

Pioglitazon und die PROactive-Studie

Weniger Antworten als Fragen

Die Therapie des Diabetes mellitus zielt auf die Vermeidung vaskulärer Komplikationen.

Im Oktober erschien die „PROactive“-Studie, in der die Wirkung von Pioglitazon auf makrovaskuläre Ereignisse untersucht wurde.

Sie liefert trotz möglicher Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen keine

Daten, die Pioglitazon als zusätzlichen

Standard in der Therapie des Diabetes mellitus rechtfertigten.

Pioglitazon (Actos®) ist ein orales Antidiabetikum, das vermutlich über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ) wirkt. Im Tiermodell führt es zu einer erhöhten zellulären Insulinsensitivität, reduziert die hepatische Glukosesynthese, steigert die periphere Glukoseverwertung und verbessert die β -Zellfunktion des Pankreas.

An der prospektiven, randomisierten und plazebokontrollierten „PROactive-Studie“ (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) nahmen europaweit 5238 Patienten teil, die Studiendauer betrug 30 Monate. Eingeschlossen wurden Typ-II-Diabetiker zwischen 35 und 75 Jahren ($HbA_{1c} > 6,5$ Prozent), die bisher rein diätetisch oder mit oralen Antidiabetika, ggf. zusätzlich mit Insulin behandelt wurden. Eine alleinige Insulintherapie galt als Ausschlusskriterium. Ferner sollte mindestens eine schwerwiegende makrovaskuläre Komplikation vorliegen: Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall oder revaskulierende Eingriffe an den Koronararterien innerhalb der letzten sechs Monate, ein akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt, eine durch Angiographie oder Szintigraphie gesicherte Koronarerkrankung oder eine pAVK. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Typ-I-Diabetes, Herzinsuffizienz NYHA II bis IV, ischämischen

Ulcera, Ruheschmerz der Beine, Hämodialyse oder mit einem um das zweieinhalbfache erhöhten GPT-Wert.

Der primäre Endpunkt setzte sich aus sieben (!) Komponenten zusammen: Mortalität, MI (einschließlich stummem Infarkt), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, Revaskularisierung der Koronar- oder der Beinarterien sowie Amputationen oberhalb des Sprunggelenks. Die Tagesdosis Pioglitazon wurde in den ersten 3 Monaten auf 45 mg gesteigert, die Dosis konnte während der gesamten Laufzeit entsprechend der Klinik angepasst werden. Eine bestehende Begleitmedikation (β -Blocker, Antihypertensiva, Diuretika, Nitrate, Fettsenker, ASS und gerinnungshemmende Mittel) sollte beibehalten bzw. optimiert werden. Die Patienten wurden regelmäßig auf Vitalzeichen, Gewicht, EKG und Laborwerte untersucht. Sie wurden zu möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) befragt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Symptome gelegt, die auf Hypoglykämie, Herzinsuffizienz oder das Auftreten von Ödemen hinwiesen.

Die Ergebnisse waren für die Autoren enttäuschend. Es zeichnete sich für Pioglitazon bezüglich des primären Endpunktes eine geringgradig erniedrigte Ereignisrate ab, die jedoch nicht signifikant war. Dennoch wird in der Publikation das Ergebnis der Studie positiv dargestellt. Für einen kombinierten Endpunkt, der Tod, MI und Schlaganfall beinhaltete und als „main secondary endpoint“ bezeichnet wurde, ließ sich eine signifikante Verringerung der Ereignisrate erkennen. Diese Beobachtung bleibt jedoch ohne Aussagekraft, da dieser Endpunkt in der Publikation des Studien-Designs nicht erwähnt und damit offenbar post-hoc eingeführt wurde. Ohnehin wäre die statistische Signifikanz dieser Beobachtung anzuzweifeln gewesen, da keine Adjustierung für multiples Testen erfolgte.

Eine Erklärung für das tendenziell bessere makrovaskuläre Outcome der pioglitazon-behandelten Patienten könnte ein im Median 3 mmHg reduzierter systolischer Blutdruck sein. Dieser allein würde ausreichen, um Mortalität, MI oder Schlaganfall zu reduzieren. Ob dieser Effekt auf Pioglitazon

zurückzuführen ist, kann die Studie selbstverständlich nicht beantworten. Erstaunlicherweise erhielten am Ende der Studie nur 55 Prozent der Patienten ein Statin, obwohl die „Heart Protection Study“, die für Diabetiker mit Atherosklerose einen deutlichen Vorteil für Simvastatin zeigte, noch während der „PROactive“-Studie publiziert wurde. Nur eine Subgruppenanalyse könnte klären, welchen Einfluss eine konsequente Statin-Gabe auf das Outcome gehabt hätte.

Die Inzidenz von Herzinsuffizienz war unter Pioglitazon signifikant höher als unter Placebo, auch wenn keine standardisierte Erhebung dieser Nebenwirkung stattfand. Der Tod infolge Herzinsuffizienz zeigte keinen Unterschied. Ödeme traten dagegen unter Glitazon häufiger auf. Es ist schwer nachvollziehbar, dass Herzinsuffizienz nicht als Endpunkt ausgewählt wurde, da gerade diese UAW der Glitazone diskutiert wird. Hypoglykämische Symptome waren signifikant häufiger unter Pioglitazon, entsprechende Krankenhauseinweisung in der Tendenz ebenfalls. Insgesamt war unter Placebo bei Studienende der Bedarf an Insulin und Metformin deutlich höher. Lebertoxische Ereignisse, wie sie für Glitazone in der Praxis bereits beobachtet wurden, traten in dieser Studie nicht auf.

Als Fazit bleibt zu bedauern, dass eine solch aufwendige Studie mit über 5000 Patienten – vermutlich aufgrund falsch gewählter Zielvariablen – keine eindeutigen Antworten gibt. Die durchaus interessanten Hinweise auf eine Verringerung makrovaskulärer Risiken durch Pioglitazon werden nicht durch statistisch signifikante Daten gestützt und dazu durch eine häufigere Herzinsuffizienz konterkariert. Auf keinen Fall unterstützen die Studiendaten die Anwendung von Pioglitazon in der Standardtherapie des Diabetes mellitus. Sie begründen allenfalls weitere klinische Studien zu diesem Medikament. 

Dr. Anne Jackisch-Riemann, Isabel Püntmann,
Prof. Dr. Bernd Mühlbauer
Institut für Klinische Pharmakologie
Klinikum Bremen-Mitte

