

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Bedeutung der ONTARGET-Ergebnisse für die Behandlung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten

Eber B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(5-6), 189-191

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

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.

Bedeutung der ONTARGET-Ergebnisse für die Behandlung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten

B. Eber

■ Kurzfassung

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) spielt eine entscheidende Rolle in der Volumen- und Blutdruckregulation und verhindert ischämische Zell- und Organschäden im Rahmen eines akuten Volumenmangels. Doch mittel- und langfristig führt ein Überangebot an Angiotensin II durch Vaskokonstriktion, Salz- und Wasserretention sowie Remodelling zu einer Steigerung der kardiovaskulären Mortalität.

Bereits die HOPE-Studie zeigte, dass eine Behandlung mit dem ACE-Hemmer Ramipril durch die Blockierung des RAS jedes fünfte schwere kardiovaskuläre Ereignis bei Hochrisikopatienten verhindert. Die ONTARGET-Studie konnte nun die naheliegende Vermutung verifizieren, dass der Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) Telmisartan der Wirkung von Ramipril bezüglich Senkung des kardiovaskulären Risikos gleichwertig ist. Doch im Gegensatz zum ACE-Hemmer besitzt Telmisartan ein besseres, placeboartiges Verträglichkeitsprofil. ONTARGET lieferte noch einen weiteren interessanten Aspekt: Die Kombination von Ramipril mit dem ARB erzielt keine bessere Wirksamkeit, sondern führt zur Zunahme von unerwünschten Wirkungen.

Die HOPE-Studie [1] hat deutlich gezeigt, dass eine Blockade des RAS weit über die blutdrucksenkende Wirkung hinaus Mortalität und Morbidität kardiovaskulärer Erkrankungen positiv beeinflussen kann. 9297 Patienten mit manifester Gefäßerkrankung (KHK, ischämischer Insult, PAVK) oder Typ-2-Diabetiker mit mindestens einem Endorganschaden erhielten in einem 2x2 fraktionellem, doppelblinden, prospektiven Design entweder 10 mg Ramipril oder Placebo bzw. Vitamin E 400 mg/die. Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste das Auftreten von Myokardinfarkt (MI), ischämischem Insult oder kardiovaskulärem Tod innerhalb des 4,5-jährigen Beobachtungszeitraumes. Das relative Risiko hierfür sank durch die Anwendung von 10 mg Ramipril im Vergleich zu Placebo um beeindruckende 22 %. Die HOPE-Studie veränderte die therapeutische Landschaft, da nun bewiesen war, dass ACE-Hemmer nicht nur bei linksventrikulärer Dysfunktion, sondern eben auch bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit erhaltener Funktion des linken Ventrikels die Mortalität reduzieren können. In der Folge stieg die Verwendung von Ramipril sprunghaft an.

■ Lücke im System

Doch bekanntermaßen können ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II, besonders nach längerer Anwendung, nicht vollständig unterbinden, da Angiotensin II auch über alternative Stoffwechselwege, die vom Angiotensin-Converting-Enzym unabhängig sind, produziert werden kann („Escape Effekt“) [2]. Durch die unselektive Wirkung sowohl auf den Angiotensin Rezeptor Typ 1 (AT1) als auch auf den

Angiotensin-Rezeptor Typ 2 (AT2) fällt zusätzlich der protektive Effekt des Angiotensin II weg. AT1 scheinen neben Vaskokonstriktion, Salz- und Wasserretention sowie Remodelling auch in die Entstehung von Linksventrikelhypertrophie, kardiale Arrhythmien, Atherosklerose, Glomerulosklerose, Schlaganfall und Demenz involviert zu sein [3, 4].

Eine weitere typische ungünstige Eigenschaft von ACE-Hemmern entsteht vermutlich durch die Wirkung von ACE auf das Bradykininsystem: Der hemmende Effekt auf das vasodilatatorische Bradykinin fällt weg, worauf viele der Anwender mit trockenem Reizhusten und Angioödemem reagieren [5].

ARB hingegen binden direkt an AT1 und blockieren diesen. Der positive antiproliferative und antiinflammatorische AT2-vermittelte Effekt wird begünstigt und nur die AT1 mediierte vasokonstriktive Wirkung hintangehalten [6].

■ ONTARGET

Es lag daher nahe, im Bereich der ARB nach Alternativen zum Goldstandard ACE-Hemmer zu suchen. Die ersten Ergebnisse der ONTARGET-Studie (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [7] wurden jüngst veröffentlicht. ONTARGET hatte zum Ziel, die Wirkung von Telmisartan und Ramipril zur kardiovaskulären Sekundärprävention zu vergleichen. Es sollte herausgefunden werden, ob der ARB Telmisartan dem ACE-Hemmer bezogen auf die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, MI und ischämischer Insult und anderen bei Risikopatienten zumindest gleichwertig ist (Non-Inferiority-Teil). Außerdem galt es zu untersuchen, ob eine Kombination aus beiden Wirkstoffen eine Steigerung des Benefits bringt. ONTARGET ist die größte OUTCOME-Studie, die jemals mit einem ARB durchgeführt wurde.

■ Warum Telmisartan?

Telmisartan wurde als Vergleichssubstanz zu Ramipril ausgewählt, weil es unter den AT1-Blockern die längste Halbwertszeit, eine besonders hohe Affinität zum AT1 sowie ein günstiges, placeboartiges Nebenwirkungsprofil besitzt [8]. Es ist im Gegensatz zu anderen Sartanen keine Prodrug. Seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei 24 Stunden [9], die längste unter den ARB [10, 11].

Aufgrund seiner guten lipophilen Eigenschaften penetriert Telmisartan durch die Zellmembran und gelangt auch in tiefe Gewebsschichten. Da Telmisartan biliär eliminiert wird, nimmt die Nierenfunktion keinen wesentlichen Einfluss auf die Ausscheidung. Bei milder bis moderater Niereninsuffizienz ist also keine Dosisanpassung erforderlich [12]. Entsprechend dem biliären Eliminationsweg ist es bei Gallen-

wegsobstruktion oder schweren Leberschäden kontraindiziert. Bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist eine geringere Anfangsdosis zu wählen.

Neben der Blockierung des AT1 scheint Telmisartan als einziger AT1-Blocker in physiologischer Konzentration auch den PPAR- γ -Rezeptor (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) zu stimulieren, der durch die Erhöhung der Insulinsensitivität in den Zielzellen eine Rolle bei der Steuerung des Glukose- und Lipidstoffwechsels spielt [13]. Die durch die lange Wirkdauer nur einmal täglich erforderliche Einnahme erhöht gleichzeitig die Einnahmecompliance.

■ Studiendesign

Die Teilnehmer von ONTARGET waren älter als 55 Jahre und in ihrer Anamnese fanden sich wie bei der HOPE-Studie koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Diabetes-Typ-2 mit zumindest einem Endorganschaden. Einschlusskriterien und Endpunkte waren mit jenen der HOPE-Studie ident. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 10 mg/die Ramipril plus Placebo, 80 mg/die Telmisartan plus Placebo oder 10 mg Ramipril und 80 mg Telmisartan. Primärer Endpunkt war eine Zusammensetzung aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde der primäre Endpunkt der HOPE-Studie (Zusammensetzung aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) gewählt, weitere sekundäre Endpunkte waren Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Vorhofflimmern, Demenz und kognitive Beeinträchtigung, Nephropathie und erforderliche Revaskularisierungsmaßnahmen. Weitere Endpunkte stellten die Gesamtmortalität exklusive kardiovaskulärer Endpunkte, Angina pectoris, Linksventrikelhypertrophie, mikrovaskuläre Komplikationen bei Diabetes, Blutdruckveränderungen und Malignomentstehung dar. Insgesamt waren 733 Spitäler in 40 Ländern in die ONTARGET-Studie involviert. Nach einer einfach geblindeten Einführungsperiode, in der alle 29.019 Studienteilnehmer Ramipril und Telmisartan in aufsteigender Dosierung erhielten, um die Verträglichkeit (Husten, Hypotonie und Hyperkaliämie) zu überprüfen, wurden nur jene Personen eingeschlossen, die in dieser

Phase beide Studienmedikationen gut tolerierten. Schließlich wurden 25.620 Patienten doppelblind und prospektiv in die 3 Behandlungsarme randomisiert. 8542 Personen erhielten 80 mg Telmisartan, 8576 Personen erhielten 10 mg Ramipril, 8502 Personen erhielten die Kombinationstherapie. Nach initial engmaschigen Kontrollen erfolgten die Folgeuntersuchungen alle 6 Monate. Der Beobachtungszeitraum betrug 5,5 Jahre. Der durchschnittliche Blutdruck zu Studienbeginn lag bei 141,8/82,1 mmHg.

Jene Patienten die eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit entwickelten, wurden in die Schwesternstudie TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease) eingeschleust. Sie überprüft die Wirksamkeit von Telmisartan im Vergleich zu Placebo bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit [14]. Die Ergebnisse von TRANSCEND werden voraussichtlich im Herbst 2008 publiziert.

■ Ergebnis

23,7 % der Personen aus der Ramipril-Gruppe setzten die Studienmedikation frühzeitig ab. Im Telmisartan-Arm waren es 21 % und die Kombinationstherapie wurde von 22,7 % vor Ende des Beobachtungszeitraumes beendet. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Wirkungen war unter Telmisartan signifikant geringer als unter Ramipril ($p = 0,02$) und der Kombinationstherapie ($p < 0,001$). Unter der Therapie mit Ramipril traten signifikant häufiger Reizhusten und Angioödem auf als mit Telmisartan. Umgekehrt ereigneten sich signifikant häufiger hypotensive Symptome in der Telmisartan- als in der Ramipril-Gruppe. Unter der Kombinationstherapie ereigneten sich signifikant öfter symptomatische hypotensive Episoden, Synkopen, Diarrhoe und Niereninsuffizienz als mit Ramipril alleine (Tab. 1).

Patienten aus der Telmisartan- und Kombinationsgruppe zeigten etwas niedrigere Blutdruckwerte als die der Ramipril-Gruppe (0,9/0,6 resp. 2,4/1,4 mmHg weniger als mit Ramipril). Die Zahl jener Personen, die eine Verdoppelung des Kreatininwertes zeigten, war in den 3 Behandlungsarmen gleich hoch. In der Kombinationsgruppe traten signifikant öfter Hyperkaliämien über 5,5 mmol/l auf ($p < 0,001$).

Tabelle 1: Abbruchraten*. Nachdruck mit Genehmigung aus [7]. © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Variable	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Kombinations- therapie (n = 8502)	Telmisartan vs. Ramipril		Kombinationstherapie vs. Ramipril	
				Relat. Risiko	p-Wert	Relat. Risiko	p-Wert
Abbrüche gesamt*	2099 (24,5 %)	1962 (23,0 %)	2495 (29,3)	0,94	0,02	1,20	< 0,001
Abbruchgründe							
Hypotensive Episoden	149 (1,7 %)	229 (2,7 %)	406 (4,8 %)	1,54	< 0,001	2,75	< 0,001
Synkopen	15 (0,2 %)	19 (0,2 %)	29 (0,3 %)	1,27	0,49	1,95	0,03
Reizhusten	360 (4,2 %)	93 (1,1 %)	392 (4,6 %)	0,26	< 0,001	1,10	0,19
Diarrhoe	12 (0,1 %)	19 (0,2 %)	39 (0,5 %)	1,59	0,20	3,28	< 0,001
Angioödem	25 (0,3 %)	10 (0,1 %)	18 (0,2 %)	0,40	0,01	0,73	0,30
Niereninsuffizienz	60 (0,7 %)	68 (0,8 %)	94 (1,1 %)	1,14	0,46	1,58	< 0,001

* Es gab keine prädefinierten Kriterien für einzelne schwere Ereignisse. Die angeführten Gründe sind jene, die von den Untersuchern für den Abbruch der Studienmedikation genannt waren.

Ein Patient könnte mehrere Abbruchkriterien aufgewiesen haben, da die Patienten ermutigt wurden, die Studienmedikation wieder aufzunehmen, wenn immer möglich.

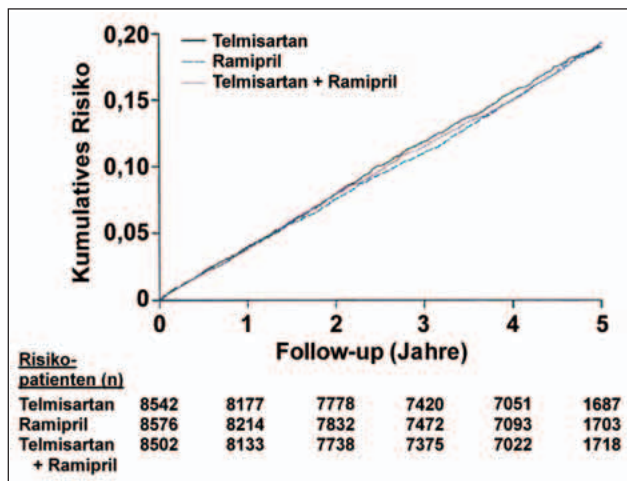


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des zusammengesetzten primären Endpunktes: kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in den 3 Behandlungsarmen. Nachdruck mit Genehmigung aus [7]. © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Outcome

Der zusammengesetzte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) trat bei 16,5 % der Patienten im Ramiprilarm, bei 16,7 % in der Telmisartan- und bei 16,3 % in der Kombinationsgruppe ein. Der zusammengesetzte sekundäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall = primärer Endpunkt der HOPE-Studie) ereignete sich in 14,1 % (Ramipril) respektive 13,9 % (Telmisartan). Somit konnte die Non-Inferiorität von Telmisartan gegenüber Ramipril bewiesen werden ($p = 0,001$) (Abb. 1). Die Kombinationstherapie erwies sich ebenfalls als nicht inferior. Auch bezogen auf die weiteren sekundären Endpunkte waren Ramipril und Telmisartan ähnlich wirksam.

Bis auf das signifikant größere relative Risiko für das erstmalige Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung unter der Kombinationstherapie (1,3 Kombinationstherapie, 1,04 Ramipril und Telmisartan; $p < 0,001$) unterschieden sich auch die Ergebnisse des sekundären Outcome nicht [7].

Bedeutung für die Praxis

Die Effektivität von ACE-Hemmern zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse konnte mehrfach überzeugend bewiesen werden. ONTARGET zeigte nun, dass Telmisartan das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bei Hochrisikopatienten über die blutdrucksenkende Wirkung hinaus genauso effektiv senkt wie das als organprotektiv etablierte Ramipril, das zu einer signifikanten Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse sowie von Todesfällen führt

(relative Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod –22 %, –20 % Myokardinfarkte, –32 % Schlaganfälle). Allerdings wird Telmisartan besser vertragen, was ein sehr wichtiger Aspekt in der lebenslangen Therapie ist. Denn gute Verträglichkeit ist der Schlüssel zu guter Patientencompliance und zum Erfolg der Therapie. Die Kombinationstherapie aus ARB und ACE-Hemmern in Höchstdosis steigert die Effektivität nicht, sondern erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen.

Fazit

- ACE-Hemmer gelten bislang als Goldstandard zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse, sind jedoch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht immer einsetzbar.
- Der ARB Telmisartan reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Hochrisikopatienten gleich gut wie der ACE-Hemmer Ramipril.
- Telmisartan ist besser verträglich als Ramipril und führt zu einer höheren Therapietreue.
- Die Kombinationstherapie aus ARB und ACE-Hemmern in Höchstdosis zeigt vermehrt Nebenwirkungen, jedoch offenbar keinen additiven klinischen Benefit.

Literatur:

1. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 146–53.
2. Ball SG, White WB. *Am J Cardiol* 2003; 91: 15G–21G.
3. Unger T, Chungo O, Csikos T, Culman J, Gallinat S, Gohlke P, Höhle S, Meffert S, Stell M, Stroth V, Zhu YZ. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl): 95–103.
4. Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood press* 2003;12: 70–88.
5. Alderman CP. Adverse effects of ACE-inhibitors. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 55–61.
6. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 3–14.
7. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
8. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs* 1998; 56: 1039–44.
9. Neutel J, Smith DH. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 58–63.
10. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–45.
11. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl 2): S13–S16.
12. Stangier J, Su CA, Brickl R, Franke H. Pharmacokinetics of single-dose telmisartan 120 mg given during and between hemodialysis in subjects with severe renal insufficiency: comparison with healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40: 1365–72.
13. Neldam S. Telmisartan/Hydrochlorothiazid in the Treatment of Hypertension. *Aging Health* 2006; 2: 395–408.
14. The ONTARGET/TRANSCEND Trial Program: Baseline data. *ACTA Diabetol* 2005; 42: 50–6.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Eber
II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation
Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH
A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42
E-Mail: bernd.eber@klinikum-wegr.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](#)