

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 21 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 22. April 2009

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de / Praxisinformationen



Foto: iStockphoto.com

■ Glitazone – Risiken und Kontraindikationen

Die Arzneistoffgruppe der Thiazolidindione (oder auch „Glitazone“) ist in der Vergangenheit wegen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zunehmend in die Kritik geraten.

Dies betrifft einerseits Hinweise auf ein erhöhtes Frakturrisiko, andererseits kardiovaskuläre Risiken und die Nebenwirkung Herzinsuffizienz. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und auch für das Auftreten von Herzinsuffizienz [1]. Daher sind Arzneimittel, die gerade diese Ereignisse fördern, bei Patienten mit Diabetes mellitus mit besonderer Vorsicht einzusetzen. In diesem Arzneimittel im Blickpunkt möchten wir vor allem auf die kardiovaskulären Nebenwirkungen der Glitazone eingehen.

Rosiglitazon wurde ebenso wie Pioglitazon 1999 von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zugelassen. Die Zulassung wurde auf Basis klinischer Studien erteilt, die zeigten, dass der Arzneistoff den HbA1c-Wert senkt. Dieser Surrogatparameter wurde damals als ausreichend erachtet, harte Endpunktstudien mussten zu diesem Zeitpunkt nicht vorgelegt werden. Glitazone können zu Flüssigkeitsretention führen, diese wiederum zu Herzinsuffizienz. Nach vermehrten Nebenwirkungsmeldungen wurde ein entsprechender Warnhinweis im Jahre 2002 in die amerikanischen Fachinformationen aufgenommen. Metaanalysen lassen auch auf ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt unter Rosiglitazon schließen. Für Pioglitazon finden sich bisher noch keine Daten, die eindeutig auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hindeuten.

In den Fachinformationen der beiden Wirkstoffe finden sich zur Zeit folgende Kontraindikationen:

Pioglitazon	Rosiglitazon
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile ▪ Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV) ▪ eingeschränkte Leberfunktion ▪ diabetische Ketoazidose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile ▪ Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV) ▪ Leberfunktionsstörungen ▪ diabetische Ketoazidose oder diabetisches Präkoma ▪ akutes Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung)

Tabelle 1: Kontraindikationen von Pioglitazon und Rosiglitazon nach den Fachinformationen der Wirkstoffe [2] [3]

Flüssigkeitsretention

Der Einsatz von Glitazonen kann die Entwicklung von Ödemen fördern. Diese treten vor allem peripher und bei höheren Dosierungen auf. Die Inzidenz von Ödemen beträgt etwa 2-5% in der Monotherapie, 6-8% in der Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen und bis zu 15% bei Kombination mit Insulin. Der Mechanismus, der zur vermehrten Flüssigkeitsretention führt, ist noch nicht genau geklärt. Es wird angenommen, dass die Ursachen multifaktoriell sind und durch arterielle Vasodilatation, erhöhte vaskuläre Permeabilität und Natrium-Retention im distalen Nephron hervorgerufen werden könnten [1]. Ein Konsensus-Statement der American Heart Association und der American Diabetes Association empfiehlt, die Dosis von Glitazonen zu reduzieren oder aber diese Mittel abzusetzen, wenn die Ödeme nicht ausreichend mit Diuretika behandelt werden können. Nach dem Absetzen der Glitazone kommt es in der Regel zum Rückgang der Ödeme [1].

Herzinsuffizienz

Die durch Glitazone hervorgerufene Flüssigkeitsretention kann eine Herzinsuffizienz verschlimmern oder hervorrufen. Daher ist die Gabe bei Herzinsuffizienz kontraindiziert.

Die PROactive-Studie untersuchte den Effekt von Pioglitazon im Vergleich zu Placebo bei 5238 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender koronarer Herzkrankheit (Vorliegen eines makrovaskulären Ereignisses) über die Dauer von 2,9 Jahren. Diese Studie ist die bisher einzige veröffentlichte Studie zum Einfluss der Glitazone auf harte kardiovaskuläre Endpunkte. Bei dem primären Endpunkt der Studie handelte es sich um einen Kombinationsendpunkt kardiovaskulärer Ereignisse und prozeduraler Eingriffe (Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex, Major-Amputation, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention (ACVB-OP PCI), Revaskularisation von Beinarterien). Der Einfluss von Pioglitazon auf diesen Endpunkt war statistisch nicht signifikant (Hazard Ratio 0,90; 95% Konfidenzintervall 0,80 – 1,02; $p=0,095$). Es fand sich lediglich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pioglitazon in einem der sekundären Endpunkte, der aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zusammengesetzt war (Hazard Ratio 0,84; 95% Konfidenzintervall 0,72 – 0,98; $p=0,027$). In dieser Studie waren Patienten mit Herzinsuffizienz in den Stadien II-IV ausgeschlossen. Dennoch fanden sich unter Pioglitazon signifikant höhere Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz (149 von 2605 Patienten (5,7%) unter Pioglitazon, 108 von 2633 Patienten (4,1%) unter Placebo, $p=0,007$). Die durch Herzinsuffizienz bedingte Mortalität unterschied sich nicht zwischen den beiden Therapiegruppen (0,96% für Pioglitazon vs. 0,84% unter Placebo; $p=0,639$) [4]. Herzinsuffizienz war nicht im primären kombinierten Endpunkt eingeschlossen, ebenso handelt es sich nicht um einen unabhängig erhobenen Faktor, da hierfür keine Diagnosekriterien innerhalb der Studie vorgegeben wurden. Der frühzeitige Abbruch der Studie erlaubt leider keine Aussage darüber, ob sich im längeren Verlauf höhere Raten an Herzinsuffizienz entwickelt hätten [1].

Die ADOPT-Studie untersuchte den Effekt von Rosiglitazon, Metformin oder Glyburid bei Patienten mit Diabetes über einen Zeitraum von 4 Jahren. In dieser Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Herzinsuffizienz in den Therapiegruppen [5]. In der DREAM-Studie, die

Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo untersuchte, fand sich hingegen eine erhöhte Rate an Herzinsuffizienz unter Rosiglitazon (0,53% vs. 0,07%; RR 7,0; 95% Konfidenzintervall 1,59 – 30,76; $p=0,01$) [6]. Eine Interims-Analyse der RECORD-Studie fand ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz unter Rosiglitazon-Therapie (1,71% vs. 0,76%; RR 2,24; 95%-Konfidenzintervall 1,27 - 3,97) [7].

Myokardinfarkt

Große randomisierte kontrollierte Studien deuteten nicht auf einen Effekt von Glitazonen auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse hin. Allerdings war ihre Power in diesem Hinblick wahrscheinlich nicht groß genug.

Eine Metaanalyse von 42 randomisierten kontrollierten Studien, die Rosiglitazon mit Placebo-Therapie verglichen, lässt jedoch auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Myokardinfarkt unter Rosiglitazon schließen (86 Myokardinfarkte unter Rosiglitazon vs. 72 unter Placebo 95% Konfidenzintervall 1,03 - 1,98; $p=0,03$). Ebenso fand sich eine nicht signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Todesfälle. Die Metaanalyse hatte aus verschiedenen Gründen jedoch nur eine beschränkte Aussagekraft. Sie poolte Daten aus Studien mit unterschiedlichen Populationen und schloss auch Studien ein, die nur 24 Wochen dauerten [8]. Nach Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Metaanalyse wurde eine Zwischenanalyse der RECORD-Studie vorgenommen. Diese Studie untersucht den Einfluss von Rosiglitazon auf kardiovaskuläre Endpunkte, sie wird allerdings erst im Jahre 2009 abgeschlossen sein. In dieser Analyse ließ sich bislang kein signifikanter Unterschied im Endpunkt aus Krankenhauseinweisungen oder kardiovaskulären Todesfällen feststellen (HR 1,08, 95% Konfidenzintervall 0,89 - 1,31); die Power der Studie war für einen solchen Beweis allerdings auch nicht ausreichend [7], [9].

Eine weitere Metaanalyse untersuchte randomisierte kontrollierte Studien mit einer Dauer von 1- 4 Jahren mit insgesamt 14.291 Patienten. Dort zeigte sich unter Rosiglitazon im Vergleich zur Kontrolltherapie ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt ($n=94/6421$ vs. $83/7870$; RR 1,42; 95% Konfidenzintervall 1,06-1,91; $p=0,02$) und Herzinsuffizienz ($n=102/6421$ vs $62/7870$; RR 2,09; 95% Konfidenzintervall 1,52-2,88; $p<0,001$). Es ließ sich kein erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod ($n=59/6421$ vs. $72/7870$; RR 0.90; 95% Konfidenzintervall, 0,63-1,26; $p=0,53$) feststellen [10].

Eine Metaanalyse von 19 randomisierten kontrollierten Studien mit einer Dauer von 4 Monaten bis zu 3,5 Jahren schloss insgesamt 16.390 Patienten ein und fand für Pioglitazon im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion des Kombinationsendpunktes aus Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (4,4% vs. 5,7%; HR 0,82, 95% Konfidenzintervall 0,72-0,94; $p=0,005$). Der größte Vorteil für Pioglitazon zeigte sich dabei im Vergleich zu Placebo (HR 0,09, 95% CI 0,01-0,84) oder Rosiglitazon (HR 0,39, 95% Konfidenzintervall 0,08-2,00) und ließ sich aber nicht im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen (HR 1,02, 95% Konfidenzintervall 0,7-1,48) erkennen [11].

Die Gründe für die unterschiedlichen Einflüsse von Rosiglitazon und Pioglitazon auf kardiovaskuläre Endpunkte sind zur Zeit noch nicht abschließend geklärt. Die Unterschiede werden zur Zeit mit Arzneimittel im Blickpunkt – Glitazone – Risiken und Kontraindikationen

günstigeren Effekten von Pioglitazon auf Lipidparameter begründet. Beide Substanzen zeigen in in vitro-Untersuchungen etwas unterschiedliche Affinitätsprofile zu den nukleären Rezeptoren PPAR α und PPAR γ . Die Aktivierung von PPAR α ist assoziiert mit einer Erniedrigung von Triglyceriden und einer HDL-Erhöhung, während die Aktivierung von PPAR γ mit einer Reduktion von Glukose-Spiegeln und insulinsensitivierenden Effekten verbunden ist. Sowohl Pioglitazon als auch Rosiglitazon sind in gleichen Konzentrationen schwache Aktivatoren von PPAR α . PPAR γ wird jedoch durch Rosiglitazon stärker aktiviert als durch Pioglitazon. Damit scheint Rosiglitazon in vitro selektiver auf PPAR γ zu wirken, wodurch bei Pioglitazon der Effekt auf PPAR α mehr zum Tragen kommt [12].

Die Datenlage im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko von Rosiglitazon ist zwar derzeit nicht eindeutig, hat aber die Amerikanische und die Europäische Diabetesgesellschaft dazu bewegt, sich in ihrem Konsensuspapier gegen die Anwendung von Rosiglitazon bei Typ 2 Diabetes auszusprechen. Ebenso wird empfohlen, Glitazone wegen vermehrter Flüssigkeitsretention, erhöhtem Risiko für Herzinsuffizienz und der vermehrten Inzidenz für Frakturen nur sehr vorsichtig einzusetzen [13], [14].

Fazit

- Für die Arzneistoffgruppe der Glitazone gibt es noch keine harten Endpunktstudien, die eine Reduktion der Gesamtmortalität eindeutig belegen.
- Sowohl Pioglitazon als auch Rosiglitazon erhöhen das Risiko des Auftretens einer Herzinsuffizienz und sind kontraindiziert bei manifester Herzinsuffizienz.
- Für Rosiglitazon gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko, für den Arzneistoff Pioglitazon existieren derzeit keine Hinweise auf ein solches Risiko. Daher wird ein Einsatz von Rosiglitazon von der amerikanischen und der europäischen Diabetesgesellschaft derzeit nicht mehr empfohlen.

Literatur:

- [1] Khanderia U, Pop-Busui R, Eagle KA. Thiazolidinediones in type 2 diabetes: a cardiology perspective. *Ann Pharmacother.* 2008 Oct;42(10):1466-74.
- [2] Fachinformation Pioglitazon, Stand 20. August 2007.
- [3] Fachinformation Rosiglitazon, Stand März 2008.
- [4] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; 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 randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
- [5] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2427-43.
- [6] DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Sep 23;368(9541):1096-105.
- [7] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):28-38.
- [8] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
- [9] Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):67-9.
- [10] Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007 Sep 12;298(10):1189-95.
- [11] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007 Sep 12;298(10):1180-8.
- [12] Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, Odaka H, Momose Y, Sugiyama Y, Sawada H. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Nov 30;278(3):704-11.
- [13] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31(1):173-5.
- [14] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jan;32(1):193-203.