

Hartfalen: pioglitazon

789

BI: betrouwbaarheidsinterval, BNP: Brain Natriuretic Peptide, HR: hazard ratio, IC: inspiratoire capaciteit, LVEF: linkerventrieklejectiefractie, OR: odds ratio, RR: relatief risico

I^2 = statistische maat voor heterogeniteit, die aangeeft hoeveel procent van de totale variatie in een meta-analyse wordt veroorzaakt door heterogeniteit. $I^2 < 30\%$: vrijwel geen heterogeniteit. $I^2 > 60\%$: aanzienlijke heterogeniteit (bron: Scholten RJPM, Offringa M, Assendelft WJJ. *Inleiding in evidence-based medicine, Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal*. Bohn Stafleu van Loghum, 4^e druk, Houten, 2014, blz. 123.)

CONCLUSIE

Pioglitazon lijkt hartfalen te kunnen verergeren, mogelijk door vochtretentie. De resultaten van één database-onderzoek suggereren dat dit geldt voor Kaukasiërs, maar niet voor Aziaten.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Uit risicoanalyse KNMP, 2004: Wooterton raadt patiënten aan om, naast bij de gangbare symptomen van verergering van hartfalen, ook bij gewichtstoename snel contact met de voorschrijver op te nemen. Rosiglitazon en pioglitazon zijn geassocieerd met persisterend oedeem en gewichtstoename dat deels veroorzaakt wordt door vochtretentie en subcutane adipose accumulaties. Welk van deze mechanismen direct geassocieerd zijn met de inductie of verergering van hartfalen is niet duidelijk.

PICO

P(atient)	patiënten met hartfalen
I(ntervention)	pioglitazon
C(omparison / Control)	placebo / geen pioglitazon
O(utcome)	risico op verergering hartfalen

Datum literatuursearch: 29-05-2017

PUBMED

Zoekterm:

"heart failure"[MeSH Terms] AND "pioglitazone" [Supplementary Concept] AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[Language] OR dutch[Language])

Filters activated: Publication date from 2004/01/01 to 2017/12/31

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
Erdmann E et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease. Data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007;30:2773-78	Score: 4 n = 2605 (n = patiënten met pioglitazon en macrovasculaire aandoening)	Resultaten: • 5238 patiënten met diabetes type 2 en een macrovasculaire aandoening gerandomiseerd naar pioglitazon of placebo. Comedicatie was niet uitgesloten. • Macrovasculaire aandoening: doorgemaakt myocardinfarct, beroerte, percutane coronaire interventie of <i>coronary artery bypass graft</i> ≥ 6 maanden voorafgaand aan de studie, acuut coronair syndroom ≥ 3 maanden voor aanvang van de studie, coronaire arteriële ziekte, of perifeer arterieel vaatlijden • Patiënten met NYHA II-IV werden geëxcludeerd. • Voorgeschiedenis van hartfalen niet geïnventariseerd • Ernstig hartfalen werd vaker gemeld in de pioglitazongroep dan in de placebogroep: HR 1,41 (95% BI 1,10-1,80) • Het hartfalen was fataal bij 0,96% in de pioglitazongroep en bij 0,84% in de placebogroep (HR 1,15, 95% BI 0,65-2,03) • Van de patiënten met hartfalen stopte 22,8% in de pioglitazongroep en 15,7% in de placebogroep met de studiemedicatie (P = 0,1602) • In de pioglitazongroep was het hartfalen reversibel bij 77,9% in de pioglitazongroep en bij 74,1% in de placebogroep (P = 0,4822) • Bij het optreden van ernstig hartfalen gebruikte 16,8% in de pioglitazongroep en 11,1% in de placebogroep de studiemedicatie niet meer • Randomisatie naar pioglitazon was volgens de auteurs bij aanvang van de studie een voorspellende factor voor optreden van ernstig hartfalen: HR 1,53 (95% BI 1,18-1,98) • Van de patiënten die ernstig hartfalen ontwikkelden, hadden in de pioglitazongroep bij aanvang van de studie meer patiënten een TIA gehad, percutane coronaire interventie of <i>coronary artery bypass graft</i> ondergaan of een hogere systolische bloeddruk vergeleken met de placebogroep • Van de patiënten met ernstig hartfalen had 34,2% in de pioglitazongroep en 24,1% in de placebogroep voorafgaand oedeem ontwikkeld Opmerking auteurs: • Mogelijk mechanisme voor vloeistofretentie: regulatie van heropname van natrium in de corticale verzamelbuisjes, door stimulatie van de activiteit van natriumkanalen. Opmerking GIC: • De studie was gesponsord door de fabrikant • Volgens de auteurs was randomisatie naar pioglitazon bij aanvang van de studie een voorspellende factor voor ernstig hartfalen. Dit verbaast ons: bij goede randomisatie zouden patienten in de pioglitazongroep bij aanvang niet zeker moeten zijn dan die in de placebogroep.

OVERIGE

Bron	Effect
Wooltorton E. Rosiglitazone and pioglitazone and heart failure. CMAJ 2002;166:219. (editorial)	De Canadian Adverse Reaction Monitoring Program (CADRMP) ontving meldingen van hartfalen door het gebruik van rosiglitazon (n=8) en pioglitazon (n=1). In 5 gevallen trad hartfalen binnen 3 dagen - 6 weken na aanvang van de therapie op. In ongepubliceerde studies werd een verhoogd risico op hartfalen aangetoond bij het gebruik van rosiglitazon in combinatie met insuline. Rosiglitazon en pioglitazon dienen niet voorgeschreven te worden aan patiënten met hartfalen klasse II-IV.
Wang CH et al. Glitazones and heart failure. Circulation 2003;107:1350-54.	Voorzichtigheid is geboden omdat glitazone-therapie is geassocieerd met vochtretentie bij 2-5% van de gebruikers. Hierdoor kan hartfalen ontstaan of verergeren. De behandeling dient dan gestaakt te worden.
Roughead EE, et al. Variation in association between thiazolidinediones and heart failure across ethnic groups: retrospective analysis of large healthcare claims databases in six countries. Drug Saf. 2015; 38: 823-31	Resultaten: • Database-onderzoek naar etnische verschillen in het effect van pioglitazon op hartfalen. • Gegevens gebruikt van patiënten uit Australië, Canada, Hong Kong, Japan, (Zuid-)Korea en Taiwan. Geen etnische gegevens bekend. Patiënten uit Australië en Canada beschouwd als Kaukasisch, uit de overige landen als Aziatisch. • Per patiënt alle nieuwe verstrekkingen binnen 1 jaar van metformine, furosemide en pioglitazon meegenomen in analyse. • Risk ratio voor nieuw gebruik van pioglitazon en starten met furosemide (als uitkomstmaat voor oedeem of verergering van hartfalen): ○ Australian Government Department of Veterans Affairs: 1,28 (95% BI 1,01-1,63) ○ Australian Government Drug Utilisation Subcommittee: 1,32 (95% BI 1,24-1,41) ○ Canada: 1,83 (95% BI 1,73-1,92) ○ Gepoolde gegevens Kaukasische populatie: 1,47 (95% BI 1,14-1,91, $I^2 = 97\%$) ○ Hong Kong: 1,76 (95% BI 1,26-2,47) ○ Japan Medical Data Centre: 1,90 (95% BI 0,90-4,00) ○ Hamamatsu Medical University, Japan: 0,79 (95% BI 0,42-1,47) ○ Korea: 1,02 (95% BI 0,97-1,07) ○ Taiwan: 0,98 (95% BI 0,86-1,11) ○ Gepoolde gegevens Aziatische populatie: 1,11 (95% BI 0,93-1,32, $I^2 = 71\%$) • Risk ratio's voor nieuw gebruik van metformine en start van furosemide waren lager dan voor nieuw gebruik van pioglitazon en start van furosemide • Risk ratio voor ziekenhuisopname wegens hartfalen bij pioglitazongebruik: ○ Australian Government Department of Veterans Affairs: 1,88 (95% BI 1,01-3,5) ○ Hong Kong: 1,84 (95% BI 1,03-3,28) ○ Japan Medical Data Centre: 1,00 (95% BI 0,17-5,98) ○ Korea: 0,87 (95% BI 0,76-1,00) ○ Taiwan: 1,06 (95% BI 0,78-1,44) ○ Gepoolde gegevens Aziatische populatie: 1,06 (95% BI 0,78-1,44, $I^2 = 57\%$) • Risk ratio voor nieuw gebruik van metformine en starten met furosemide (als uitkomstmaat voor oedeem of verergering van hartfalen) was in alle gevallen lager dan bij pioglitazon. Bij de gepoolde gegevens van de Kaukasische populatie werd wel een significante risk ratio gezien: 1,26 (95% BI 1,05-1,50) Opmerkingen KNMP • De gegevens lijken onterecht gepooled, vanwege de grote heterogeniteit ($I^2 > 60\%$). Er is echter een random effect model gebruikt.

	De resultaten uit de afzonderlijke datasets suggereren dat het risico op oedeem of (verergering van) hartfalen bij pioglitazongebruik statistisch significant verhoogd is een Kaukasische populatie, maar niet in een Aziatische populatie.
Giles TD, et al. Comparison of pioglitazone vs glyburide in early heart failure: insights from a randomized controlled study of patients with type 2 diabetes and mild cardiac disease. Congest Heart Fail. 2010;16:111-7	- Dubbelblinde, multicenter studie, duur: 1 jaar - Volwassen patiënten met hartfalen NYHA I en diabetes mellitus - Overige orale diabetesmedicatie: geen of (ander) sulfonylureumderivaat of sulfonylureumderivaat + metformine of metformine. Ook behandeling met insuline was toegestaan. 151 gerandomiseerd naar pioglitazon, max. 45 mg per dag en 149 naar glibenclamide, max. 15 mg per dag. - Er werd tussen de behandelgroepen geen significant verschil gevonden in de loopafstand gedurende 6 minuten en ook niet in o.a. LVEF. - In de pioglitazongroep meldde 10 patiënten (6,6%) een verandering in NYHA-klasse, versus 6 patiënten (4%) in de glibenclamidegroep. Bij pioglitazongebruikers (1,3%) en bij 1 glibenclamidegebruiker (0,67%) veranderde de NYHA-klasse van II naar III. - Oedeem kwam voor bij 21,2% van de pioglitazongebruikers en bij 12,8% van de glibenclamidegebruikers. Het oedeem werd niet als klinisch relevant beschouwd. 2 pioglitazongebruikers stopten voortijdig vanwege oedeem. - Bij 10 pioglitazongebruikers (6,6%) trad hartfalen op en bij 7 glibenclamidegebruikers (4,7%). 4 van de pioglitazongebruikers (2,6%) werden hiervoor in het ziekenhuis opgenomen. 2 hiervan hadden hartfalen in de anamnese. Opmerkingen auteurs: - Bij 1 pioglitazongebruiker werd hartfalen in verband gebracht met de studiemedicatie. - Als pioglitazon een rol speelt bij het ontstaan van hartfalen, dan is dit reversibel en te behandelen. Opmerking KNMP: - De studie was gesponsord door de fabrikant.
Giles TD et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. J Cardiac Fail 2008;14:445-52	- Prospectieve, dubbelblinde, multicenter studie, duur: 6 maanden - Volwassen patiënten met hartfalen NYHA II-III en LVEF $\leq 40\%$ 262 gerandomiseerd naar pioglitazon, max. 45 mg per dag en 256 naar glibenclamide, max. 15 mg per dag. Comedicatie: insuline als noodmedicatie en geneesmiddelen voor hartfalen - Mogelijk mechanisme vloeistofretentie: versterkte natriumreabsorptie in verzamelbuis nefron, waar zich veel PPARγ-receptoren bevinden (pioglitazon is volgens het Informatorium Medicamentorum een selectieve agonist voor PPARγ) - Primair eindpunt was progressie van hartfalen, gemeten als samengesteld eindpunt van: cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopname/SEH-bezoek vanwege hartfalen. - Progressie van hartfalen bij 35 patiënten (13,4%) in de pioglitazongroep en bij 21 patiënten (8,2%) in de glibenclamidegroep (P = 0,024) - Cardiovasculaire mortaliteit bij 1,9% in de pioglitazongroep en 2,3 % in de glibenclamidegroep - Ziekenhuisopname wegens hartfalen bij 9,9% in de pioglitazongroep en 4,7% in de glibenclamidegroep - SEH-bezoek wegens hartfalen bij 1,5% in de pioglitazongroep en 1,2% in de glibenclamidegroep Opmerking KNMP: - De studie was gesponsord door de fabrikant.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kaul S et al. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks. A science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1885-94	• Diabetes is een onafhankelijke voorspellende factor voor secundaire bijwerkingen, zoals hartfalen • Advies om thiazolidinedionen niet te starten bij patiënten met congestief hartfalen NYHA klasse III-IV, omdat ze het risico op hartfalen verhogen. Opmerkingen auteurs: • De auteurs vragen zich op grond van geraadpleegde publicaties af of de volumeretentie bij gebruik van thiazolidinedionen prognostisch goedaardig of schadelijk is. Ook wordt het verband tussen gebruik van thiazolidinedionen en verergering van congestief hartfalen in twijfel getrokken. Dit op grond van de bevinding dat bij gebruik van pioglitazon wel een verhoogd risico op hartfalen werd gevonden, maar geen ischemische cardiovasculaire gebeurtenissen. En de bevinding dat rosiglitazon bij NYHA klasse I-II geen schadelijk effect op systolische en diastolische ventrikelfunctie had.
ESC Guideline Acute and Chronic Heart Failure; EHJ 2016; 37:2129-2200	"Thiazolidinediones (glitazones) cause sodium and water retention and increased risk of worsening HF and hospitalization and are not recommended in patients with HF."

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Actos, rev. 24, 07-06-2016	<u>CI</u>: Pioglitazon is gecontraïndiceerd bij patiënten met: hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV). <u>Waarschuwing</u>: Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken, wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Wanneer patiënten behandeld worden die minstens één risicofactor hebben voor de ontwikkeling van congestief hartfalen (bijvoorbeeld een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden of bij ouderen), zouden artsen moeten beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, zeker patiënten met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen gerapporteerd van hartfalen bij gebruik van pioglitazon bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening het risico op oedeem vergroten. Pioglitazon dient te worden gestaakt als er verslechtering in de cardiale status optreedt. Een onderzoek naar de cardiovasculaire gevolgen bij pioglitazon werd uitgevoerd bij patiënten jonger dan 75 jaar, met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie gedurende maximaal 3,5 jaar. Deze studie liet een toename zien van de meldingen van hartfalen, hoewel dit niet leidde tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek. <u>Bw</u>: Vaak: hartfalen (bij combinatie met insuline).

RISICOFACTOREN EN INCIDENTIE

Risicofactoren	Belaste familieanamnese voor cardiovasculaire aandoeningen, roken, overmatig alcoholgebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes en recente chemotherapie (NHG-Standaard Hartfalen 2010).
----------------	---

Contra-indicatie

Actie

Datum

Beslissing deskundigen	Ja	Ja	04-06-2018
------------------------	----	----	------------