

# Behandling af patienter med type 2-diabetes mellitus med pioglitazon

## Gennemgang af et Cochrane-review

Professor Sten Madsbad

Hvidovre Hospital, Endokrinologisk Afdeling

Insulinresistens er sammen med en defekt insulinsekretion de primære patofysiologiske defekter, der medfører, at type 2-diabetes udvikles. Glitazonerne pioglitazon og rosiglitazon virker primært ved at reducere insulinresistensen i skeletmusklerne og leveren, og derved forbedres den glykæmiske kontrol [1-3].

Glitazonerne udgør en omdiskuteret gruppe af lægemidler. Det skyldes blandt andet, at glitazonernes virkningsmekanisme var uafklaret, da de blev introduceret. Endvidere havde man ikke tidligere haft en gruppe af lægemidler, der havde effekt på glukosen, lipidstofskiftet og adipokinerne ved at ændre kropssammensætningen og ekspresionen af talrige gener, specielt i fedtcellerne [1, 2] (Figur 1). Bivirkningsprofilen med en øget risiko for ødemer, hjertesvigt og vægtøgning medfører også, at mange ikke ønskede at behandle med denne gruppe af lægemidler [1, 2]. Glitazonerne reducerer fedtstoflejringen i lever- og skeletmuskulcellerne, samtidig med at de øger mængden af det perifere fedt, og derved øges insulinfølsomheden [1, 2]. En anden effekt af glitazoner er, at de øger plasamakcentrationen af adiponektin, der øger insulinfølsomheden i lever og muskler [1, 2], og som i dyreforsøg er vist at

forsinke udviklingen af arteriosklerose [1, 2]. På grund af glitazonernes effekter på det intermediære stofskifte og den aterosklerotiske proces har der været en forventning om, at de kunne stoppe progressionen af type 2-diabetes, samtidig med at de reducerede den kardiovaskulære mortalitet og morbiditet (Figur 1).

I Danmark er der registreret to glitazoner: pioglitazon og rosiglitazon, der har samme effekt på glukosestofskiftet, men virker forskellig på lipidstofskiftet. Pioglitazon synes i højere grad at reducere koncentrationen af fire fede syrer (FFA) og triglycerider i blodet [1, 2]. Stigningen i højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol synes at være den samme under behandling med pioglitazon og rosiglitazon [1, 2].

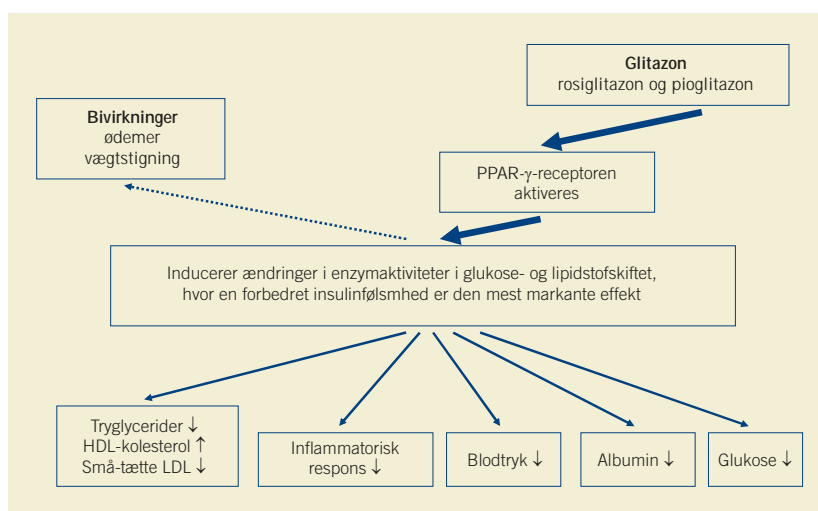
### Cochrane-metaanalysen:

#### Pioglitazone for treatment of type 2 diabetes mellitus

Spørgsmålet, der forsøges besvaret i denne metaanalyse, er: Hvad er effekten af pioglitazon på behandlingen af type 2-diabetes?

Toogtyve randomiserede studier af mindst 24 ugers varighed blev inkluderet i analysen [4]. Det længste studie, der blev inkluderet i metaanalysen, var på 34,5 måneder (PROactive-studiet), og i alt blev 6.200 patienter randomiseret til behandling med pioglitazon. Forfatterne konkluderede, at der ikke fandtes holdepunkt for, at mortalitet, morbiditet, pris for behandling og livskvalitet blev positivt forbedret ved behand-

**Figur 1.** Virkningsmekanisme og bivirkninger af glitazoner. Glitazonerne virker ved at aktivere *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- $\gamma$ -receptoren, der primært findes i muskler og fedt-væv, men endotelcellerne og makrofagerne har også PPAR- $\gamma$ -receptorer. Glitazonerne har multiple effekter, men de mest markante er reduktion af insulinresistensen og ændringer i lipidstofskiftet. Ved at ændre det inflammatoriske respons, der er abnormt hos overvægtige type 2-diabetespatienter (tumornekrosefaktor  $\alpha$ , interleukin-6  $\downarrow$  og adiponektin  $\uparrow$ ) fra fedtceller og makrofager, reduceres også insulinresistensen og den arteriosklerotiske proces. Glitazonerne ændrer også lipoproteinerne med et fald i triglycerider, en stigning i højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol samt enten en ændret eller en let øget koncentration af lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol. Antallet af »små, tætte« LDL-partikler reduceres under behandling med glitazon. Glitazonerne reducerer også blodtrykket og albuminurien samt beskytter den insulinproducerende  $\beta$ -celle mod ødelæggelse. Undersøgelser med mennesker har også vist, at glitazoner sammenlignet med sulfonylurininstof bedrer endotel-funktionen og reducerer karotisintimatykkelsen.



ling med pioglitazon. Effekten på glykeret hæmoglobin HbA<sub>1c</sub> fandtes ikke at være forskellig fra den, der ses under behandling med andre perorale antidiabetika. Bivirkningerne var vægtstigning og væskeretention. Pioglitazons plads i behandlingen af type 2-diabetes er derfor fortsat til debat.

### Diskussion af Cochrane-metaanalysen

Problemet med metaanalysen er, at i kun et af studierne var mortalitet et forud defineret endepunkt, nemlig i PROactive studiet, der tidligere er omtalt og diskuteret i Ugeskrift for Læger [3, 5]. I PROactive studiet fandtes der kun signifikant effekt af behandling med pioglitazon på det sekundære effektmål (mortalitet, akut myokardieinfarkt og apopleksia cerebri), der efter tre år blev reduceret med 16% i forhold til placebo-gruppen. Det primære effektmål, som var sammensat af flere kardiovaskulære endepunkter og terapeutiske indgreb, såsom revaskulationer i hjerte og underekstremiteter samt amputationer, var ikke signifikant reduceret i gruppen, der blev behandlet med pioglitazon ( $p = 0,1$ ).

Der var ingen resultater i relation til livskvalitet og pris for behandlingen i nogle af studierne.

Konklusionen, at effekten på HbA<sub>1c</sub> af pioglitazon var sammenlignelig med den, der ses under behandling med metformin og sulfonfylurinstof, er kun delvis korrekt. I de to længste studier af to års varighed udviste gruppen, der blev behandlet med pioglitazon, signifikant bedre kontrol efter to år end gruppen behandlet med et sulfonfylurinstof [6, 7]. Det længste studie, PROactive, var ikke designet med henblik på at undersøge effekten af pioglitazon på glykæmisk kontrol [3, 5]. Der fandtes en forskel på 0,6 procentpoint mellem placebo- og pioglitazongruppen. Imidlertid blev der i førstnævnte gruppe sat dobbelt så mange i behandling med insulin som i pioglitazongruppen.

Hvordan forklares så ovennævnte konklusion om pioglitazons effekt på glykæmisk kontrol? En analyse af de to længste studier viser, at sammenlignet med sulfonfylurinstof var gruppen, der blev behandlet med pioglitazon, dårligere reguleret i de første 1-3 måneder, og efter et år udviste de to grupper samme grad af glykæmisk kontrol. Efter to år var de patienter, der blev behandlet med pioglitazon, i bedre glykæmisk kontrol end de patienter, der blev behandlet med sulfonfylurinstof, hvilket tyder på, at pioglitazon ikke kun forbedrer insulinfølsomheden, men også beskytter den insulinproducerende betacelle mod ødelæggelse og derved forsinker progressionen af type 2-diabetes. Forskellige perorale antidiabetikas effekt på den glykæmiske kontrol er således relateret til varigheden af studierne, hvilket også underbygges af resultaterne fra A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)-studiet, der diskuteres nedenfor.

Der findes to store klinisk randomiserede studier, hvori man har benyttet rosiglitazon: The Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication Study (DREAM)- og ADOPT-studiet [8, 9]. I DREAM-studiet blev

### Faktaboks

Efter at denne artikel er antaget til publikation, er det blevet oplyst fra GlaxoSmithKline, at i ADOPT-studiet, der forløb over fem år, var forekomsten af perifere frakturer øget hos kvinder i gruppen, der blev behandlet med rosiglitazon, sammenlignet med i grupperne, der blev behandlet med metformin eller sulfonfylurinstof. Således fandtes 60 frakturer hos 645 kvinder, der var blevet behandlet med rosiglitazon, 30 frakturer hos 590 kvinder, der var blevet behandlet med metformin, og 21 frakturer hos 605 kvinder, der var blevet behandlet med sulfonfylurinstof. Firmaet oplyser endvidere, at i et andet randomiseret studie er der fundet lignende resultater. I PROactive studiet, der forløb over 3,5 år, fik 5,1% pioglitazonbehandlede kvindelige patienter mod 2,5% placebobehandlede kvinder perifere frakturer. I ingen af studierne er der fundet en øget forekomst af frakturer hos mænd, der er blevet behandlet med et glitazon.

5.269 voksne med enten nedsat glukosetolerans eller *impaired fasting glucose* (fasteplasmaglukose på 6,1-7,0 mmol/l) randomiseret til behandling med 8 mg rosiglitazon eller placebo og fulgt i gennemsnit i tre år [8]. I placebo-gruppen fik 26,0% manifest diabetes mod 11,6% i rosiglitazongruppen (relativ risikoreduktion: 60%). Bivirkningerne i rosiglitazongruppen var de velbeskrevne under behandling med et glitazon: en øget forekomst af hjertesvigt eller perifere ødemer og vægtstigning. Der fandtes en tendens til flere kardiovaskulære hændelser under behandling med rosiglitazon end med placebobehandling (75 versus 55,  $p = 0,08$ ), akut koronarokklusion (15 versus 9), apopleksia cerebri (7 versus 5) og mortalitet (12 versus 10) [8]. I gruppen af patienter med prædiabetes beskytter rosiglitazon således ikke mod hjerte-kar-sygdom.

I ADOPT-studiet blev 4.360 nydiagnosticerede type 2-diabetes-patienter randomiseret til behandling med hhv. metformin, sulfonfylurinstof og rosiglitazon [9]. Risikoen for behandlingssvigt under behandling med rosiglitazon, bl.a. defineret som fasteplasmaglukose  $> 10$  mmol/l, blev reduceret med 32% i forhold til hos gruppen, der blev behandlet med metformin, og 63% i forhold til hos sulfonfylurinstofgruppen efter fire år. Igen fandtes den tidsafhængige effekt af behandlingen med et sulfonfylurinstof og et glitazon på den glykæmiske kontrol. Blandt bivirkningerne var rosiglitazon hyppigere associeret med vægtøgning og perifere ødemer. Til gengæld gav rosiglitazon færre gastrointestinale bivirkninger end metformin og færre tilfælde af hypoglykæmi end sulfonfylurinstof. Der blev rapporteret om kardiovaskulære hændelser hos 62 patienter i rosiglitazongruppen, hos 58 patienter i metformingruppen og hos 41 patienter i gruppen, der blev behandlet med sulfonfylurinstof. Hjertesvigt blev registreret hos 22 patienter i rosiglitazongruppen, 19 patienter i metformingruppen og hos ni

## Abstract

**Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus**

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New)*

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD006060.pub2

This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 24 August 2006

This record should be cited as: Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006060. DOI: 10.1002/14651858.CD006060.pub2.*

**Background**

Diabetes has long been recognised as a strong, independent risk factor for cardiovascular disease, a problem which accounts for approximately 70% of all mortality in people with diabetes. Prospective studies show that compared to their non-diabetic counterparts, the relative risk of cardiovascular mortality for men with diabetes is two to three and for women with diabetes is three to four. The two biggest trials in type 2 diabetes, the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) and the University Group Diabetes Program (UGDP) study did not reveal a reduction of cardiovascular endpoints through improved metabolic control. Theoretical benefits of the newer peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) activators like pioglitazone on endothelial function and cardiovascular risk factors might result in fewer macrovascular disease events in people with type 2 diabetes mellitus.

**Objectives**

To assess the effects of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes.

**Search strategy**

Studies were obtained from computerised searches of MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Library. The last search was conducted in August 2006.

**Selection criteria**

Studies were included if they were randomised controlled trials in adult people with type 2 diabetes mellitus and had a trial duration of at least 24 weeks.

**Data collection and analysis**

Two authors independently assessed trial quality and extracted data. Pooling of studies by means of random-effects meta-analysis could be performed for adverse events only.

**Main results**

Twenty-two trials which randomised approximately 6200 people to pioglitazone treatment were identified. Longest duration of therapy was 34.5 months. Published studies of at least 24 weeks pioglitazone treatment in people with type 2 diabetes mellitus did not provide convincing evidence that patient-oriented outcomes like mortality, morbidity, adverse effects, costs and health-related quality of life are positively influenced by this compound. Metabolic control measured by glycosylated haemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) as a surrogate endpoint did not demonstrate clinically relevant differences to other oral antidiabetic drugs. Occurrence of oedema was significantly raised. The results of the single trial with relevant clinical endpoints (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events – PROactive study) have to be regarded as hypothesis-generating and need confirmation.

**Authors' conclusions**

Until new evidence becomes available, the benefit-risk ratio of pioglitazone remains unclear. Different therapeutic indications for pioglitazone of the two big U.S. and European drug agencies should be clarified to reduce uncertainties amongst patients and physicians.

patienter, der blev behandlet med sulfonylurinstof. Det kan være vanskeligt at afgøre, om perifere ødemer hos en patient behandlet med rosiglitazon skyldes en bivirkning eller hjertesvigt. Efter vurdering af en kardiolog blev antallet af hjertesvigt reduceret til ni i rosiglitazongruppen og til henholdsvis otte og fire hos patienterne i metformin- og sulfonylurinstofgruppen. Antallet af patienter, der døde af akut myokardieinfarkt, var to, to og tre i de tre behandlingsgrupper. Disse observationer er overraskende, da der ud fra tidligere studier var forventet færre kardiovaskulære hændelser i gruppen, der

blev behandlet med metformin, end i gruppen, der blev behandlet med sulfonylurinstof [10].

**Konklusioner i den aktuelle metaanalyse**

Metaanalyser gør livet lettere, men resultaterne skal tages med forbehold. Ingen af de inkluderede undersøgelser havde en varighed eller et antal personer inkluderet, der var tilstrækkeligt til at undersøge en eventuel effekt på risikoen for hjertekar-sygdom eller den glykæmiske kontrol, da kun to af studierne havde en varighed på to år. Bortset fra PROactive-studiet

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

indgik kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ikke som et defineret endepunkt. En rationel stillingtagen til behandlingen af den individuelle patient kræver fortsat en omhyggelig og tidskrævende gennemgang af de enkelte studier for heterogenitet og behandlingseffekt, for at en korrekt konklusion kan drages. Derfor er store randomiserede studier nødvendige for at afgøre pioglitazons (og rosiglitazons) plads i behandlingen af type 2-diabetes, og det gælder specielt effekten på hjerte-kar-sygdom. I fremtiden vil følgende studier: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD)-, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-, Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone On Atherosclerosis in diabetes with Cardiovascular History (APPROACH)-, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI-2D)-, Carotid Intima-Media THICKness in Atherosclerosis Using PioGlitzOne (CHICAGO)-, Pioglitazone Effect On Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation (PERISCOPE), Veterans Affairs Diabetes Trials (VADT)- og Pioglitazone Protects DM patients Against Re-infarction (PPAR)-studierne bidrage til at give svaret på glitazonernes effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet ved type 2-diabetes.

## Perspektivering i forhold til Danmark

Den aktuelle metaanalyse bidrager ikke med ny original information og giver ikke anledning til ændring i behandlingsstrategien ved type 2-diabetes. Førstevalgspræparatet er fortsat metformin til den overvægtige type 2-diabetes-patient, og behandlingen kan påbegyndes samtidig med livsstilsintervention på diagnosetidspunktet [10]. Metformin er vægtneutralt, billigt, sikkert og vides hos risikopatienter at reducere forekomsten af hjertesygdom mere end behandling med sulfonylurinstof og insulin [10]. Ved behandlingssvigt er der mulighed for at kombinere metformin med et glitazon, et sulfonylurinstof eller insulin for at opnå det terapeutiske mål [10]. Det er vigtigt at inducere kombinationsbehandling straks, når HbA<sub>1c</sub> er steget til > 6,5%, således at god glykæmisk kontrol opretholdes.

Korrespondance: *Sten Madsbad*, Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: [sten.madsbad@hvh.regionh.dk](mailto:sten.madsbad@hvh.regionh.dk)

Antaget: 25. marts 2007

Interessekonflikter: *Sten Madsbad* har deltaget i *advisory boards* og holdt foredrag for Eli Lilly og GlaxoSmithKline, der markedsfører pioglitazon og rosiglitazon i Danmark.

## Litteratur

1. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
2. Schmitz O, Borck B, Madsbad S et al. Glitazoner – en ny klasse lægemidler til behandling af type 2 diabetes. *Ugeskr Læger* 2001;163:6106-11.
3. Schmitz O, Brock B, Rungby J et al. Glitazoners plads i diabetesbehandlingen efter PROactive-studiet. *Ugeskr Læger* 2006;168:1750-2.
4. Richter B, Bandeira-Echter E, Berghoff K et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2006: Issue 4, Art. No. CD006060.DOI:10.1002/14651858.CD006060.pub2.
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study

(PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

6. Tan MH, Baksi A, Krakulec B et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:544-50.
7. Charbonnel BH, Matthews DR, Scherthauer G et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabetic Medicine* 2005;22:399-405.
8. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication). Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.

## Lægemedelstyrelsen

## Tilskud til lægemidler

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 5. november 2007 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(C-08-CA-01) Amlodipin »Krka« tabletter\*,  
KRKA Sverige AB  
(N-02-AE-01) Buprenorfin »Nycomed« resoribletter\*,  
Nycomed Danmark ApS  
(C-09-DA-01) Cosaar Plus tabletter\*,  
Paranova Danmark A/S  
(A-02-BC-05) Inexium tabletter\*, Abacus Medicine ApS  
(A-02-BC-05) Nexium Mups tabletter\*,  
Paranova Danmark A/S  
(G-03-GA) Pergoveris injektionsvæske, Serono Nordic AB  
(C-10-AA-01) Simvastatin »Sandoz« tabletter\*,  
Sandoz A/S  
(A-10-BG-03) Actos tabletter\*, Paranova Danmark A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 5. november 2007.

\* ) Omfattet af tilskudsprssystemet.