

# Glitazoners plads i diabetesbehandlingen: efter PROactive-studiet

Ole E. Schmitz, Birgitte Brock, Jørgen Rungby & Sten Madsbad

Århus Universitetshospital, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M og C og Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitet, Farmakologisk Institut, og H:S Hvidovre Hospital, Klinik for Endokrinologi

I United Kingdom Prospective Diabetets Study (UKPDS) blev der hos nykonstaterede type 2-diabetikere påvist, at der efter i gennemsnit ti års observationstid med en reduceret glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) på 0,9% ikke fandtes en signifikant nedsat frekvens af makrovaskulære tilfælde i den behandlede gruppe (insulin, sulfonylurinstoffer og metformin) [1]. I en post hoc-analyse blev det påvist, at der hos gruppen af overvægtige i metforminbehandling fandtes en reduktion i kardiovaskulær sygdom. Disse data fremstår dog skuffende, hvad angår makrovaskulære endepunkter og glykæmisænkende behandling. UKPDS-data bekræftede, at der er behov for nye antidiabetika til behandling af type 2-diabetes med henblik på at bedre den metaboliske kontrol og at mindske de makrovaskulære sendiabetiske komplikationer.

Thiazolidinedionerne (TZD eller »glitazoner«) blev introduceret i Europa i 2000 i form af pioglitazon og rosiglitazon. Disse er begge peroxisom proliferatoraktiveret receptor (PPAR) $\gamma$ -agonister og øger følsomheden for insulin i fedt, muskler og lever, samtidig med at de reducerer triglycerider og antallet af småtætte 1 lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterolpartikler og hæver højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol i blodet Vi har tidligere i Ugeskrift for Læger [2] beskrevet de nærmere detaljer vedrørende struktur, virkning og mulige bivirkninger. I det følgende fokuseres der primært på det store prospektive studium The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) [3], mens andre store kliniske TZD-studier, som er undervejs, kort nævnes. For et resume af mere mekanistiske og eksplorative studier omkring PPAR $\gamma$ -agonister henvises der til en nyligt publiceret oversigt [4].

## PROactive

### Design

I alt 5.328 type 2-diabetes-patienter fra 19 europæiske lande blev inkluderet. Ca. 30% var i insulinbehandling. Et væsentligt inklusionskriterium var, at alle skulle have en anamnese med storkarsygdom, defineret som myokardieinfarkt, koronar vaskulær revaskularisering, apopleksi, akut koronarsyndrom, andre beviser på koronar karsygdom eller perifer arteriosklerose.

Det eksperimentelle design er beskrevet i detaljer i [3]. Studiet var dobbeltblindet og placebokontrolleret, og patienterne blev randomiseret til *add on* af enten placebo eller pioglitazon op til 45 mg dagligt. Man stilede mod HbA<sub>1c</sub> <6,5% og anden glykæmisænkende behandling såvel som anden farmakologisk behandling skulle optimeres.

### Endepunkter

Det primære endepunkt var sammensat af død uanset årsag, ikkefatalt myokardieinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, endovaskulær eller kirurgisk intervention i koronarkar eller i underekstremiternes kar og amputation. Det væsentligste sekundære endepunkt, der ikke eksplicit fremgår af metodeartiklen [3], var sammensat af død uanset årsag, ikkefatalt myokardieinfarkt og apopleksi. Dette sekundære endepunkt var naturligvis defineret før afblænding af data.

### Væsentligste resultater

Den statistiske styrkeberegning beroede på, at mindst 760 patienter skulle udvise et endepunkt eller flere, og at den sidst rekrutterede patient skulle observeres i minimum 30 måneder. Den gennemsnitlige observationstid var 34,5 måneder. Patienter i pioglitazon- og placebo-grupperne var sammenlignelige ved inklusionstidspunktet, specielt kan nævnes median HbA<sub>1c</sub> (7,8% versus 7,9%) og LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerid, henholdsvis 2,9, 1,1 og 1,8 mmol/l. Ligeledes var patientkarakteristika ens i de to grupper, eksempelvis var den gennemsnitlige alder 62 år, blodtryk 144/83 mmHg og 143/83 mmHg.

Efter knap tre år var der ingen forskel i det primære endepunkt ( $p=0,095$ ). Hvad angår det vigtigste sekundære endepunkt var antallet af episoder lavere under pioglitazonbehandling end under placebobehandling (301 versus 358 episoder,  $p=0,027$ ). HbA<sub>1c</sub> (-0,8 versus -0,3%), triglycerid (-11,8 versus +1,8%) og LDL/HDL-kolesteroloratioen (-9,5 versus -4,2%) bedredes under pioglitazonbehandling i forhold til under placebobehandling. Systolisk blodtryk var lavere i pioglitazongruppen (3 mmHg). For 10% flere var insulinbehandling nødvendig under placebobehandling (i alt 36% versus 46% af patienterne) for at opnå behandlingsmålet.

Der blev rapporteret om flere hjerteinsufficiensepisoder i pioglitazongruppen end i placebo-gruppen (11% versus 8%), men antallet af fatale episoder var ens i de to grupper (1%). Ødemer blev oftere rapporteret i pioglitazongruppen end i placebo-gruppen (22% versus 13%). Der var 3,7 kg vægtøgning i pioglitazongruppen. Der var ingen tegn på levertoksicitet eller øget risiko for neoplasmer under pioglitazonbehandling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

For detaljerede oplysninger henvises læseren til [5] ligesom en Power Point-serie om studiet kan findes på [www.proactive-results.com](http://www.proactive-results.com)

### Kommentarer til PROactive

Der har været debat om forskellen mellem den 10% (og ikke statistisk signifikante) reduktion i det primære endepunkt sammenholdt med den 16% store reduktion, der observeredes i det væsentligste sekundære endepunkt. Alle de makrovaskulære begivenheder var i favør for den pioglitazonbehandlede gruppe med undtagelse af to, nemlig koronar revaskularisering, der var identisk, samt underekstremitetsrevaskularisering, der forekom betydelig hyppigere i den pioglitazonbehandlede gruppe (71 versus 57 tilfælde). Årsagen hertil er uafklaret. En 16% relativ risikoreduktion i de mere robuste endepunkter betyder, at antallet af patienter, der skulle behandles i knap tre år for at undgå en episode, var 48.

I PROactive-studiet kunne man meget vel have nået større forskelle, såfremt studiet havde forløbet over længere tid. Man må dog på den anden side medgive, at den lipidsænkende behandling ikke var optimal efter 2006-standard (53% var i lipidsænkende behandling ved inklusionen, LDL-kolesterol spændte imellem 2,3 mmol/l og 3,5 mmol/l). Ligeledes kunne den antihypertensive behandling også optimeres hos patienter i begge grupper.

Det kan diskuteres, om den mindskede frekvens hvad angår død, myokardieinfarkt og apopleksi hos de pioglitazonbehandlede patienter skyldes en kombination af den marginale reduktion i systolisk blodtryk, den gunstigere lipidstatus og den observerede reduktion i glykæminiveaue. Man kan dog næppe afvise, at glitazonernes gunstige effekt på LDL-partikelstørrelsen, endotelfunktionen og insulinfølsomheden har medvirket.

Angående bivirkningsprofilen er det vigtigt at understrege, at der i dette store prospektive studium ikke fandtes tegn på levertoksicitet. Derimod rapporteredes om en 1,6% stigning i hjerteinsufficiens førende til hospitalsindlæggelse, men antallet af fatale episoder grundet hjertesvigt var ikke højere i pioglitazongruppen. Det er antydnet, at diagnosen hjerteinsufficiens i mange tilfælde ikke har været korrekt. Man kan beklage, at PROactive foruden at være et klinisk studium, ikke også var designet som et mekanistisk studium. Dog vil kommende subgruppeanalyser af dette store materiale utvivlsomt afdække yderligere kliniske aspekter såsom indflydelsen af pioglitazon plus insulinbehandling på frekvensen af hjerteinsufficiens, perifer ødemtendens og vægtstigning (denne kombination er ikke anbefalet i Europa).

### Igangværende prospektive studier med glitazoner

Der er for tiden tre store, igangværende multicenterstudier, nemlig Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) [6], A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) [7] og Rosiglitazone Evaluated for

Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD) [8].

DREAM: Formålet er at undersøge, om man med behandling med rosiglitazon eller angiotensinkonverterende enzymhæmmeren ramipril kan forebygge eller reducere antallet af nyopståede diabetestilfælde hos personer med let forhøjet fasteplasmaglukose eller nedsat glukosetolerans vurderet efter en oral glukosebelastning. Resultaterne vil blive offentliggjort i september 2006.

ADOPT: Det primære formål er hos *drug naive* type 2-diabetes-patienter at bestemme tidspunktet for monoterapisvigt med enten rosiglitazon, metformin eller glyburid (glibenklamid) efter randomisering. Der er planlagt en fireårsbehandlingsperiode. Cirka 3.600 patienter er inkluderet.

RECORD: Det primære formål er hos type 2-diabetes-patienter at vise non-inferioritet af rosiglitazon i forhold til anden glykæmisænkende behandling, hvad angår kardiovaskulære endepunkter. Cirka 4.500 patienter er randomiseret, hvoraf halvdelen var i behandling med sulfonylurinstoffer og halvdelen med metformin. Efterfølgende adderes rosiglitazon, metformin eller sulfonylurinstof, og der er således fire arme i dette åbne studium. Konceptet er *treat to target*, så yderligere et oral antidiabetikum kan blive adderet til de to rosiglitazon-grupper, mens insulin og rosiglitazon ikke kombineres i dette studium. Modsat i PROactive-studiet kræves der ikke en kardiovaskulær episode før inklusion. Sekundære endepunkter består af kardiovaskulære episoder, mikrovaskulære komplikationer og biokemiske variable. Studiet blev påbegyndt i april 2001, data vil formentlig foreligge i 2008.

### Kliniske implikationer ved behandling med glitazoner, specielt med basis i PROactive-studiet

Det er en vigtig observation, at kortere end tre års behandling med pioglitazon signifikant kan reducere risikoen for enten død, ikkefatalt myokardieinfarkt eller apopleksi hos en svært belastet gruppe type 2-diabetes-patienter med arteriosklerotisk sygdom, og hos hvem en betydelig antihyperglykæmisk, antihypertensiv, lipidsænkende og koagulationshæmmende medicinering har været givet forud for studiet. Man kan naturligvis anfægte, at aggressiviteten af den antihypertensive og den lipidsænkende behandling af patienterne lader noget tilbage at ønske i PROactive-studiet sammenlignet med den finale terapi i den intensivt behandlede gruppe i eksempelvis Steno 2-studiet [9]. Det er dog vanskeligt at sammenligne de to studier på grund af forskelle i varighed, populationsstørrelse og -sammensætning, medicinering ved start og andre designmæssige forhold i øvrigt.

På bivirkningssiden må især nævnes tendens til ødemer og 1,6% højere risiko for hospitaliseret hjerteinsufficiens. Det bør afklares, hvordan diagnosen er stillet, og om sammenfaldet med insulinbehandling var højt, men samtidigt ihukommes at mortaliteten på grund af hjerteinsufficiens ikke var større end i pioglitazongruppen. Klart må patienterne ikke have en anam-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

nese med hjerteinsufficiens eller være i insulinterapi, og ved ødemer bør behandlingen seponeres.

Mange spørgsmål melder sig dog fortsat, eksempelvis: Er observationen en klasseeffekt for alle glitazoner? Formentlig. Strukturelt er en thiazolidin-2-4-dion-struktur fælles for rosiglitazon og pioglitazon, mens der er forskelle i sidekædens kemiske struktur. Om end der synes at være mindre variationer, hvad angår effekten på lipidprofilen, synes klasseeffekten at være underbygget af en bred vifte effekter af eksempelvis reduktion af kardiovaskulære variable såsom insulinresistens, antiinflammatoriske og endotel-dysfunktionsmarkører, etc. Kan data overføres til type 2-diabetes-patienter, der ikke har haft en makrovaskulær episode? Formentlig, eftersom der hos alle patienterne på sigt udvikler arteriosklerotisk sygdom, men vi ved det basalt set ikke. Resultaterne af RECORD-studiet vil forhåbentlig give svaret. Kan pioglitazon også reducere de kardiovaskulære episoder, når blodtryk og lipider er behandlet optimalt?

### Sammenfattende konklusion

Glitazoner (under alle omstændigheder pioglitazon) synes at kunne reducere risikoen for alvorlige makrovaskulære episoder hos karsyge type 2-diabetes-patienter. Væskeretention/ødemtendens, som kan føre til inkomensation, er en potentiel alvorlig bivirkning. I den daglige klinik kan hjerteinsufficiens formentlig imødegås ved at seponere glitazoner, så snart ødemer observeres under denne behandling og i øvrigt ved at følge indikationerne for brug af glitazoner. Der er ingen tvivl om, at glitazoner vil kunne udskyde tidspunktet, hvor type 2-diabetikeren har behov for insulin. Det vil være fristende i større udstrækning at supplere insulinresistente type 2-diabetes-patienter med en makrovaskulær anamnese og behandlingssvigt med metformin som monoterapi med glitazoner, naturligvis givet at der ikke foreligger kontraindikationer.

Det er vist, at glitazoner er effektive stoffer til reduktion af glykæminiveauet ved type 2-diabetes. Det er indtil videre ikke klart vist, at glitazonerne også reducerer antallet af makrovaskulære tilfælde, når den øvrige supplerende diabetes/metaboliske behandling (antihypertensiva, lipidsænkende droger og acetylsalicylsyre) er optimeret. Formentlig kommer der yderligere afklaring ved subgruppeanalyser fra PROactive- samt ADOPT- og Record-studiet. Nye studier er dog essentielle, før glitazonernes endelige placering i klinikken er afdækket.

I skrivende stund er der publiceret en kommentar i *Diabetes Care* [10], hvortil læsere med yderligere interesse for området henvises.

Interessekonflikter: *Ole E. Schmitz* (OES) og *Sten Madsbad* har inden for de seneste fem år holdt foredrag for og deltaget i rådgivningsgrupper for GSK og Takeda/Eli Lilly. *Jørgen Rungby* har holdt foredrag for GSK. OES er medlem af styrekomiteen for PROactive (Takeda/Eli Lilly) og er i Danmark principal investigator for PROactive- og Record-studiet (GSK).

### Litteratur

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. Schmitz OE, Brock B, Madsbad S et al. Thiazolidinedioner – en ny klasse af orale antidiabetika. *Ugeskr Læger* 2001;163:6106-11.
3. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.
4. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ 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 controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
6. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R et al. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004;47:1519-27.
7. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1737-43.
8. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005;48:1726-35.
9. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
10. Rizza R, Henry R, Kahn R. Commentary on the results and clinical implications of the PROactive study. *Diabetes Care* 2005;28:2965-7.

Korrespondance: *Ole E. Schmitz*, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: ole.schmitz@ki.au.dk