



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org  
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 51 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: presse@dgk.org

**Pressemitteilung**

*Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2011*

## **Multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Pioglitazon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Insulinresistenz nach elektiver PCI**

**PD Dr. Tudor Pörner, Jena**

Bei Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus (T2DM) sind die Inzidenz und der Schweregrad einer periinterventionellen Myonekrose nach perkutanen koronaren Interventionen (PCI) mit Stentimplantation erhöht. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Risiko für spätere ischämische kardiale Ereignisse nach PCI mit dem Umfang des Anstieges von kardialem Troponin I (cTnI) oder von CK-MB in Zusammenhang steht. In der PRO-ACTIVE-Studie zeigte sich unter Pioglitazone (Pio) eine signifikante Abnahme bei Apoplex, Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod. Daher sollte die vorliegende Studie den Einfluss einer Vortherapie mit Pioglitazon auf die Myonekrose nach PCI bei Patienten mit T2DM durch Auswertung entsprechender Biomarker untersuchen.

**Studienziel** war die Untersuchung der Wirkung von Pioglitazon versus Placebo auf Herzmuskelfunktion und oxidativen Stress bei Patienten mit T2DM und Insulinresistenz sowie geplanter PCI. Primärer Parameter war die Beurteilung des Einflusses von Pioglitazon auf die Inzidenz einer Troponin-I-Erhöhung ( $> 1$  ULN) zum Zeitpunkt 24 Stunden nach PCI.

**Design und Methoden:** Die vorliegende Phase-II-Pilot-Studie wurde als prospektiver, doppelblinder, randomisierter, zweiarmiger Parallelgruppenvergleich an zehn Zentren in Deutschland durchgeführt. Aufgenommen wurden männliche und weibliche Patienten in einem Alter von 18-75 Jahren mit stabiler Koronarerkrankung, geplanter Stent-PCI, T2DM behandelt mit oralen Antidiabetika außer PPAR $\gamma$ -Agonisten und einer Insulinresistenz  $\geq 50$  im IRIS-II-Score. Insgesamt wurden 95 T2DM-Patienten randomisiert entweder der Placebo- (n = 41) oder der Pio-Gruppe (n = 54) zugeteilt. Jeder Patient erhielt 30 Milligramm Pio/Placebo täglich als Auftitration für eine Woche (1-0-0) und 45 mg/Tag für die folgenden zwei Wochen, zusätzlich zur vorherigen antidiabetischen Medikation vor PCI. Primäre Wirksamkeitsvariable war die Inzidenz an PPMI, definiert als cTnI Anstieg  $>1$  ULN innerhalb von 24 Stunden nach Stent-PCI. Sekundäre Variablen waren myokardiale und endotheliale oxidative Stressparameter innerhalb von einer Woche nach PCI (cTnI, CK-MB, hs-CRP, Nitrotyrosin, ADMA, E-selectin, Myoglobin, intact Proinsulin, Adiponectin, Visfatin und separate Erfassung von HITS unter PCI). Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse, Sicherheitslabor- und Vitalparameter, körperliche Untersuchungsergebnisse sowie die Studienabbruchrate dokumentiert.

Da für den primären Zielparameter (cTnI) keine verlässlichen klinischen Annahmen zur Verfügung standen, konnten konfirmatorische statistische Hypothesen vorab nicht formuliert werden. Somit wurde eine Stichprobengröße von mindestens 50 auswertbaren Fällen (25 pro Behandlungsgruppe) als ausreichend für das vollständige Analyseset erachtet. Unter der Annahme einer Rate von zirka 80 Prozent an Fällen, welche aufgrund von Ereignissen unter der Intervention für die Wirksamkeit nicht auswertbar sein würden, ergab sich ein Maximum von 300 einzuschließenden Patienten.

**Ergebnisse:** Vollständige Datensets waren für 77 Patienten vorhanden (40 Pio vs. 37 Placebo), die eine erfolgreiche und komplikationslose Stent-PCI durchliefen. Ein Anstieg von CK-MB ( $> 1$  ULN) 24 Stunden nach Stent-PCI konnte lediglich bei einem Patienten der Pio-Gruppe (1/40 vs. 0/37) beobachtet werden. cTnI  $> 1$  ULN fand sich bei 20/40 Patienten (50,0 %) unter Pio im Vergleich zu 12/37 Patienten (32,4 %) unter Placebo. Demografische, klinische, angiografische oder prozedurale Daten konnten das Auftreten vom PPMI nicht vorhersagen. Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem höheren Anstieg unter Placebo ergaben sich für hs-CRP (original und  $\leq 10$  mg/L]), Nitrotyrosin, Visfatin, Nüchtern-Glukose, E-selectin, Myoglobin und Triglyzeride. Ein erhöhter Anstieg unter Pioglitazone war bei Adiponectin, Nüchtern-Insulin, HOMA-S, Cholesterin und LDL-Cholesterin zu sehen. Statistisch signifikante Unterschiede (Pio vs. Placebo) zeigten sich dabei für den Anstieg von Adiponectin ( $11,61 \pm 8,21$  (10,95) vs.  $-0,28 \pm 2,22$  (0,00)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $p < 0,0001$ ) sowie für die Senkung von E-selectin ( $-6,47 \pm 7,36$  (-4,99) vs.  $-0,58 \pm 8,36$  (0,00)  $\text{ng}/\text{mL}$ ;  $p = 0,0002$ ), was den vorteilhaften Einfluss von Pio auf die Reduktion von inflammatorischen Vorgängen und auf die mikrovaskuläre Permeabilität bestätigte.

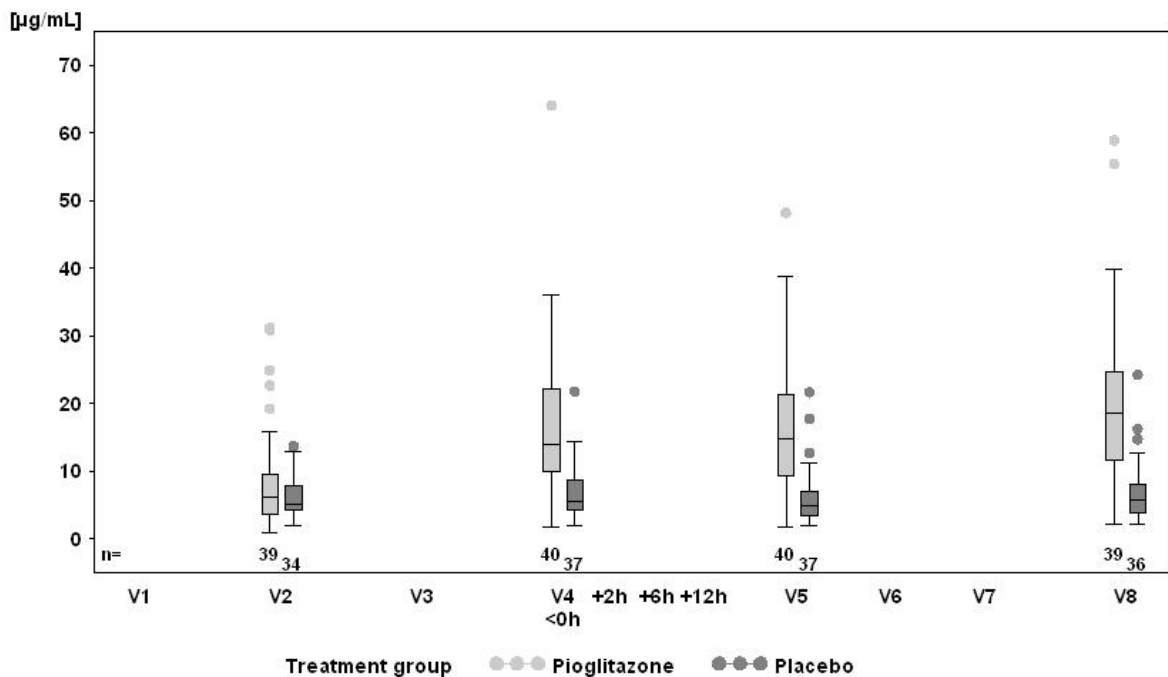
Hinsichtlich der Verträglichkeitsanalyse zeigte die Studie keine potenziell neuen oder unerwarteten sicherheitsrelevanten Ereignisse oder Symptome bei der Anwendung der Studienmedikation, die über das bekannte Nebenwirkungsspektrum der Thiazolidinedione hinausgingen. Ereignisse wie Schwindel, Diarrhoe, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Fatigue entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil von Pioglitazon. Ereignisse wie eine Änderung des Blutglukose-Spiegels sowie das Auftreten von Angina Pectoris oder Myokardinfarkten waren für das betrachtete Studienkollektiv aus T2DM-Patienten mit Insulinresistenz und deutlich erhöhtem koronarem Risiko zu erwarten. Auch die Analyse der Labordaten und Vitalzeichen ergab keine Hinweise auf einen pathologischen Effekt der Studienmedikation auf bestimmte Parameter.

**Schlussfolgerungen:** Ein protektiver Effekt einer kurzzeitigen Vortherapie mit Pioglitazon gegen das Auftreten peri-interventioneller Myonekrose konnte nicht gezeigt werden. Allerdings waren bei den mit Pio behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo höhere Adiponectin- und niedrigere E-Selectin-Spiegel nachweisbar. Adiponectin beeinflusst die Insulinreaktion und wirkt entzündungshemmend an der Zellwand der Blutgefäße. Demgemäß konnte bereits gezeigt werden, dass höhere Adiponectin-Spiegel mit einem verringerten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und von Herzinfarkten assoziiert sind. Der E-Selectin-Spiegel wiederum ist bei einer Entzündungsreaktion erhöht und ursächlich für eine gesteigerte mikrovaskuläre Permeabilität. Ungeachtet der positiven Einflüsse von Pio auf Adiponectin und E-Selectin, war unter Pio keine verringerte Freisetzung von Troponin I nach Stent-

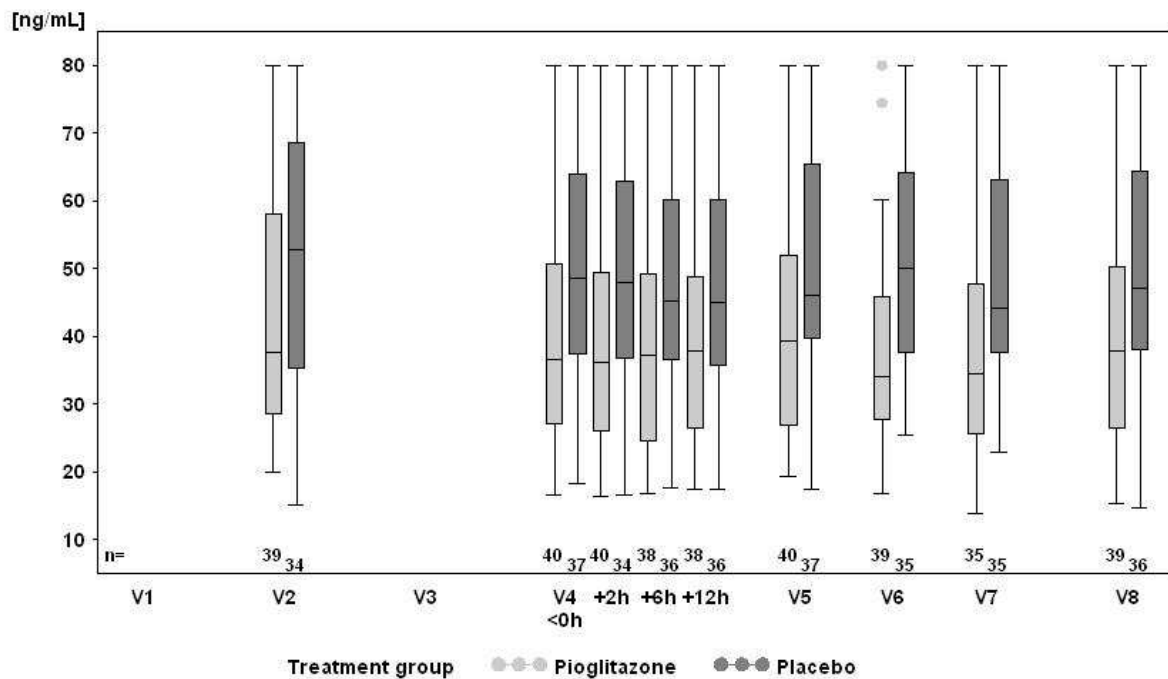
PCI festzustellen. Unter Berücksichtigung neuerer Daten aus intravaskulären bildgebenden Verfahren könnte geschlossen werden, dass die Wahrscheinlichkeit für peri-interventionelle, myokardiale Verletzungen stärker mit Parametern wie der Plaque-Zusammensetzung und dem Ausmaß vorhandener Plaques korreliert ist als mit routinemäßig erfassbaren Labor-, prozeduralen sowie klinischen Parametern. Es stellt sich allerdings klar heraus, dass eine dreiwöchige Therapie mit Pioglitazon in dieser Studie nicht ausreichte, um eine klinisch signifikante Änderung an der Zellwand der Blutgefäße zu induzieren.

| Parameter<br>(Veränderung unter<br>3-wöchiger Therapie<br>vs. Baseline) | Einheit                | Pioglitazon (N=40) |                          | Placebo (N=37) |                         | p-Wert<br>(Pio vs.<br>Placebo) |
|---|------------------------|--------------------|--------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------------|
|   |                        | N;                 | Mean ± SD (Median)       | N;             | Mean ± SD (Median)      |                                |
| Troponin I  | µg/L                   | 38                 | 0.03 ± 0.22 (0.00)       | 33             | -0.08 ± 0.46 (0.00)     | 0.9635                         |
| CK-MB   | U/L                    | 39                 | -0.03 ± 0.87 (0.00)      | 34             | -0.29 ± 3.20 (0.00)     | 0.3015                         |
| hs-CRP (original)   | mg/L                   | 39                 | -0.25 ± 21.79 (0.48)     | 34             | 4.56 ± 11.56 (0.94)     | 0.2309                         |
| hs-CRP (≤ 10 mg/L)  | mg/L                   | 36                 | -0.03 ± 2.90 (0.35)      | 27             | 0.73 ± 2.79 (0.81)      | 0.3631                         |
| Adiponectin   | µg/mL                  | 39                 | 11.61 ± 8.21 (10.95)     | 34             | -0.28 ± 2.22 (0.00)     | <.0001                         |
| Proinsulin intact   | pmol/mL                | 39                 | -1.93 ± 8.62 (-2.37)     | 34             | -1.69 ± 6.67 (0.21)     | 0.1750                         |
| Nitrotyrosin  | nmol/L                 | 38                 | -37.26 ± 290.32 (-13.47) | 34             | 129.21 ± 483.79 (18.52) | 0.2561                         |
| ADMA  | µmol/L                 | 39                 | -0.00 ± 0.06 (-0.01)     | 34             | 0.01 ± 0.08 (0.00)      | 0.2740                         |
| E-Selectin  | ng/mL                  | 39                 | -6.47 ± 7.36 (-4.99)     | 34             | -0.58 ± 8.36 (0.00)     | 0.0002                         |
| Myoglobin   | µg/L                   | 36                 | -8.86 ± 28.85 (-5.00)    | 30             | -0.87 ± 10.21 (-1.00)   | 0.5589                         |
| Visfatin  | ng/mL                  | 39                 | -0.23 ± 5.03 (-0.02)     | 34             | 2.06 ± 4.31 (2.07)      | 0.0906                         |
| Nüchtern-Glukose  | mg/dL                  | 39                 | -9.31 ± 34.13 (-12.00)   | 34             | -2.53 ± 18.39 (-3.00)   | 0.0482                         |
| Nüchtern-Insulin  | mU/L                   | 39                 | 2.81 ± 20.19 (-1.87)     | 34             | -0.27 ± 15.05 (0.79)    | 0.0710                         |
| HOMA-S  | mUxmmol/L <sup>2</sup> | 39                 | 0.78 ± 7.21 (-0.95)      | 34             | -0.16 ± 4.94 (0.26)     | 0.0689                         |
| Cholesterin   | mg/dL                  | 38                 | -5.53 ± 28.45 (-3.00)    | 34             | -13.00 ± 30.08 (-8.00)  | 0.4948                         |
| HDL-Cholesterin   | mg/dL                  | 38                 | -1.11 ± 10.35 (-0.50)    | 34             | -1.71 ± 8.64 (-2.50)    | 0.2206                         |
| LDL-Cholesterin   | mg/dL                  | 38                 | -1.89 ± 20.24 (1.00)     | 33             | -9.15 ± 27.64 (-3.00)   | 0.5527                         |
| Triglyzeride  | mg/dL                  | 37                 | -14.78 ± 71.33 (-6.00)   | 34             | -9.32 ± 89.16 (-20.50)  | 0.4967                         |

### Primäre und sekundäre Ergebnisse (vollständiges Analyseset, N = 77)



### Adiponectin im Studienverlauf (vollständiges Analyseset, N = 77)



### E-Selectin im Studienverlauf (vollständiges Analyseset, N = 77)

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit heute mehr als 7500 Mitgliedern. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen und die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder. 1927 in Bad Nauheim gegründet, ist die DGK die älteste kardiologische Gesellschaft in Europa. Weitere Informationen unter [www.dgk.org](http://www.dgk.org).