuffizienten 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, 30 mg und 45 mg. 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-Kompendium der Schweiz.

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Takeda AG  
Redaktion: Brigitte Richter, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.