

AMB 2005, **39**, 93b

Pioglitazon scheint Komplikationen von Arteriosklerose bei Typ-2-Diabetikern zu reduzieren auf Kosten von Ödemen und Herzinsuffizienz

Das ist das Ergebnis der PROactive-Studie, die kürzlich im Lancet unter Federführung von J.A. Dormandy aus London publiziert wurde (1). Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte europäische Multicenter-Studie an 5283 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die in einigem Abstand vor der Randomisierung bereits einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatten oder bei denen eine hämodynamisch signifikante Koronar- oder Beinarteriosklerose vorlag. Die Patienten zwischen 35 und 75 Jahren (im Mittel ca. 62 Jahre; ca. 66% Männer) hatten ein $Hb_{A1C} > 6,5\%$ und wurden zuvor mit Diät allein (4%) oder mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, Kombinationen beider oder plus Insulin behandelt. Patienten, die nur Insulin erhielten, wurden nicht rekrutiert. Die Basistherapie wurde beibehalten, und nach Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich täglich 15 mg (1. Monat), 30 mg (2. Monat) und später, wenn indiziert, 45 mg Pioglitazon (Pio; Actos[®]) oder gleich aussehende Plazebo-Tabletten. Zu jedem Zeitpunkt der für 48 Monate Intervention geplanten Studie konnten die Dosen von Pioglitazon oder der anderen Antidiabetika im Interesse einer optimalen Einstellung des Stoffwechsels angepasst werden.

Der primäre Studienendpunkt war kompliziert zusammengesetzt: Letalität; nicht-tödliche einschließlich klinisch stumme Herzinfarkte; Schlaganfall; akutes Koronarsyndrom; endovaskuläre oder offene Intervention an Koronararterien oder Beinarterien und Beinamputationen oberhalb des Sprunggelenks. Sekundäre Endpunkte waren die Zeiten von der Randomisierung bis zum (ersten) Ereignis von Tod; Herzinfarkt (ohne klinisch stummem Infarkt); Schlaganfall; kardiovaskulärer Tod; und die Zeit bis zu den Einzelkomponenten des primären Endpunkts. Da sich die Endpunkte schon vor Ablauf von 48 Monaten in einiger Hinsicht zwischen den Gruppen signifikant unterschieden, wurde die Studie nach im Mittel 34,5 Monaten abgebrochen, d.h. die Dauer der Studie war „end point-driven“.

Zunächst einmal ist es kein Wunder, dass in der Verum-Gruppe, die ein weiteres Antidiabetikum erhielt, signifikant weniger Patienten im Laufe der Studie neu mit Insulin behandelt wurden als in der Plazebo-Gruppe. Hb_{A1C} fiel mit Pioglitazon aber

nur um 0,8%-Punkte, mit Plazebo um 0,3%-Punkte gegenüber dem Ausgangswert ab. Dafür hatten 28% der Pio-Gruppe vs. 20% unter Plazebo Hypoglykämien. Die Pio-Patienten nahmen um 3,6 kg zu, die Plazebo-Patienten um 0,4 kg ab (obwohl sie häufiger Insulin erhielten). LDL- und HDL-Cholesterin nahmen unter Pio signifikant stärker zu und Triglyzeride und der LDL/HDL-Quotient nahmen signifikant stärker ab als unter Plazebo.

Endpunkte: 514 von 2605 Pio und 572 von 2633 Plazebo-Patienten hatten wenigstens ein Ereignis des primären Endpunkts (Hazard ratio = HR: 0,90; CI: 0,80-1,02; $p = 0,095$, d.h. nicht signifikant). In den Hauptkriterien des sekundären Endpunkts (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) war das Ergebnis mit einer HR von 0,84 (CI: 0,72-0,98; $p = 0,027$) signifikant zu Gunsten von Pio. Der Unterschied bei kardiovaskulären Todesfällen war mit 127 vs. 136 minimal.

Pio-Patienten hatten signifikant häufiger Pneumonien (53 vs. 35 Patienten). Bei 417 vs. 302 Patienten (Pio vs. Plazebo) wurde eine Herzinsuffizienz diagnostiziert, die bei 209 vs. 153 Patienten zur Hospitalisierung führte. Bei 562 vs. 341 Patienten wurden Ödeme ohne Herzinsuffizienz diagnostiziert.

Die Arbeit ist tendenziös abgefasst. Vorteile von Pio werden überbetont und unerwünschte Wirkungen heruntergespielt. Implizit wird den regionalen Studienleitern unterstellt, sie könnten eine Herzinsuffizienz nicht von den bei der Glitazon-Therapie oft auftretenden Ödemen unterscheiden. Die protektive Wirkung von Pio hinsichtlich arteriosklerotischer Komplikationen (deren Mechanismus die Autoren zugegebenermaßen nicht kennen) sei generalisierbar, d.h. auch für Patienten anzunehmen, die die Einschlusskriterien dieser Studie nicht erfüllen. Das ist Marketing, nicht Wissenschaft. Der frühe Studienabbruch hat auch der Klarheit der Ergebnisse Abbruch getan.

Erfreulicherweise ist der PROactive-Studie im gleichen Heft ein sehr kritischer Kommentar von Frau H. Yki-Järvinen beigelegt (2). Die Autorin fragt, ob 58 Ereignisse weniger im primären Endpunkt unter Pio auf der positiven Seite mehr wiegen als 115 mehr Fälle von kardialer Dekompensation auf der negativen Seite, davon 56 mehr mit Krankenhausaufnahme bei fehlendem signifikanten Unterschied

in der Gesamtletalität (177 vs. 186 Patienten). Zum Stellenwert der Therapie mit Pio haben auch wir uns in der Vergangenheit mehrfach kritisch geäußert (3).

Fazit: Die Autoren der PROactive-Studie stellen ihre Ergebnisse wenig überzeugend dar. Wir würden hiernach keinen Patienten mit Pio behandeln, für den wir diese Zusatztherapie auch bisher für nicht indiziert gehalten hätten. Bezeichnend ist die Resonanz in mehreren von der Pharmaindustrie den Ärzten zugeschickten Gratisblättern, z.B. dem „Ärztlichen Journal Reise und Medizin“ (4). Hier wird die Senkung des kardiovaskulären Risikos ohne Erwähnung unerwünschter Wirkungen herausposaunt. Prof. Erdmann aus Köln, einer der Koautoren der Studie, wird mit der sehr positiv anmutenden Number needed to treat (NNT) zur Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses von 48 zitiert. Andere Zeitschriften, wie der „Diabetes-Congress-Report“ berichten erfreulich kritisch über die Präsentation der PROactive-Studie auf dem Europäischen Diabetes-Kongress durch Erdmann (5). So kann man wenigstens hoffen, dass die Mehrheit der Diabetologen zwischen den Marketing-Aspekten dieser Publikation und den in der Publikation nicht einfach zu erkennenden positiven Fakten zu unterscheiden weiß.

Literatur

1. Dormandy, J.A., et al. (PROactive = **PRO**spective pioglit**A**zone **C**linical **T**rial **I**n **macroV**ascular **E**vents): Lancet 2005, **366**, 1279.
2. Yki-Järvinen, H.: Lancet 2005, **366**, 1241.
3. AMB 2002, **36**, 17; 73; 79b.
4. Ärztliches Journal Reise und Medizin 2005, **29**, 54.
5. Willms, B.: Diabetes-Congress-Report 2005, Heft 5, S. 4.