

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Für Sie gelesen: Efficacy  
Comparison of Trimetazidine with  
Therapeutic Alternatives in Stable  
Angina Pectoris: A Network  
Meta-Analysis**

Baminger H

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology* 2015; 22

(3-4), 84-86

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://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](http://www.kup.at/images/ads/kongress.pdf)

# Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Baminger

## ■ Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis

Danchin N, et al. *Cardiology* 2011; 120: 59–72.

### Einleitung

Das therapeutische Behandlungsziel für eine stabile Angina pectoris ist die Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Stress-induzierten ischämischen Episoden sowie die Prävention von Myokardinfarkten und Todesfällen. Nach den European Guidelines sind herzfrequenzsenkende Medikamente als First-Line-Therapie zu sehen, mit Betablockern als erste Option. Metabolische Arzneistoffe wie Trimetazidin oder Ranolazin werden neben anderen Medikamenten als Second-Line- oder Add-on-Therapie empfohlen [1].

Trimetazidin, als Langzeit-Behandlung einer stabilen Angina pectoris indiziert, zeichnet sich durch einen distinkten und komplementären Ansatz zu jenem von herzfrequenzsenkenden Agenzien aus, da es die Häufigkeit von pektanginösen Episoden reduziert und die Leistungsfähigkeit ohne Beeinflussung hämodynamischer Parameter verbessert [2, 3]. Während die meisten antianginösen Therapien darauf abzielen, die Balance zwischen myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf durch hämodynamische Wirkung wiederherzustellen, moduliert Trimetazidin die metabolischen Änderungen, die in den myokardialen Zellen unter ischämischen Bedingungen induziert werden, durch die direkte Steigerung der ATP-Level – ein Prozess, der für die myokardiale Integrität und Kontraktilität essenziell ist [4, 5]. In einer klinischen Evaluation induzierte Trimetazidin einen 33%igen Anstieg des myokardialen Phosphokreatin/ATP-Verhältnisses [6].

Daten vieler Studien und Meta-Analysen haben gezeigt, dass die in Tier- und In-vitro-Studien beschriebenen anti-ischämischen und kardioprotektiven Eigenschaften von Trimetazidin in klinisch signifikante antianginöse Benefits für Patienten mit stabiler Angina pectoris übertragen werden können [2, 3, 7]. In der Cochrane-Meta-Analyse aus 2005 zeigte sich für Trimetazidin im Vergleich zu Placebo: a) die Zeit bis zur 1 mm ST-Senkung (T1) war signifikant verbessert, b) die Anzahl der wöchentlichen Angina-pectoris-Attacken war signifikant reduziert und c) der Verbrauch an kurzwirksamen Nitraten war signifikant gesenkt. Zusammen unterstreichen diese Daten die Benefits einer Add-on-Therapie mit Trimetazidin durch zusätzliche antianginöse Wirksamkeit ohne Effekte auf hämodynamische Parameter, was einen komplementären Zugang zu dieser Krankheit darstellt.

Ziel der vorliegenden Meta-Analyse war es, die antianginöse Wirksamkeit von Trimetazidin mit der Wirksamkeit von anderen antianginösen Medikamenten zu vergleichen, die keinen Einfluss auf die Herzfrequenz haben.

### Methode und Ergebnisse

Für die vorliegende Studie wurden Medline- und Embase-Datenbanken durchsucht, wobei alle verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien berücksichtigt wurden, die die Effekte von nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Therapeutika auf Belastungstests und/oder klinische Kriterien bei Patienten mit stabiler Angina pectoris untersuchten. Alle relevanten Trimetazidin-Studien inklusive der VASCO-Studie wurden inkludiert. Die dabei zusammengefassten Daten wurden einer Netzwerkanalyse unterzogen. Dabei wurden 218 Studien mit insgesamt 19.028 Patienten in zumindest eine Netzwerkanalyse einbezogen. Studien, die Betablocker, Non-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker und Ivabradin enthielten, wurden ausgeschlossen. Die Wirkungen von Trimetazidin wurden statistisch mit Placebo hinsichtlich Belastungstoleranz und klinischen Kriterien verglichen.

Die Transposition der Ergebnisse in Sekunden zur klinischen Interpretation der Belastungstoleranz-Parameter zeigte eine durchschnittliche Verbesserung zugunsten von Trimetazidin von +46 Sekunden (95%-CI: 28;66) für die Gesamtbelastungsdauer, +55 Sekunden (35;77) für 1-mm-ST-Senkung (T1), +54 Sekunden (24;84) bis zum Auftreten von Angina pectoris und –1,95 (–2,88;–1,00) Attacken pro Woche gegenüber Placebo. Bei einer Analyse der Belastungstoleranz und den klinischen Kriterien waren die Unterschiede zwischen Trimetazidin und den anderen gruppierten antianginösen Wirkstoffen nicht signifikant mit +7 Sekunden (–12;28) für die Gesamtbelastungsdauer, –1 Sekunde (–23;22) für T1, +8 Sekunden (–22;40) bis zum Auftreten von Angina pectoris und –0,28 (–1,17;0,64) Attacken pro Woche (Abb. 1).

Im Vergleich mit Placebo konnte die Gesamtbelastungszeit durch Vastarel um +46 Sekunden, durch Nicorandil um +38 Sekunden verlängert werden (Abb. 2).

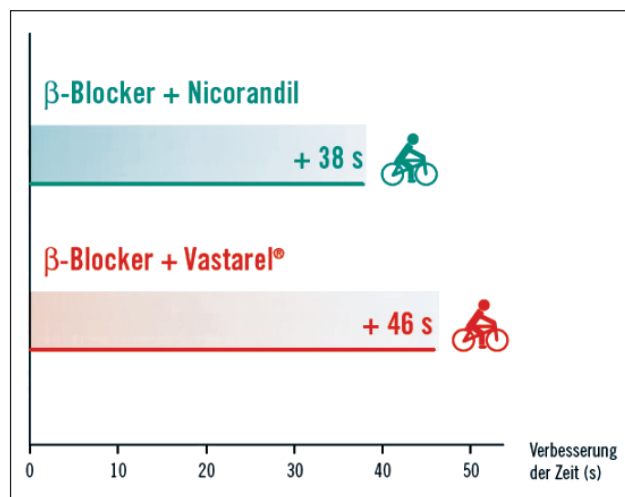
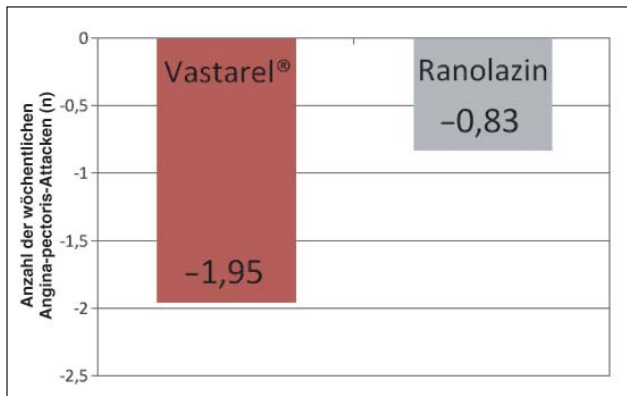


Abbildung 1: Verlängerung der Belastungsfähigkeit im Vergleich zu Placebo.  
© Sanova Pharma GesmbH.



**Abbildung 2:** Reduktion der wöchentlichen Angina-pectoris-Attacken im Vergleich zu Placebo. © Sanova Pharma GesmbH.

## Diskussion

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigen, dass Trimetazidin bei der Behandlung von belastungsinduzierten ischämischen Episoden genauso effektiv ist wie seine therapeutischen Alternativen (nicht-herzfrequenzsenkende antianginöse Behandlungen). Im Vergleich zu Placebo wurden bei allen Variablen signifikante Unterschiede festgestellt. Diese Daten stimmen mit jenen früher publizierter Studien überein, welche durchgehend die Effektivität von Trimetazidin bei der Behandlung einer stabilen Angina pectoris zeigen [2, 3, 7].

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse, welche die Anwendung von Trimetazidin als Monotherapie und – wichtiger und in Übereinstimmung mit den Guidelines [1] – als Kombinationstherapie unterstützen, müssen im Kontext der Wirkungsweise von Trimetazidin und seinem Sicherheitsprofil und im Kontext dessen gesehen werden, was über die Limitierungen von Kombinationsbehandlungen bei multiplen Therapien, die hämodynamische Parameter beeinflussen, bekannt ist [8]. Tatsächlich eignet sich Trimetazidin aufgrund seiner metabolischen Eigenschaften, welche die in den ischämischen Myozyten auftretenden Änderungen modulieren, besonders gut für eine Kombinationsbehandlung – Trimetazidin bietet antianginöse Benefits ohne Einfluss auf hämodynamische Parameter [2, 3]. Zusätzlich haben Sicherheitsdaten konsistent gezeigt, dass Trimetazidin sowohl unter klinischen [7] als auch unter Alltagsbedingungen [9] gut toleriert wird.

Obwohl die präsentierten Daten keine Langzeitdaten und -prognosen darstellen, legen In-vitro- und In-vivo-Daten nahe, dass eine Trimetazidin-Behandlung kardioprotektiv bei chronischen ischämischen Herzerkrankungen sein könnte. Überdies zeigte eine Trimetazidin-Behandlung in klinischen Studien eine signifikant verbesserte Linksventrikelfunktion bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und bei Patienten mit chronischen Koronarerkrankungen [10, 11].

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen, dass Trimetazidin sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris effektiv ist und die antianginöse Wirksamkeit von Trimetazidin vergleichbar jener von anderen nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Alternativen ist. ►

## Literatur:

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81.
2. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (Suppl 4): 853–9.
3. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand*. *Eur Heart J* 2001; 22: 2267–74.
4. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–8.
5. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 207–58.
6. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 942–8.
7. Sellier P, Broustet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361–9.
8. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 351.
9. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study. *TRIMetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path*. *Clin Drug Investig* 2004; 24: 731–8.
10. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 898–901.
11. Shlyakhto EV, Almazov VV, Nifontov EM, et al. Antianginal effects of trimetazidine and left ventricular function improvement in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2: 119–24.

## Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien, Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

## Kommentar des Experten

Die vorliegende Meta-Analyse stellt den Versuch dar, mittels einer Netzwerkanalyse die Effekte von nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Therapiestrategien zu vergleichen.

218 Studien mit insgesamt 19.028 Patienten entsprachen den Auswahlkriterien für die vorliegende Analyse. Das bedeutet, dass die mittlere Patientenanzahl in den eingeschlossenen Studien lediglich 87 betrug, wobei mit der VASCO-Studie als einzelne Studie bereits 1962 Patienten inkludiert wurden. Einen sehr ungewöhnlichen Aspekt in der vorliegenden Arbeit stellt die Publikation einer Originalarbeit (VASCO-Studie) als Teil der methodisch sicherlich in einzelnen Aspekten als mangelhaft anzusehenden Meta-Analyse dar.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen allerdings im Wesentlichen die Resultate einer Cochrane-Meta-Analyse, die 6 Jahre davor publiziert wurde.

Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Nicht-herzfrequenzsenkende medikamentöse Therapiestrategien (Dihydropyridine, langwirksame Nitrate, Nico-

randil, Ranolazin, Trimetazidin) sind gegenüber Placebo in Bezug auf antianginöse Effekte signifikant überlegen.

2. Die genannten nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Therapeutika sind in ihrer antianginösen Wirksamkeit untereinander vergleichbar, wobei die Unterschiede zwischen den Substanzen nicht signifikant waren.
3. Aus der vorliegenden Meta-Analyse können weder Sicherheitsdaten abgeleitet noch eine Aussage über die prognostische Bedeutung dieser Therapiestrategien getroffen werden.

Entsprechend der aktuellen Therapierichtlinien der internationalen Fachgesellschaften sind nicht-herzfrequenzsenkende antianginöse Therapeutika wie Nicorandil, Ranolazin, Trimetazidin, Dihydropyridine und langwirksame Nitrate als Medikamente der zweiten Wahl in der pharmakologischen Therapie der stabilen Angina pectoris anzusehen. Festzuhalten ist, dass die koronare Revaskularisationstherapie (z. B. mittels Koronarangioplastie) eine sehr effektive Methode darstellt, pektanginöse Beschwerden zu behandeln, die auf eine medikamentöse Standardtherapie unzureichend ansprechen.

J. Auer, Braunau



# 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**