

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

## Für Sie zusammengefaßt

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2007; 14*

*(1-2), 40-42*

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,-

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

**Journal für Kardiologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Für Sie zusammengefaßt

## Effekt von Pioglitazon verglichen mit Glimperid auf die Intima-Media-Dicke bei Typ-2-Diabetes

Autorin: S. Höfler-Speckner

Die sonographische Messung der Arteria carotis communis Intima-Media-Dicke (CIMD) hat sich als Marker für das Ausmaß der koronaren Atherosklerose bewährt und wurde zur Objektivierung des Effekts von Pioglitazon\* auf das kardiovaskuläre Risiko beim Typ-2-Diabetiker in der CHICAGO-Studie [1] herangezogen. Im Vergleich zu Glimperid konnte mit Pioglitazon eine Verzögerung der Zunahme der CIMD nachgewiesen werden.

### Bekannte Effekte der Glitazone

Bekanntermaßen haben Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ein deutlich höheres Herzinfarktrisiko und eine schlechtere Prognose nach Myokardinfarkt als Nichtdiabetiker. Selbst nach Reduktion der bisher bekannten Risikofaktoren durch antihypertensive und lipidsenkende Therapien bleibt dieses Herzinfarktrisiko weiter erhöht. Daher wird intensiv nach weiteren atherosklerosemindernden Therapien geforscht.

Thiazolidindione wie Pioglitazon und Rosiglitazon sind selektive Agonisten des PPAR- $\gamma$  („peroxisome proliferator-activated receptor gamma“). Durch Bindung an diesen Rezeptor wird eine Reduktion der Insulinresistenz erreicht. Dadurch kommt es zu einer verminderten Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe, Förderung der

Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur und Senkung der Glukoseproduktion der Leber. Insgesamt resultiert daraus ein verminderter Bedarf an Insulinsekretion aus dem Pankreas. Nachweisen lassen sich diese Effekte durch eine Verminderung der Triglyzeride und eine Erhöhung der HDL-Werte sowie eine Senkung der LDL-Partikelzahl.

Unter dem Einfluß von Thiazolidindionen konnte außerdem in isolierten Gefäßwandzellen eine modulierte Genexpression gefunden werden, die auf eine antiatherogene Wirkung hinweist. Unabhängig von der glykämischen Regulation besteht außerdem ein positiver Einfluß auf inflammatorische Prozesse, Gerinnungsfaktoren, die Endothelzellfunktion und – vor allem bei Pioglitazon – auf das Lipidprofil.

### Risikoprädiktor Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (CIMD) korreliert sehr gut mit dem Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse. Anhand einer einfachen sonographischen Bestimmung der Gefäßwanddicke kann dies objektiviert werden. Der Einsatz von Statinen, die nachgewiesenermaßen einen antiatherogenen Effekt haben, führt zu verzögerter Progression der CIMD. Diese Methode wurde auch für die kürzlich im „JAMA“ veröffentlichte CHICAGO- (Carotid intima-media thickness in atherosclerosis using pioglitazone-) Studie von Mazzone et al. [1] herangezogen.

### Die CHICAGO-Studie

CHICAGO ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Langzeitstudie und sollte den in der PROactive-Studie gezeigten gefäßprotektiven Effekt von Pioglitazon ergänzen. Verglichen wurde der Effekt von Pioglitazon vs. Glimperid auf die Progression der Intima-Media-Dicke über den

Zeitraum von 72 Wochen bei Typ-2-Diabetikern im Großraum Chicago. Bezüglich Ethnie, Geschlecht und Alter wurde auf ein ausgewogenes Patientengut geachtet. Zur Erreichung der Zielglukosewerte war in beiden Gruppen eine zusätzliche Gabe von Metformin und Insulin möglich. Die sonographische CIMD-Bestimmung wurde 24, 48 und 72 Wochen nach Randomisierung vom selben Untersucher am selben Gerät durchgeführt. Zusätzlich erfolgte die regelmäßige Nüchternblutzucker- und HbA1c-Bestimmung sowie Evaluierung von unerwünschten Wirkungen und Erfassung von Krankheitsereignissen. Der primäre Endpunkt war die absolute Änderung der Dicke der posterioren Gefäßwandabschnitte beider Halschlagadern 72 Wochen nach Randomisierung. Als klinischer zusammengesetzter primärer Endpunkt wurden kardiovaskuläre Mortalität, überlebter Herzinfarkt und ischämischer Insult festgelegt. Als weitere Endpunkte galten koronare Revaskularisation, Thrombendarterektomie der Arteria carotis und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und Herzinsuffizienz.

### Gefäßprotektive Wirkung von Pioglitazon bestätigt

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der PROactive-Studie, die unter Pioglitazongabe eine Reduktion der sekundären Endpunkte (allgemeine Mortalitätsrate, Myokardinfarkt und Schlaganfall) um signifikante 16 % aufwies, ließ sich in der CHICAGO-Studie nach 72 Wochen Therapie mit Pioglitazon eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen CIMD um 0,001 mm erreichen, wohingegen in der Glimperidgruppe eine Zunahme der CIMD um 0,12 mm gemessen wurde (Abb. 1). Eine Reduktion des Risikos für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse ist somit vermutlich auf einen antiatherogenen Effekt von Pioglitazon zurückzuführen.

\* In Österreich ist Pioglitazon als Actos® von Takeda im Handel.

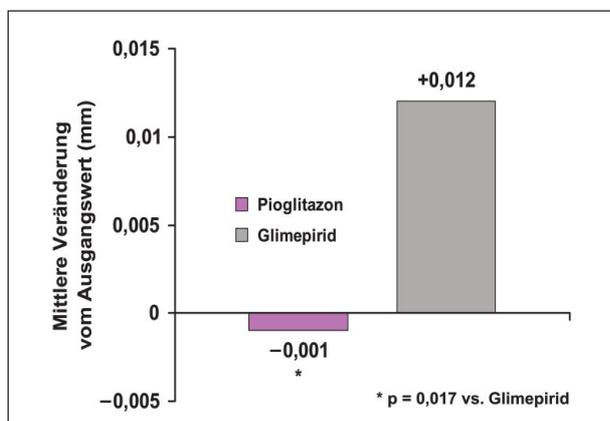


Abbildung 1: Pioglitazon vs. Glimperid: Einfluß auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis (mod. nach [1])

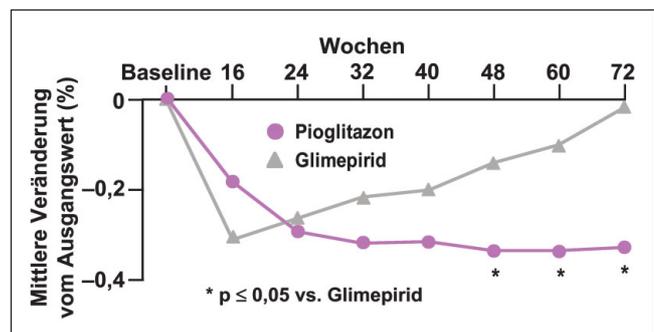


Abbildung 2: Pioglitazon vs. Glimperid: Wirkung auf das HbA1c (mod. nach [1])

Weitere Vorteile der Pioglitazonwirkung zeigten sich in einer dauerhaft stabileren Wirkung auf das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c). Zwar kam es in der Pioglitazongruppe im Gegensatz zum relativ schnellen Wirkeintritt unter Glimepirid erst nach 16 Wochen zur maximalen Blutzuckersenkung, dafür blieb dieser Wert bis zum Studienende konstant. Unter Glimepirid wurde dagegen nach der initialen HbA1c-Senkung ein kontinuierlicher Wiederanstieg bis zum Ausgangswert beobachtet (Abb. 2). Auch der Anteil des High-density Lipoprotein (HDL) nahm unter Pioglitazon zu. Nach 72 Wochen Therapie lag er 5,8 % über dem Ausgangswert. In der Glimepiridgruppe ließ sich ein Anstieg um ein Prozent verzeichnen ( $p = 0,12$ ). Ebenso ließ sich die bereits bekannte Reduktion der Serumtriglyzeride unter Pioglitazon reproduzieren.

Bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte fand sich eine numerisch höhere Inzidenz in der Glimepiridgruppe verglichen mit Pioglitazon. Hauptsächlich waren hierfür in der

Glimepiridgruppe durchgeführte koronare Revaskularisationen verantwortlich.

#### **Bekanntes Sicherheitsprofil**

Die unerwünschten Wirkungen von Pioglitazon und Glimepirid waren mit den Ergebnissen vorangehender Studien vergleichbar. Insgesamt kam es unter der Sulfonylharnstofftherapie öfter zum Auftreten von Hypoglykämien, und unter Pioglitazon ließ sich das Auftreten von peripheren Ödemen und die daraus resultierende Gewichtszunahme häufiger beobachten. Zum Auftreten einer höhergradigen Herzinsuffizienz kam es lediglich in einem Fall.

#### **Kampf der Atheroskleroseprogression**

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Typ-2-Diabetiker nicht nur aufgrund der stabilen positiven Beeinflussung der Blutglukosespiegel von einer Therapie mit Pioglitazon profitieren können. Anhand der nun vorliegenden Daten der CHICAGO-Studie konnte gezeigt werden, daß Pioglitazon einen

antiatherogenen Effekt aufweist, der die Progression der diabetischen Makroangiopathie verzögern kann.

#### **Literatur:**

1. 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.

#### **Weitere Quellen:**

– 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, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthner G, Schmitz O, Skrha 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.

– PROactive-results.com

## Den Weg zur optimalen Hypertonieeinstellung und Organprotektion könnten ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker auch gemeinsam gehen

Autorin: S. Höfler-Speckner

Bereits eine Senkung des Blutdrucks von 20 mmHg reduziert das Risiko, an einem kardio- oder zerebrovaskulären Ereignis zu versterben, um 50 %. Doch im Gegensatz zu anderen Antihypertensivaklassen konnte für ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Typ-1-Blocker (AT<sub>1</sub>-Blocker) eine zusätzliche herz-, nieren- und gefäßprotektive Wirkung nachgewiesen werden. Beide führen auch zu einem Rückgang der Diabetesinzidenz.

Obwohl beide Substanzklassen über Angriffspunkte im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, hat sich gezeigt, daß ein ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II, besonders nach längerer Anwendung, nicht vollständig unterbinden kann. Durch die unselektive Wirkung sowohl auf den Angiotensin-Rezeptor-Typ 1 (AT<sub>1</sub>) als auch auf den Angiotensin-Rezeptor-Typ 2 (AT<sub>2</sub>) fällt auch der protektive Effekt des Angiotensins II weg. AT<sub>1</sub>-Blocker hingegen haben nur eine geringe Affinität zu AT<sub>2</sub>. So wird Angiotensin II an den AT<sub>2</sub> verlagert und dieser dadurch stimuliert. Der positive antiproliferative und antiinflammatorische AT<sub>2</sub>-vermittelte Effekt wird begünstigt und nur die AT<sub>1</sub>-medierte vaso-konstriktorische Wirkung hintangehalten. Durch die lange Wirkdauer von 24 Stunden kann mit Telmisartan ein frühmorgendlicher (physiologischer) Anstieg des Blutdrucks vermieden werden, der statistisch gesehen für vermehrtes Auftreten von Schlaganfällen und Myokardinfarkten in dieser Zeit verantwortlich ist. Neben der Blockierung des AT<sub>1</sub>-Rezeptors aktiviert Telmisartan als einziger AT<sub>1</sub>-Blocker in physiologischer Konzentration in vitro auch den PPAR-γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), der durch die Erhöhung der Insulinsensitivi-

tät in den Zielzellen eine Rolle bei der Steuerung des Glukose- und Lipidstoffwechsels spielt. Zusätzlich lassen Tierstudien vermuten, daß durch die AT<sub>2</sub>-vermittelte Wirkung von AT<sub>1</sub>-Blockern ein schützender oder wachstumsfördernder Effekt auf Nervengewebe besteht. Die durch die lange Wirkdauer nur einmal täglich erforderliche Einnahme erhöht gleichzeitig die Einnahmecompliance.

Diese vermutete Überlegenheit der AT<sub>1</sub>-Blocker gegenüber den ACE-Hemmern wurde bisher in keiner großen Studie direkt überprüft. Bereits vorliegende Studienergebnisse mit ähnlichen Patientengruppen und Endpunkten lassen jedoch darauf schließen, daß beide Substanzklassen bei Zustand nach Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz ähnlich gut wirken. ACE-Hemmer sind bei stabiler Angina pectoris den AT<sub>1</sub>-Blockern wohl überlegen, wohingegen AT<sub>1</sub>-Blocker bei Linksventrikelhypertrophie, Nephropathie und als Schutz vor Schlaganfall günstiger sein könnten.

Der bisher am besten überprüfte ACE-Hemmer ist Ramipril. Die HOPE-Studie konnte zeigen, daß Ramipril eine Reduktion der Mortalitätsrate und des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Nephropathie und diabetesbezogene Komplikationen bewirken kann. Es liegt daher nahe, weitere Substanzen an der Wirkung von Ramipril zu messen.

Seit 2003 läuft nun die ONTARGET-Studie (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), die die kardioprotektive Wirkung von Telmisartan und Ramipril evaluiert. Die Teilnehmer sind älter als 55 Jahre, in ihrer Anamnese finden sich koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Diabetes. Die Patienten erhalten randomisiert entweder Ramipril plus Placebo, Telmisartan plus Placebo oder Ramipril und Telmisartan. Die Schwesterstudie TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE iNtoler-

ant subjects with cardiovascular Disease) überprüft die Wirksamkeit von Telmisartan im Vergleich zu Placebo bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit. Das primäre Outcome beider Studien, die insgesamt 31.550 Patienten einschließen und über einen Zeitraum von 5,5 Jahren angelegt sind, ist eine Zusammensetzung aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Telmisartan wurde als Vergleichssubstanz zu Ramipril ausgewählt, weil es unter den AT<sub>1</sub>-Blockern die längste Halbwertszeit und eine besonders hohe Affinität zu AT<sub>1</sub> hat.

Wenn die bereits vorliegenden Studiendaten durch die zwei großen Langzeitstudien TRANSCEND und ONTARGET bestätigt werden, könnte Telmisartan in Zukunft in der Prävention und der Behandlung des Metabolischen Syndroms, des Diabetes und der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen. Bei Patienten mit einem hohen kardio- und zerebrovaskulären Risiko muß eine suffiziente Blutdruckeinstellung erfolgen. Bisher vorliegende Daten sprechen dafür, daß auch eine Kombination aus ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker diesbezüglich hilfreich wäre. Die voraussichtlich 2008 publizierten Daten der ONTARGET-Studie werden die dringend benötigten langfristigen Daten zur Verträglichkeit einer Kombinationstherapie liefern und könnten zu einer Änderung der bisher gängigen medikamentösen Blutdruckeinstellung führen.

### Quellen:

- Data presented at the World Congress of Cardiology, Barcelona, Spain 2006. <http://www.ontarget-micardis.com>
- Neldam S. Telmisartan/hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *Aging Health* 2006; 3: 395–408.
- The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetologica* 2005; 42: 50–6.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Simone Höfler-Speckner  
A-1120 Wien, Ehrenfeldgasse 14

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)