

Typ-2-Diabetes und Pioglitazon: mehr als nur Blutzuckersenkung

Unterschiedliche Effekte auf die Lipidparameter

Blutzuckersenkung inklusive Gefäßschutz

Pioglitazon hält die Koronarien frei

Signifikante Senkung der Reinfarktrate

Pioglitazon auf „Herz und Nieren“ geprüft

Positiver Outcome bei Herzinfarkt und Schlaganfall

Glitazone und ihre Wirkung aufs Lipidprofil

Unterschiedliche Effekte auf die Lipidparameter

WIEN – Glitazone greifen direkt an der Insulinresistenz an, welche eine wesentliche Ursache des Typ-2-Diabetes darstellt. Zurzeit sind zwei Wirkstoffe auf dem Markt: Pioglitazon und Rosiglitazon. Trotz vergleichbarer Blutzuckersenkung sind unterschiedliche Effekte auf die Lipidparameter bekannt. Eine aktuelle Studie zur Beurteilung der Größe und Konzentration von Lipoprotein-Partikeln liefert nun wichtige Details, die einen Vorteil für Pioglitazon beim dyslipidämischen Typ-2-Diabetiker nahe legen.

1. Hintergrund

Das typische Lipidprofil bei Typ-2-Diabetikern ist durch folgende Veränderungen gekennzeichnet: erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL und reduzierte LDL-Partikelgröße. Diese Konstellation ist am stark erhöhten kardiovaskulären Risiko von Diabetikern stark beteiligt. Neben dem Blutzucker auch das Lipidprofil günstig zu beeinflussen ist daher ein wichtiges Therapieziel. Die beiden am Markt befindlichen Glitazone – Pioglitazon und Rosiglitazon – unterscheiden sich diesbezüglich. Schon in der prospektiven, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie von Goldberg et al. (2005) mit über 700 Typ-2-Diabetikern konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon den Triglyzeridspiegel senkt, wohingegen Rosiglitazon zu einem Anstieg führte. Zudem konnte mit Pioglitazon das HDL-Cholesterin im Vergleich zu Rosiglitazon deutlicher erhöht werden.

2. Methode

Deeg und Mitarbeiter untersuchten nun im selben Patientenkollektiv die Konzentration und Größe der Partikel in den einzelnen Lipidfraktionen. Zur Erinnerung: Die Teilnehmer der Studie erhielten nach einer vierwöchigen Placebo-Washout-Phase über 24 Wochen Pioglitazon oder Rosiglitazon. 369 Patienten wurden erst mit 30 mg Pioglitazon pro Tag behandelt. Nach zwölf Wochen wurde die Dosis auf einmal täglich 45 mg gesteigert. 366 Patienten erhielten zunächst 4 mg Rosiglitazon einmal täglich, dann wurde auf zweimal 4 mg pro Tag erhöht. Neben Parametern wie Nüchternblutzucker, Seruminsulinspiegel, Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin wurden mittels Kernresonanz (NMR)-Spektroskopie die Größe und Konzentration der VLDL-, LDL- und HDL-Partikel bestimmt.

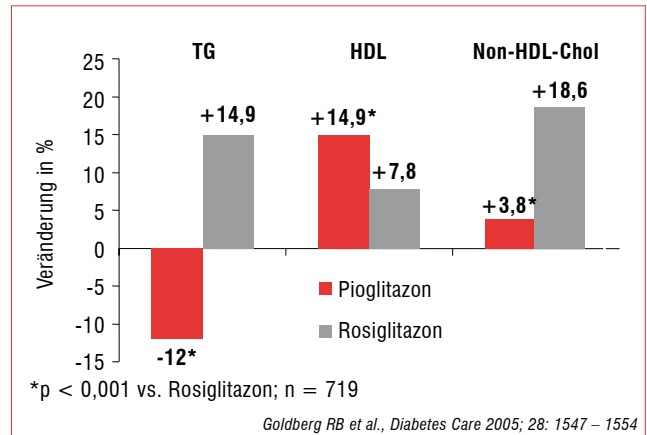


Abb.: GLAI-Studie zeigt divergierende Effekte von Pioglitazon und Rosiglitazon auf das Lipidprofil.

3. Ergebnisse

Die Behandlung mit Pioglitazon führte zu einem geringeren Anstieg der VLDL-Partikel-Konzentration im Vergleich zu Rosiglitazon und verminderte die VLDL-Partikelgröße stärker als Rosiglitazon. Zudem führte Pioglitazon zu einer Senkung der LDL-Partikel-Konzentration, wohingegen Rosiglitazon mit einem Anstieg einherging. Hinsichtlich der LDL-Partikelgröße führten beide Insulinsensitizer zu einer Zunahme. Diese war allerdings unter Pioglitazon deutlicher ausgeprägt als unter Rosiglitazon. Was die HDL-Partikelkonzentration und -größe betrifft, führte die Behandlung mit Pioglitazon zu einem Anstieg, jene mit Rosiglitazon zu einer Abnahme beider Parameter, bei gleichzeitigem Anstieg des HDL-Spiegels unter beiden Medikamenten. Insgesamt ging eine Pioglitazon-Gabe also mit Verschiebungen hin zu weniger atherogenen Lipoprotein-Partikeln einher.

4. Diskussion

Die Wirkungen der Glitazone auf die Größe und Konzentrationen der Lipoproteinpartikel der verschiedenen Fraktionen sind sehr unterschiedlich, so das Urteil der Studienautoren. Eine sorgfältige Auswahl der Medikation sei daher bei Typ-2-Diabetikern wichtig, zumal dieses Patientenkollektiv ausgesprochen häufig eine Dyslipidämie aufweist. Diese könne durch eine geeignete Auswahl an Glitazonen positiv beeinflusst werden.

Da weder bezüglich des Blutzuckers noch seitens der Insulinspiegel Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen waren, vermuten die Autoren, dass die unterschiedliche Lipidwirkung von Pioglitazon und Rosiglitazon über andere Mechanismen als die Insulinresistenz vermittelt wird.

AMK

Deeg MA et al. Pioglitazone and Rosiglitazone Have Different Effects on Serum Lipoprotein Particle Concentrations and Sizes in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. Diabetes Care 2007; 30:2458-2464

Einfluss auf die Atherosklerose

Blutzuckersenkung inklusive Gefäßschutz

CHICAGO – Gibt es Diabetesmedikamente mit einem Gefäßschutz, der über die blutzuckersenkende Wirkung hinausgeht? Nach „PROactive“ spricht nun eine weitere Studie für antiatherosklerotische Effekte von Pioglitazon.

1. Hintergrund

Die Intima-Media-Dicke (IMD) der A. Carotis ist ein Hinweis auf die koronare Atherosklerose und gilt als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Verständlich ist daher, dass man vor allem bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und daher stark erhöhtem kardiovaskulären Risiko eine rasch fortschreitende Zunahme der IMD weitgehend verhindern möchte. In Studien mit kurzer Beobachtungsdauer konnte bereits gezeigt werden, dass Glitazone wie Pioglitazon bei Diabetikern dazu im Stande sind. Um nun auch verlässliche Daten über die längerfristigen Auswirkungen von Pioglitazon auf die Karotis-IMD zu gewinnen, führte die Arbeitsgruppe um Dr. Theodore Mazzone, Endokrinologische Abteilung der Universitätsklinik Illinois, eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichsstudie mit entsprechender Beobachtungsdauer durch.

2. Methode

Eingeschlossen waren 462 erwachsene Typ-2-Diabetiker mit vergleichbarer Ausgangscharakteristik. Das besondere dabei: Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren war das Patientenkollektiv außerordentlich gut vorbehandelt. Die Studienmedikation bestand aus Pioglitazon (15 bis 45 mg/d) oder Glimperid (1 bis 4 mg/d). 28 klinische Einrichtungen der Stadt Chicago nahmen an der Studie teil. Die Karotissonographien (Basisuntersuchung plus Kontrollen nach 24, 48 und 72 Wochen) aller Patienten wurden von einem einzigen Untersucher, die Befundinterpretation ebenfalls von einem einzigen, bezüglich der Therapie verblindeten Arzt durchgeführt. Primärer Endpunkt war die absolute Abweichung der IMD beider Karotiden im Vergleich zum Ausgangswert.

3. Ergebnisse

Wenig überraschend zeigten die beiden untersuchten Substanzen bezüglich des primären Endpunktes signifikante Unterschiede bei allen Kontrolluntersuchungen. Am Ende der Studie betrug die Differenz der mittleren IMD 0,013 mm, wobei es in der Pioglitazon-Gruppe zu einer Abnahme um 0,001 mm, in der Glimperid-Gruppe zu einer Zunahme um 0,012 mm kam ($p = 0,002$). Ähnliche Werte zeigte die maximale IMD: Hier betrug der Unterschied 0,024 mm (0,002 mm vs. 0,026 mm; $p = 0,008$). Der Benefit für Pioglitazon war in allen vordefinierten Subgruppen, eingeteilt nach Alter, Geschlecht, systolischem Blutdruck, Diabetesdauer, BMI, HbA_{1c} und Statinmedikation, in gleicher Weise zu beobachten.

4. Diskussion

Nach Ansicht der Autoren sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie für einen antiatherosklerotischen Effekt von Pioglitazon. Dieser scheint auf der Beeinflussung systemischer inflammatorischer und koagulatorischer Marker sowie der Endothelfunktion zu beruhen, wie bereits in früheren Studien unabhängig von der blutzuckersenkenden Wirkung gezeigt werden konnte. Auch in der vorliegenden Studie gehen die Autoren von solchen Effekten aus, wenn auch eine Mitbeeinflussung der Ergebnisse durch andere Faktoren nicht auszuschließen ist. So senkte Pioglitazon das HbA_{1c} und die Triglyzeride stärker als Glimperid und führte außerdem zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins. Die Studienautoren geben weiters zu bedenken, dass auf Grund der fehlenden Placebogruppe nicht sicher zwischen einer positiven Wirkung von Pioglitazon beziehungsweise einem negativen Effekt von Glimperid zu differenzieren sei. Diese Überlegung sei allerdings hauptsächlich theoretischer Natur, da die vorliegenden Ergebnisse für Pioglitazon sehr gut mit Resultaten aus früheren Studien über mögliche gefäßprotektive Effekte der Substanz übereinstimmen.

AMK

Mazzone T et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimperide on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *JAMA* 2006; 296:2572-2581



Univ.-Doz.
Dr. Bernhard
Paulweber

Fazit für die Praxis:

„Pioglitazon stellt für die Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit niedrigem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeriden eine sehr wertvolle Therapieoption dar, da diese atherogene Dyslipidämie des Typ-2-Diabetikers durch Statine und die meisten Antidiabetika kaum beeinflusst wird.“

Das Fortschreiten der Atherosklerose stoppen

Pioglitazon hält die Koronarien frei

CLEVELAND – Als bisher einzigem Antidiabetikum ist es dem Insulinsensitizer Pioglitazon gelungen, die Atherosklerose in den Koronararterien von Typ-2-Diabetikern aufzuhalten. Dies zeigt die kürzlich im renommierten Fachjournal „JAMA“ publizierte PERISCOPE-Studie.

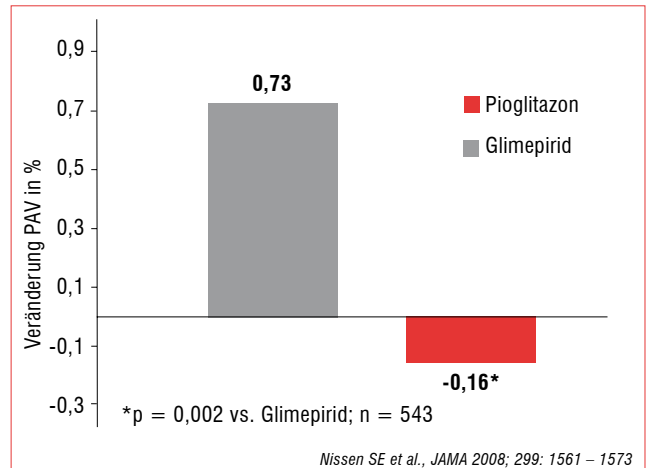


Abb.: PERISCOPE-Studie belegt den positiven Einfluss von Pioglitazon auf die Koronarien.

1. Hintergrund

Das Fortschreiten der Atherosklerose in den Koronarien beim Typ-2-Diabetiker durch eine blutzuckersenkende Therapie zu beeinflussen ist kein leichtes Unterfangen. Schließlich sterben über zwei Drittel der Patienten an kardiovaskulären Ereignissen, und in kaum einer Studie ließ sich dieses Schicksal durch Antidiabetika abwenden. Metformin und Pioglitazon sind die einzigen Substanzen, mit denen bislang eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gelang. Wenig Information gibt es darüber, welchen direkten Einfluss unterschiedliche Antidiabetika auf das Plaquewachstum in atherosklerotischen Gefäßen haben. Zwei der gängigsten Medikationen – der Sulfonylharnstoff Glimepirid und der Insulinsensitizer Pioglitazon – wurden nun in einer Studie zu dieser Fragestellung untersucht.

2. Methode

In die prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation)-Studie waren 543 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Typ-2-Diabetes eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus Pioglitazon in einer Dosierung von 15 bis 45 mg oder Glimepirid in einer Dosierung von 1 bis 4 mg über einen Zeitraum von 18 Monaten. Beide oralen Antidiabetika wurden bis auf die maximale Dosis (soweit vertragen) titriert. Die Beurteilung der Plaquegröße erfolgte mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS). Hinsichtlich multimodaler Risikoreduktion waren die meisten Studienteilnehmer optimal eingestellt. Die mittleren LDL- und Blutdruckspiegel lagen unterhalb des Zielbereichs. 90 Prozent der Patienten hatten ein Statin, und der mittlere HbA_{1c}-Wert lag in beiden Gruppen unter 7 %.

3. Ergebnisse

Mit Pioglitazon gelang es, das Wachstum der koronaren Plaques nicht nur zu stoppen, es konnte sogar eine leichte Reduktion des Plaquevolumens gegenüber dem Ausgangswert erzielt werden. Anders bei Glimepirid: Unter dem Sulfonylharnstoff nahm das Plaquevolumen während des Beobachtungszeitraums deutlich zu. Den signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen führt Studienleiter Prof. Stephen Nissen, Cleveland Clinic, USA, in erster Linie auf unterschiedliche Effekte bezüglich des Lipidprofils zurück. Pioglitazon senkt die Triglyzeride stärker und hebt im Unterschied zu Glimepirid die HDL-Spiegel an.

Während der Studie wurden auch kardiovaskuläre Sicherheitsdaten gesammelt. Die Anzahl der Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall) betrug sechs (2,2 %) in der Glimepirid-Gruppe und fünf (1,9 %) bei den mit Pioglitazon behandelten Patienten. Die Anzahl der Krankenhauseinweisungen wegen einer Herzinsuffizienz war in beiden Therapiearmen ähnlich. In der Glimepirid-Gruppe kam es zu mehr hypoglykämischen Episoden als im Vergleichs-Therapiearm.

4. Diskussion

Die PERISCOPE-Studie zeigte zum ersten Mal, dass ein orales Antidiabetikum, nämlich Pioglitazon, die Progression der Atherosklerose in den Koronargefäßen aufhalten kann. Dies ist insofern von Bedeutung, als kardiovaskuläre Ereignisse die Hauptursache für die hohe Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern sind. Des Weiteren unterstützten die Ergebnisse der PERISCOPE-Studie die Daten aus der PROactive-Studie (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), die einen protektiven Effekt für Pioglitazon hinsichtlich klinischer Endpunkte belegt.

AMK

Nissen SE et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA 2008; 299:1561-1573

Neue Ergebnisse der PROactive-Studie publiziert

Signifikante Senkung der Reinfarktrate

KÖLN – Herzinfarktrate und Glitazone sind gerade ein „heißes“ Thema. Während manche Glitazone zur Zeit für negative Schlagzeilen sorgen, punktet Pioglitazon mit positiven Ergebnissen: signifikant weniger Reinfarkte und signifikant weniger Fälle mit akutem Koronarsyndrom bei Typ-2-Diabetikern mit Zustand nach Myokardinfarkt.

1. Hintergrund

Eines der Hauptprobleme bei Typ-2-Diabetikern ist die hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit. Diese günstig zu beeinflussen ist ein wichtiges, aber schwer erreichbares Ziel der Diabetestherapie. Pioglitazon hat in etlichen Studien gezeigt, dass es sich über den blutzuckersenkenden Effekt hinaus positiv auf kardiovaskuläre Risikoparameter auswirkt. Neben dem HbA_{1c} werden auch die Triglyzeride, das HDL-Cholesterin, die HDL/LDL-Ratio und der Blutdruck günstig beeinflusst.

In Summe resultiert daraus eine kardiovaskuläre Outcome-Verbesserung, wie die PROactive-Studie klar bewiesen hat. In dieser randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie mit 5238 Typ-2-Diabetikern konnte das Risiko für den weit gefassten primären Endpunkt um 10 % reduziert werden (nicht signifikant), der kombinierte sekundäre harte Endpunkt aus Herzinfarkt/Schlaganfall/Tod wurde durch Pioglitazon gegenüber Plazebo um signifikante 16 % reduziert. Die Analyse einer vordefinierten Subgruppe zeigte weiters, dass Pioglitazon bei Patienten mit vorangegangenen Insult das Risiko für ein neuerliches zerebrovaskuläres Ereignis um 47 % reduziert. Den rezent publizierten Ergebnissen einer weiteren Subgruppenanalyse zufolge führte Pioglitazon auch bei Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt zu einer signifikanten Outcome-Verbesserung.

2. Methode

Knapp die Hälfte der 5238 in die PROactive-Studie eingeschlossenen Patienten hatten bei Studieneinschluss bereits einen Herzinfarkt hinter sich: In der Pioglitazon-Gruppe waren es 1230, in der Plazebogruppe 1215 Patienten. Primäre Untersuchungsendpunkte waren die Reinfarkte sowie

das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms (ACS). In beider Hinsicht erzielte Pioglitazon gegenüber Plazebo einen signifikanten Vorteil.

3. Ergebnisse

Die Rate für tödliche und nichttödliche Herzinfarkte wurde um 28 % reduziert ($p = 0,045$), die Inzidenz des akuten Koronarsyndroms um 37 % ($p = 0,035$). Der kombinierte Endpunkt, zusammengesetzt aus nichttödlichem Herzinfarkt, Revaskularisation, akutem Koronarsyndrom und kardialen Tod wurde um 19 % gesenkt ($p = 0,033$). Die Zahl der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz war bei Pioglitazon gegenüber Plazebo gering erhöht (7,5 vs. 5,2 %), allerdings ohne Unterschied in Bezug auf Fälle mit tödlichem Ausgang.

4. Diskussion

Mit der angeführten Subgruppenanalyse ist Pioglitazon das erste blutzuckersenkende Medikament, dessen Effekt auf die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern gezielt untersucht wurde. Für die positive Wirkung kommen neben den günstigen Lipideffekten auch Mechanismen in Betracht, welche Einfluss auf die Progression der Atherosklerose haben. Untersuchungen legen nahe, dass Pioglitazon Entzündungsvorgänge in den Gefäßen hemmt und so die endotheliale Funktion verbessert. Solche Effekte sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unbedingt erwünscht.

Auf Grund des hohen kardiovaskulären Ereignisrisikos von Typ-2-Diabetikern wird eine intensive multimodale Therapie der Risikofaktoren gefordert, mit niedrigeren Blutdruck- und Lipid-Zielwerten als bei Nicht-Diabetikern. Pioglitazon bietet in diesem Zusammenhang einen interessanten Therapieansatz.

AMK

Erdmann E et al. The Effect of Pioglitazone on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients With Type 2 Diabetes and Previous Myocardial Infarction. JACC 2007; 49:1772-1780



Univ.-Prof. Dr.
Bernhard Ludvik

Fazit für die Praxis:

„Die ÖDG-Leitlinien sehen die Reduktion von makrovaskulären Ereignissen als eines der primären Ziele einer antihyperglykämischen Therapie vor. Unter diesem Gesichtspunkt erscheinen die gefäßprotektiven Effekte von Pioglitazon als Vorteil für den Patienten.“

Neue Analyse der PROactive-Studie

Pioglitazon auf „Herz und Nieren“ geprüft

WIEN – Die Daten der PROactive-Studie wurden nun aus nephrologischer Sicht geprüft. Dabei zeigte sich, dass Pioglitazon auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall signifikant reduziert.

1. Hintergrund

Patienten mit Diabetes mellitus sowie auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben ein stark erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Fest steht weiters, dass beide Erkrankungen unabhängig vom Vorhandensein anderer etablierter Risikofaktoren mit einer gesteigerten Mortalität einhergehen. Umso überraschender ist es, dass der Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz, definiert als glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min auf 1,73 m² auf wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit manifester diabetischer Makroangiopathie bisher schlecht untersucht war. In einer retrospektiven Analyse der PROactive-Studie mit Pioglitazon wurde dieser Frage nun gezielt nachgegangen.

2. Methode

In die prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische PROactive-Studie (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), die einen klaren Outcome-Benefit für Pioglitazon zeigte, waren 5238 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen. Bei 5154 der Teilnehmer (98,4 %) waren Daten zur glomerulären Filtrationsrate (GFR) verfügbar. Diesen zufolge hatten 597 Patienten (11,6 %) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine chronische Niereninsuffizienz entsprechend einer GFR unter 60 ml/min. Diese Patienten waren älter, hatten eine längere Diabetesdauer und häufiger eine Hypertonie. Un-



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Guntram
Schernthaner

Fazit für die Praxis:

„Typ-2-Diabetiker mit diabetischer Nephropathie haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die vorliegenden Ergebnisse aus der PROactive-Studie sind daher für die tägliche Praxis sehr wichtig, da Pioglitazon bis zu einer Kreatinin-Clearance > 4 ml/min ohne Dosisanpassung verabreicht werden kann.“

tersucht wurde vor allem, um wie viel häufiger Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein vaskuläres Ereignis hatten als solche ohne Niereninsuffizienz und welchen Nutzen Pioglitazon den Patienten mit Niereninsuffizienz brachte.

3. Ergebnisse

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erreichten signifikant häufiger den primären Endpunkt bestehend aus unterschiedlichen Ereignissen in der koronaren, zerebralen und peripheren Zirkulation (27,5 vs. 19,6 %; $p < 0,0001$). Auch der sekundäre Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde signifikant häufiger erreicht (18,3 vs. 11,5 %; $p < 0,0001$). In der Pioglitazon-Gruppe betrug die Inzidenz des primären Endpunkts 23,7 %, in der Placebo-Gruppe 30,7 %, entsprechend einer Risikoreduktion von 25 % (nicht signifikant). Die Inzidenz des sekundären Endpunkts Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall betrug in der Pioglitazon-Gruppe 14,6 %, in der Placebogruppe 21,4 %, das entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 34 %. Bezüglich der Gesamtmortalität war ein Unterschied von 25 % zu Gunsten von Pioglitazon zu beobachten (7,7 vs. 13,6 %, nicht signifikant). Die jährliche GFR nahm in der Pioglitazon-Gruppe stärker ab als in der Placebogruppe (0,8 ml vs. 1,8 ml).

4. Diskussion

Die aktuelle Analyse der PROactive-Studie bestätigt einmal mehr, wie wichtig es ist, Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion und manifester Makroangiopathie intensiv zu behandeln. Obwohl es sich bei dem GFR-Wert um eine kalkulierte Größe handelt, ist die chronische Niereninsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor für ein vaskuläres Ereignis. Mit Pioglitazon ist es zu einer Abnahme der GFR im Vergleich zur Placebogruppe gekommen, einhergehend mit einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in diesem schwierigen Patientenkollektiv.

AMK

Impressum

Medical Tribune | © 2009, Medizin Medien Austria GmbH |
Geschäftsführer: Thomas Zembacher | Sekretariat: Mag. Edyta Konarzewska |
Chefredaktion: Thomas Stodulka | Redaktion: Dr. Anita Kreilhuber |
Fotos: Archiv | Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz

Effekt von Pioglitazon auf makrovaskuläre Komplikationen

Positiver Outcome bei Herzinfarkt und Schlaganfall

CLEVELAND – Kardiovaskuläre Ereignisse sind die Haupttodesursache bei Diabetikern. Der günstige Effekt von Pioglitazon auf den kombinierten sekundären Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, bekannt aus der PROactive-Studie, wurde nun in einer großen Metaanalyse für ein gemischtes Patientenkollektiv bestätigt.

1. Hintergrund

Makrovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt und Schlaganfall mittels antidiabetischer Medikation zu reduzieren ist nicht leicht. Genau genommen gelang dies in größeren Studien bisher nur mit Pioglitazon und Metformin. Was die Glitazone betrifft, dürfte es sich dabei aber um keinen Klasseneffekt handeln. Denn die Gabe von Rosiglitazon war in einer großen Metaanalyse mit einem signifikant erhöhten Risiko für Herzinfarkt assoziiert, wobei die kardiovaskuläre Mortalität nicht erhöht war. Seit dieses Ergebnis bekannt wurde, wird auch Pioglitazon von der amerikanischen wie europäischen Gesundheitsbehörde mit Argusaugen beobachtet. Alle bisherigen Studien hielten dem kritischen Blick jedoch eindeutig Stand. Auch in einer aktuell publizierten Metaanalyse, deren Ergebnisse mit großer Spannung erwartet wurden, überzeugte Pioglitazon mit positiven Outcome-Ergebnissen.

2. Methode

Aufgenommen in die Metaanalyse wurden 19 randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien mit insgesamt 16 390 Typ-2-Diabetikern. Bei der Auswahl der Arbeiten wurde streng darauf geachtet, dass sämtliche Risikokategorien gut abgedeckt waren und nicht nur Hochrisikopatienten mit bereits stattgehabtem vaskulären Ereignis berücksichtigt wurden. In sämtlichen Studien wurde Pioglitazon mit einer Kontrollsubstanz (Plazebo oder aktive Medikation) verglichen. Die Behandlungsdauer variierte zwischen vier Monaten und 3,5 Jahren.

3. Ergebnisse

Primärer Endpunkt war die Kombination von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. 5,7 % Patienten der Kontroll-

therapiegruppe, aber nur 4,4 % der mit Pioglitazon behandelten Patienten erreichten den Endpunkt. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 18 % ($p = 0,005$). Die Einzelkomponenten des primären Endpunktes wurden im vergleichbaren Ausmaß durch die Gabe von Pioglitazon reduziert, wobei die Risikoreduktion von $HR = 0,80$ bis $HR 0,92$ reichte. Fälle schwerer Herzinsuffizienz traten unter Pioglitazon bei 2,3 %, im Kontrollarm bei 1,8 % der Patienten auf ($p = 0,002$). Alle Ergebnisse waren unabhängig von der Art der Vergleichstherapie und unabhängig von der Höhe des kardiovaskulären Risikos der untersuchten Patienten.

4. Diskussion

Es wurde bestätigt, dass eine Therapie mit Pioglitazon im Stande ist, das makrovaskuläre Risiko des Typ-2-Diabetikers signifikant zu reduzieren. Die unterschiedlichen Eigenschaften der derzeit verfügbaren Glitazone wurden damit neuerlich unterstrichen. Pioglitazon und Rosiglitazon haben zwar vergleichbare Effekte auf den Glukosestoffwechsel, die Auswirkungen auf das Lipidprofil sind jedoch divergierend: Nur Pioglitazon führt in konsistenter Weise sowohl zu einer deutlichen Abnahme der Triglyzerid-Konzentration als auch zu einer Erhöhung von HDL-Cholesterin. Die positive Beeinflussung der diabetischen Dyslipidämie durch Pioglitazon ist eine mögliche Erklärung für den Outcome-Benefit, da Typ-2-Diabetiker mit dieser charakteristischen Lipidveränderung ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Zum erhöhten Herzinsuffizienzrisiko merken die Studienautoren an, dass es diesbezüglich zu keiner erhöhten Mortalität in der Pioglitazon-Gruppe kam. Im Gegenteil: Es wurde die Gesamtmortalität durch Pioglitazon reduziert, was den klinischen Nettobenefit bei Typ-2-Diabetikern zusätzlich unterstreicht.

AMK

Lincoff AM et al. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA 2007; 298:1180-1188

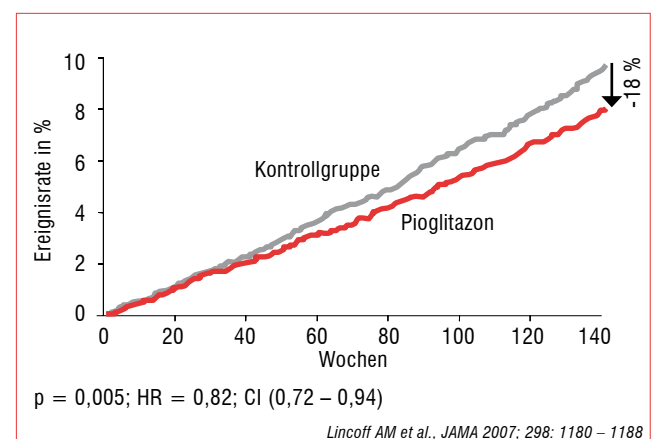


Abb.: Metaanalyse bestätigt den kardiovaskulären Benefit von Pioglitazon.

TYPGERECHT

kombinieren bei Typ-2-Diabetes – rechtzeitig!
Metformin-Monotherapie + BMI > 26 kg/m² ▶ HbA_{1c} > 7

starke und dauerhafte Senkung des HbA_{1c}¹

erhöht HDL-C und senkt Triglyzeride²

etablierte Outcome-Studien der
Einzelsubstanzen – UKPDS³ und PROactive⁴



Die Fixkombination bei Insulinresistenz.

Bei Einhaltung dieser Kriterien wird **competact™** problemlos erstattet:

Erstattung
Gelbe Box

- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
- Zur Second-line-Therapie nach Metformin-Monotherapie
- HbA_{1c} > 7% (vor Therapiebeginn mit **competact™**)
- Body-Mass-Index (BMI) > 26 kg/m²
- Keine schwerwiegenden Kontraindikationen:
z.B. Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen
(ALT größer 2,5 x der Obergrenze des Normbereiches)
- Keine Kombination mit Insulin
- Alle 6 Monate HbA_{1c}-Bestimmung
- Zur Langzeitgenehmigung für 12 Monate
(L12) geeignet



¹ Charbonnel B, Scherthauer G, Brunetti P et al. Diabetologia 2005; 48:1093-1104
² Derosa G, D'Angelo A, Ragosini PD et al. J Clin Pharm Ther. 2006; 31:375-383
³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:854-865
⁴ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Lancet 2005; 366:1279-1289