

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Die PERISCOPE-Studie - Hintergrund, Kernaussagen und klinische Bedeutung

Säly CH, Drexel H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(7-8), 255-257

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Die PERISCOPE-Studie – Hintergrund, Kernaussagen und klinische Bedeutung

C. H. Saely, H. Drexel

■ Kurzfassung

Kardiovaskuläre Ereignisse sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes. Mögliche Unterschiede verschiedener glukosesenkender Therapiemodalitäten in Bezug auf die kardiovaskuläre Prognose sind deshalb von größtem Interesse. PERISCOPE, eine doppelblinde, randomisierte Multi-center-Studie verglich nun die Auswirkungen von Pioglitazon und Glimepirid auf die Progression einer mit intravaskulärem Ultraschall charakterisierten koronaren Herzerkrankung bei 543 Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Studie zeigte über einen Zeitraum von 18 Monaten eine signifikante Reduktion der Progression der koronaren Atherosklerose mit Pioglitazon im Vergleich zu Glimepirid.

■ Hintergrund und Design der PERISCOPE-Studie

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes ist um den Faktor 2–3 erhöht, kardiovaskuläre Erkrankungen sind für etwa 2/3 der Todesfälle bei Patienten mit Diabetes verantwortlich; der Großteil dieser Todesfälle wird durch Myokardinfarkte verursacht [1]. Die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ist deshalb bei Patienten mit Diabetes von größter Bedeutung. Diabetische Patienten, bei denen bereits eine koronare Herzerkrankung besteht, haben eine besonders schlechte Prognose. Eine konsequente Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei diesen Patienten deshalb unbedingt notwendig.

Diabetes wird auf der Basis der Glukosewerte diagnostiziert, die Senkung erhöhter Glukosespiegel ist ein zentrales Therapieziel bei Patienten mit Diabetes. Während nun aber eine Senkung der Glukose eine klare Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen des Diabetes (wie etwa der Retinopathie oder der Nephropathie) bewirkt [2, 3], scheint eine Senkung der Glukose *per se* nicht zu einer Reduktion makrovaskulärer Ereignisse zu führen: Bereits die UKPDS-Studie konnte mit einer intensiven Glukosesenkung keine signifikante Reduktion makrovaskulärer Ereignisse erzielen [2], und die kürzlich publizierten Ergebnisse der ADVANCE- [3] und der ACCORD-Studie [4] zeigten ebenfalls keine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse durch eine aggressive Glukosesenkung.

Koronare Ereignisse entstehen auf der Basis atherosklerotischer Veränderungen der Koronararterien, die im natürlichen Verlauf über die Zeit hin zunehmen. Die Auswirkung einer therapeutischen Strategie auf die Progression atherosklerotischer Veränderungen der Koronarien ist deshalb ein sehr wichtiger Surrogat-Parameter für die Wirksamkeit dieser Strategie. Für keine antidiabetische Therapie war bislang eine Reduktion der Progression der koronaren Atherosklerose gezeigt worden.

In der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes sind 2 Komponenten entscheidend: die Insulinresistenz, das verringerte Ansprechen der Zielgewebe auf Insulin, und ein angesichts der Insulinresistenz bestehender relativer Insulinmangel. Daraus ergeben sich 2 grundsätzliche therapeutische Strategien bei Diabetes: die Steigerung des verfügbaren Insulins und die Verbesserung der Insulinsensitivität. Sulfonylharnstoffe, eine klassische Therapiemodalität bei Diabetes, steigern die Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas; Thiazolidindione (wie das Pioglitazon) verbessern die Insulinsensitivität.

Die randomisierte doppelblinde PERISCOPE-Studie [5] untersuchte nun erstmals, ob eine Therapie mit Pioglitazon oder eine Therapie mit Glimepirid sich günstiger auf die Progression der koronaren Atherosklerose auswirkt. Es wurden 543 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, bei denen aus klinischer Indikation eine Koronarangiographie durchgeführt wurde und bei denen angiographisch zumindest eine Stenose mit einer Lumeneinengung von zumindest 20 % nachgewiesen wurde. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 60 Jahren, der mittlere HbA1c zu Studienbeginn bei 7,4 %. Die Patienten wurden zu gleichen Teilen zu Glimepirid 1–4 mg/d oder zu Pioglitazon 15–45 mg/d randomisiert.

Für eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) wurden Gefäßabschnitte ausgewählt, die über eine Strecke von zumindest 40 mm weniger als 50 % Obstruktion zeigten (streng genommen gibt die PERISCOPE-Studie deshalb keine direkte Information zum Fortschreiten schwererer Koronarläsionen); die längste und am wenigsten gewinkelte epikardiale Koronararterie wurde verwendet. Im selben Koronarsegment wurde nach 18 Monaten eine neuerliche IVUS-Untersuchung durchgeführt. Eine Limitation der Studie ist, dass für mehr als ein 1/3 der Patienten keine IVUS-Daten am Ende der Studie erhoben werden konnten; die Auswertungen der PERISCOPE-Studie lassen aber eine Verzerrung des Hauptergebnisses der Studie durch diese methodische Limitation nicht als wahrscheinlich erscheinen.

Primärer Endpunkt war die Veränderung im „percent atheroma volume“ (PAV), welches als die Summe der Differenzen der Querschnittsflächen der „membranae elasticae externae“ und der Gefäßlumina geteilt durch die Summe der Querschnittsflächen der Gefäßlumina, multipliziert mit dem Faktor 100, berechnet wurde.

■ Kernaussagen der PERISCOPE-Studie

Über die Behandlungsdauer von 18 Monaten zeigte sich ein zwar geringer, aber doch statistisch signifikanter Unterschied in der Senkung des HbA1c (welches mit Glimepirid um 0,4 % und mit Pioglitazon stärker um 0,6 % gesenkt wurde). Das Nüchterninsulin stieg unter der Glimepirid-Therapie und fiel

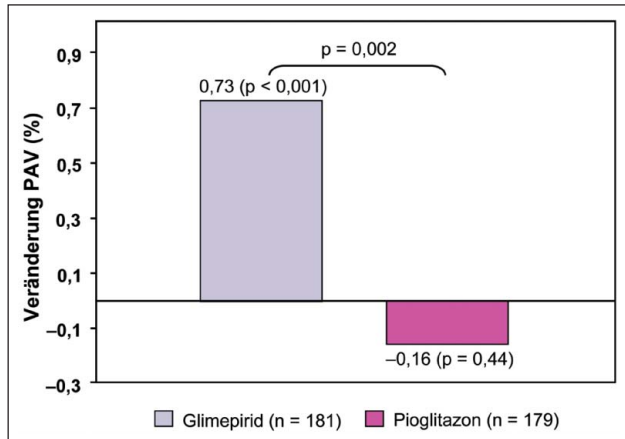


Abbildung 1: Resultat: Primärer Endpunkt – Veränderung des Atherom-Volumens. Erstellt nach Daten aus [5].

unter der Pioglitazon-Therapie. Nur unter Pioglitazon kam es zu einem signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins und zu einem Abfall der Triglyzeride; das CRP wurde mit Pioglitazon stärker gesenkt als mit Glimepirid.

Der primäre Endpunkt, die Veränderung in PAV, war signifikant ($p = 0,002$) verschieden zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten (Abb. 1): Das PAV nahm in der Glimepirid-Gruppe um 0,73 % zu und in der Pioglitazon-Gruppe um 0,16 % ab. Auch in Bezug auf einen sekundären Endpunkt, die Veränderung der maximalen Atheromdicke, zeigte sich Pioglitazon dem Glimepirid signifikant überlegen.

Die Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen war in den beiden Behandlungsarmen insgesamt ähnlich, die Art der berichteten Ereignisse aber unterschiedlich: Unter Glimepirid traten signifikant mehr Hypoglykämien auf, während Ödeme, Frakturen und eine Reduktion des Hämoglobins häufiger in der Pioglitazon-Gruppe auftraten. Wie bei der in PERISCOPE untersuchten Zahl von 543 Patienten und der kurzen Studiendauer von 18 Monaten nicht anders zu erwarten, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmodalitäten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet.

■ Klinische Bedeutung der PERISCOPE-Studie

Die PERISCOPE-Studie konnte erstmals zeigen, dass ein Antidiabetikum (Pioglitazon) einem anderen Antidiabetikum (Glimepirid) hinsichtlich der Progression der koronaren Atherosklerose überlegen ist. Angesichts der herausragenden Bedeutung der koronaren Herzkrankheit für die Prognose der Patienten mit Diabetes ist dieses Resultat von großem klinischem Interesse.

Grundsätzlich kann das beobachtete Ergebnis auf 2 Wegen zustande kommen: durch eine pro-atherosklerotische Wirkung von Glimepirid oder durch eine anti-atherosklerotische Wirkung von Pioglitazon. Die Progression der Atherosklerose in der Glimepirid-Gruppe war aber vergleichbar mit der Atherosklerose-Progression, die in früheren Studien bei ähnlichem LDL-Cholesterin beobachtet worden war [6–8], während die Progression in der Pioglitazon-Gruppe geringer war als bei ähnlichem LDL-Cholesterin in früheren Studien beobachtet worden war (Abb. 2). LDL-Cholesterin ist eine

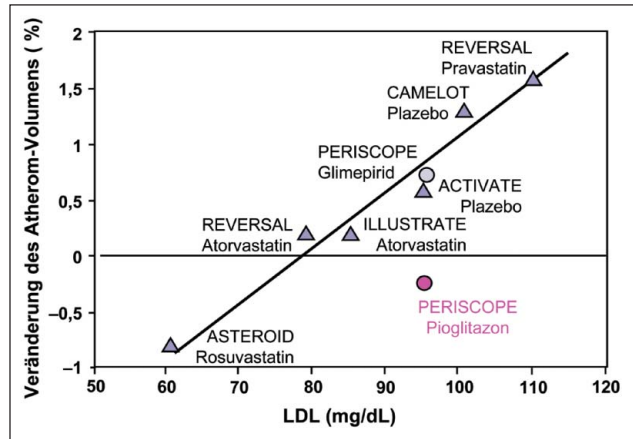


Abbildung 2: PERISCOPE: Vergleich zu anderen Studien. Erstellt nach Daten aus [5].

wesentliche Determinante der Progression der koronaren Atherosklerose. Die Abweichung der Pioglitazon-Gruppe von der bei dem gegebenen LDL-Cholesterin zu erwartenden Atheroskleroseprogression spricht für eine vom LDL-Cholesterin unabhängige anti-atherogene Wirkung des Pioglitzazons.

Post-hoc-Analysen der PERISCOPE-Studie zeigten, dass der erreichte HbA1c keinen wesentlichen Einfluss auf die Progressionsrate der Atherosklerose hatte. Deshalb, und weil der Unterschied im HbA1c zwischen den Studienarmen nur 0,2 % betrug, ist nicht anzunehmen, dass die etwas stärkere HbA1c-Senkung für die geringere Atheroskleroseprogression durch Pioglitazon verantwortlich war.

Die Pioglitazon-Therapie führte allerdings zur Verbesserung mehrerer nicht-glykämischer Parameter, die zu der geringeren Atheroskleroseprogression unter dieser Therapie beigetragen haben könnten, wie etwa ein 16%iger Anstieg des HDL-Cholesterins, eine 15%ige Reduktion der Triglyzeride und eine 45%ige Senkung des CRP; auch auf den Blutdruck hatte Pioglitazon eine günstigere Wirkung als Glimepirid. Eine eingehende Analyse der potenziellen Mediatoren des Vorteils von Pioglitazon wurde von den Autoren für eine Folgepublikation angekündigt.

Interessant in diesem Zusammenhang ist eine rezente Publikation, die zeigte, dass der Effekt von Pioglitazon in der CHICAGO-Studie [9] zu einem wesentlichen Teil auf die Steigerung des HDL-Cholesterins durch Pioglitazon erklärt werden konnte [10]. Die CHICAGO-Studie verglich Pioglitazon vs. Glimepirid in ihrer Auswirkung auf die Progression der Intima-Media-Dicke und zeigte ähnlich wie PERISCOPE einen signifikanten Vorteil von Pioglitazon.

Keinesfalls darf davon ausgegangen werden, dass die günstige Auswirkung von Pioglitazon auf die Progression der koronaren Atherosklerose einen Klasseneffekt der Glitazone darstellt. Rosiglitazon, das zweite derzeit im Handel verfügbare Glitazon, steigert das LDL-Cholesterin um 18 % und hat weit weniger günstige Auswirkungen auf HDL-Cholesterin und Triglyzeride als Pioglitazon [11]. Es gibt keinerlei Evidenz für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Rosiglitazon; Metaanalysen zeigen sogar ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko unter Rosiglitazon-Therapie [12, 13].

Im Gegensatz dazu (und im Einklang mit den Resultaten der PERISCOPE-Studie) zeigte eine Metaanalyse für Pioglitazon eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos [14].

Der beobachtete Unterschied in der Atheroskleroseprogression zwischen Glimepirid und Pioglitazon war nicht groß ($< 1\%$ Änderung des Atherom-Volumens), die klinische Relevanz einer solchen geringen Verringerung der Atherom-Progression mag fragwürdig erscheinen. Die Größenordnung des in der PERISCOPE-Studie beobachteten Unterschieds in der Atheroskleroseprogression ist aber durchaus mit dem anderer wirksamer Therapiemodalitäten (wie etwa der Hochdosis-Statintherapie) vergleichbar [7].

Letztlich müssen natürlich klinische Endpunktstudien den Vorteil einer therapeutischen Intervention beweisen. Nach den Ergebnissen zur Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in PROACTIVE [15], nach der Metaanalyse zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Pioglitazon [14], und nach der CHICAGO-Studie [9], die eine geringere Progression der Intima-Media-Dicke unter Pioglitazon als unter Glimepirid beschrieb, ist aber die in der PERISCOPE-Studie gezeigte Überlegenheit der Pioglitazon-Therapie hinsichtlich der Progression der koronaren Atherosklerose ein weiterer wichtiger Mosaikstein im Gesamtbild der kardiovaskulären Risikoreduktion durch Pioglitazon.

Literatur:

1. Muller WA. Diabetes mellitus – long time survival. *J Insur Med* 1998; 30: 17–27.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.

3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Gallez P, Hermans W, Horowitz E, Kaul S, Laviola S, Littlejohn T, Lissin Z, Littenberg B, Liu J, Lonn E, MacIsaac A, Marmot M, Oparil S, Osler M, Sirtori CR, Tjornehoj A, Vague P, Verhaegh S, Vessella L, Walker R, Wilson P, Wolffenbuttel BH, Yusuf S. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.

4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545–59.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larochellière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Muzumdar ME; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; **299**: 1561–73.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 29–38.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556–65.
8. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzulyo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM; ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1304–16.
9. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, Perez A, Provost JC, Haffner SM. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; **296**: 2572–81.
10. Davidson M, Meyer PM, Haffner S, Feinstein S, D'Agostino R Sr, Kondos GT, Perez A, Chen Z, Mazzone T. Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2008; **117**: 2123–30.
11. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT, Jacober SJ; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1547–54.
12. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2457–71.
13. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; **298**: 1189–95.
14. 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.
15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmens L, Betteridge J, Birkeland K, Goly A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrhaj J, Smith U, Taton J; 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.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. med. Christoph H. Saely

VIVIT Institut und Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch
A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47

E-Mail: vivit@lkhf.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung