

Pioglitazon: cardiovasculair risico vergeleken met rosiglitazon en andere orale antidiabetica

Klinische vraag

Wat is het effect van pioglitazon in vergelijking met placebo of met andere orale antidiabetica op het cardiovasculaire risico bij patiënten met type 2-diabetes?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

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;298:1180-8.

Achtergrond

Recent werd de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon¹ en bij uitbreiding ook deze van pioglitazon in twijfel getrokken. Een studie met pioglitazon² bij patiënten met type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico toonde geen significant effect aan van pioglitazon voor het vooropgestelde primaire eindpunt (totale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit), maar stelde wel een toegenomen incidentie van hartinsufficiëntie vast³. Een analyse van het geheel van alle actuele gegevens over pioglitazon is evenwel nog niet uitgevoerd, evenmin als een vergelijking met rosiglitazon.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- individuele patiëntgegevens verkregen uit afgewerkte studies door de firma Takeda die het geneesmiddel produceert.

Geselecteerde studies

- dubbelblinde RCT's die pioglitazon vergelijken met placebo of een ander actief product, meestal op vlak van werkzaamheid
- 19 RCT's werden geïncludeerd in de meta-analyse
- exclusie: twee niet-afgewerkte studies (niet beëindigd of niet vertaald), 20 studies (3 014 patiënten; niet door de producent uitgevoerd) werden uitgesloten omwille van het niet beschikbaar zijn van de volledige gegevens en omwille van het niet vermelden van het interval in optreden van events (weinig talrijk volgens de firma)
- gemiddelde studieduur: minder dan 24 maanden voor de meeste studies (60%).

Bestudeerde populatie

- 16 390 patiënten
- in het algemeen volwassen type 2-diabetici met onvolgende glykemiecontrole, met uitsluiting van patiënten met "een te hoog risico"

- duur medicatie-inname: 26% minder dan zes maanden, 18% van zes tot twaalf maanden, 16% van 12 tot 24 maanden, 40% méér dan 24 maanden (range: vier maanden tot 3,5 jaar)
- vergelijkingsproduct: placebo (N= drie; n=865), sulfonylurea (N= zes; n=5 125), metformine (N= één; n=1 164), rosiglitazon (N= één; n=735); gecombineerde behandeling in acht studies (n=8 501).

Uitkomstmeting

- **samengestelde primaire uitkomstmaat:** globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaten: ernstige hartinsufficiëntie enerzijds; sterfte + ernstige hartinsufficiëntie anderzijds.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: pioglitazongroep 4,4% versus vergelijkingsgroep 5,7%; **HR 0,82 (95% BI 0,72 tot 0,94; p = 0,005)**; het risicoverschil wordt duidelijk na ongeveer één jaar
- ernstige hartinsufficiëntie: pioglitazongroep 2,3% versus vergelijkingsgroep (met rosiglitazon) 1,8%; HR 1,41 (95% BI 1,14 tot 1,76; p = 0,002)
- geen statistisch significant verschil voor de samengestelde uitkomstmaat overlijden + hartinsufficiëntie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in een grote populatie van diabetici een behandeling met pioglitazon geassocieerd is met een significant lager risico van overlijden, myocardinfarct en CVA. Hartinsufficiëntie is toegenomen met pioglitazon, evenwel zonder toename van mortaliteit.

Financiering: firma TAKEDA die de gegevens heeft verzameld.

Belangenvermenging: de auteurs verklaren onderzoeksfondsen te hebben ontvangen van verschillende firma's en 'consultant' te zijn geweest voor enkele firma's.

1. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. *Minerva* 2007;6(8):126-7.
2. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al.; 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;366:1279-89.
3. Van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
4. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

5. Glitazones: risques cardiaques et hépatiques (suite). *Rev Prescr* 2003;23:508.
6. Glitazones et oedèmes maculaires. *Rev Prescr* 2006;26:343.
7. Glitazones: fractures. *Rev Prescr* 2007;27:509.
8. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
9. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Oct 9; [Epub ahead of print].

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse beperkt zich tot studies die door de firma van pioglitazon werden uitgevoerd en includeert opzettelijk geen andere studies. Deze keuze wordt gemotiveerd door de onvolledigheid van gegevens in andere studies. **Publicatiebias** is dus aanwezig. Deze studies zijn ook van té korte duur om een uitkomstmaat als overlijden te evalueren. We moeten opmerken dat in het initiële protocol van de studies cardiovasculaire gebeurtenissen geen uitkomstmaten waren, met uitzondering van twee studies waaronder de PROactive-studie. Ook hartinsufficiëntie werd geregistreerd in twee andere studies. In de resterende studies zijn de gegevens afkomstig van meldingen over veiligheid, zonder **centrale registratie** van deze gebeurtenissen. Het grootste deel van de cardiovasculaire gebeurtenissen in deze meta-analyse deed zich voor in de PROactive-studie. Het is dus verre van zeker dat de resultaten een trouwe weergave zijn van alle studies samen. De auteurs voeren een I^2 test uit van de onderzochte uitkomstmaten maar kunnen geen heterogeniteit aantonen. De follow-up van de verschillende studies is kleiner dan deze met rosiglitazon. Er is slechts één vergelijkende studie met metformine waarvan het cardiovasculaire voordeel gekend is, en één met rosiglitazon waarvan het toegenomen cardiovasculaire risico eveneens werd aangetoond. De diversiteit in vergelijkingsproducten (placebo in drie studies) maakt een directe vergelijking met alle producten noodzakelijk.

Interpretatie van de resultaten

De belangrijke demografische kenmerken die toelaten om verschillende cardiovasculaire gebeurtenissen te voorspellen, worden in het merendeel van de studies niet vermeld. Dit maakt extrapolatie van de resultaten nauwelijks mogelijk. Het is allerminst zeker dat in deze meta-analyse de gunstige resultaten voor de primaire uitkomst een trouwe weergave zijn van de som van alle uitgevoerde studies (zie *vorige paragraaf*). Het is nog minder zeker dat deze gunstige resultaten overeenkomen met de dagelijkse praktijk met minder geselecteerde patiënten en dus met een potentieel hoger risico. In de PROactive-studie (geïncludeerd in deze meta-analyse) ging het om risicopatiënten: 5 238 deelnemers met een macrovasculaire ziekte (48% met ischemische coronaire pathologie, 47% met myocardinfarct in de voorgeschiedenis, 19% met CVA, 31% met PTCA of coronaire overbrugging en 49% met minstens twee macrovasculaire criteria gedefinieerd voor inclusie). Deze studie toont geen voordeel voor de zeer brede, samengestelde primaire uitkomstmaat (HR 0,90; 95% BI 0,80 tot 1,02;

$p = 0,095$)³. De patiënten in de PROactive-studie zijn gemiddeld ouder (62 jaar) dan in de andere studies met pioglitazon (57 jaar) en hebben dus een hoger risico. Ondanks de initieel hoge verwachtingen werd een cardiovasculair voordeel niet aangetoond. Is dit geneesmiddel dan effectiever dan de andere orale antidiabetica? In een recente Cochrane review⁴ besluiten de auteurs dat er geen relevant klinisch verschil is in termen van betere HbA_{1c}-waarden (intermediaire uitkomstmaat) en dat er geen bewezen voordeel is op het gebied van uitkomstmaten in verband met de klinische toestand van de patiënt (morbimortaliteit, ongewenste effecten, levenskwaliteit) of op gebied van kosten.

Andere ongewenste effecten

Het risico van verslechteren van een hartinsufficiëntie tijdens een behandeling met pioglitazon of een ander thiazolidinedione is bekend. Een hepatisch risico werd eveneens signaleerd⁵. Andere risico's werden meer recent gerapporteerd: maculair oedeem⁶ en fractures^{4,7} bij de vrouw. Metformine is het enige antidiabeticum dat niet geassocieerd wordt met een schadelijk effect bij diabetici met hartinsufficiëntie.

Andere gegevens bruikbaar voor de praktijk?

Daar een toegenomen cardiovasculair risico (myocardinfarct, overlijden) zoals voor rosiglitazon, momenteel niet is aangetoond voor pioglitazon, zou het voordeel voor de samengestelde uitkomstmaat in deze meta-analyse bevestigd moeten worden in prospectieve studies die deze events als uitkomstmaat nemen. Een meta-analyse die de werkzaamheid en de veiligheid van alle orale antidiabetica onderzocht⁸, besluit dat de oude orale antidiabetica (tweede generatie sulfonylurea, metformine) in vergelijking met de nieuwe duurder (thiazolidinedionen, alfa-glucosidase-inhibitoren, gliniden) een gelijkaardig of een groter effect hebben op glykemiecontrole, lipiden en andere intermediaire uitkomstmaten. Uit een andere recente meta-analyse⁹ blijkt ook dat voor alle studies met orale antidiabetica, toegevoegd aan metformine, de vermindering van HbA_{1c} groter is met hypoglykemiërende sulfamides dan met thiazolidinediones. In de schaarse directe vergelijkingen zijn hypoglykemiërende sulfamiden werkzamer dan thiazolidinedionen. In geval van onvoldoende regeling van type 2-diabetes met enkel metformine (eerste keuze en bewezen vermindering van macro- en microvasculair risico), lijkt het dus in de praktijk raadzamer om aan metformine een sulfonylurea toe te voegen.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse includeert enkel studies van de firma die pioglitazon produceert. Bij type 2-diabetici heeft pioglitazon een voordeel in de preventie van overlijden, myocardinfarct en CVA versus elk vergelijkingsproduct (waaronder rosiglitazon of andere combinaties met orale antidiabetica die het risico kunnen vergroten) of versus placebo. Het risico van hartinsufficiëntie neemt toe. Extrapolatie van de resultaten is niet mogelijk: de patiëntengroep is slecht omschreven en personen met een "te hoog risico" werden geëxcludeerd. Deze meta-analyse kan dus onvoldoende bewijzen aanbrenge die de veiligheid van pioglitazon garanderen, waarvan de werkzaamheid bovendien minder groot is dan deze van andere orale antidiabetica (tweede generatie sulfonylurea, metformine). Als toevoeging aan metformine blijkt pioglitazon minder werkzaam te zijn dan sulfonylurea.