

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2008; 12

(4), 41-42

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

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 Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. 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 Hypertonie

- ✓ 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 gelesen

Zusammengefasst von Dr. med. S. Höfler-Speckner

Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial.

The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf et al. Lancet 2008; 372: 1174–83.

Hintergrund

ACE-Hemmer reduzieren die Inzidenz von Mortalität, Myokardinfarkten, ischämischen Insulten und Herzinsuffizienz bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus [1–3]. Bei 20 % aller Anwender – speziell Frauen und Asiaten – besteht jedoch eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, die sich meist in Husten, hypotensiven Episoden, Nierenfunktionseinschränkung und angioneurotischen Ödemen äußert [4–5]. Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) sind für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten ähnlich wirksam, aber besser verträglich als ACE-Hemmer [6, 7].

Bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz und ACE-Hemmer-Unverträglichkeit reduzieren ARB im Vergleich zu Placebo die Mortalität und Rehospitalisierungsraten [8, 9]. Zusätzlich zeigten Studien im Vergleich zu Betablockern eine deutlichere Reduktion der Schlaganfallinzidenz und der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit moderater Hypertonie und Linksherzventrikulärhypertrophie [10].

Bislang fehlen jedoch aussagekräftige Daten über die Wirkung von ARB auf kardiovaskuläre Ereignisse bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten [11].

Die TRANSCEND-Studie (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) untersuchte, ob die Langzeiteinnahme von Telmisartan im Ver-

gleich zu Placebo (aber gleichzeitig bestehender optimierter Therapie) bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit die Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Hochrisikodiabetes (Makroangiopathie) ohne vorher bestehende Herzinsuffizienz reduzieren kann [12].

Methode

Im Rahmen der ONTARGET-Studie (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [12] (siehe auch [J Kardiologie 2008; 15: 189–91]) wurden zwischen November 2001 und Mai 2004 in insgesamt 630 Spitälern in 40 Ländern 5926 Personen randomisiert, die eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit aufwiesen. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz, Ausflusstrakt-Obstruktion, restriktiver Perikarditis, angeborenen Herzfehlern, Synkopen unklarer Genese, geplanten herzchirurgischen Maßnahmen oder Revaskularisationsmaßnahmen, schwerer arterieller Hypertonie u. a.

Nach einer einfach geblindeten Eingangsphase (eine Woche Placebo gefolgt von zweiwöchiger Einnahme von Telmisartan 80 mg für alle Studienteilnehmer) wurden 2954 Patienten dem Verumarm zugeteilt (Telmisartan 80 mg) und 2972 dem Placeboarm. In beiden Gruppen war die Optimierung der Therapie mit antihypertensiven, thrombozytenaggregationshemmenden und lipidsenkenden Substanzen zugelassen.

Primärer Endpunkt war eine Zusammensetzung aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Ein sekundärer Endpunkt war die Zusammensetzung aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt und Schlaganfall (primärer Endpunkt der HOPE-Studie [13]), weitere Endpunkte stellten das neue Auftreten von Herzinsuffizienz,

Typ-2-Diabetes, Vorhofflimmern, Demenz, Nephropathie und erforderliche Revaskularisationsmaßnahmen dar. Weiters wurden die Gesamtmortalität, Angina pectoris, Linksherzventrikulärhypertrophie, mikrovaskuläre Komplikationen im Rahmen des Diabetes u. v. a. mehr erfasst. Die Patienten wurden initial nach sechs Wochen und in weiterer Folge alle sechs Monate untersucht.

Ergebnis

Häufigste Symptome einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit waren Husten (88,2 %), gefolgt von symptomatischer Hypotonie (4,1 %), Angioödem oder Anaphylaxie (1,3 %) und Nierenfunktionseinschränkung (1,0 %). Das Durchschnittsalter betrug 66,9 Jahre, 43 % der Studienteilnehmer waren weiblich, 76,4 % litten an arterieller Hypertonie und 35,7 % an Diabetes. Der durchschnittliche Blutdruck lag bei 141/82 mmHg, der durchschnittliche Nüchternblutzucker bei 117 mg/dl. Der mittlere Beobachtungszeitraum belief sich auf 56 Wochen [11]. Als häufigste Begleitmedikationen, die naturgemäß in der Placebogruppe häufiger zum Einsatz kamen, wurden Diuretika, Kalziumkanalblocker sowie Beta- und Alpha-blocker angewandt.

Insgesamt erreichten mit Telmisartan im Vergleich zu Placebo weniger Patienten den primären Endpunkt (Zusammensetzung aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz), das Ergebnis war jedoch nicht signifikant (15,7 vs. 17,0 %; $p = 0,216$) [11]. Auch die Einzelkomponenten des primären Endpunktes betreffend schnitten Telmisartan und Placebo ähnlich ab. Die kardiovaskuläre Mortalität und die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz konnten durch Telmisartan im Vergleich zu Placebo nicht verbessert werden. Der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt und Schlaganfall (primärer Endpunkt der HOPE-Studie) zeigte sich im Telmisartan-Arm knapp signifikant besser (HR 0,87; $p = 0,048$). Die Ge-

samt mortalität, makrovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) und mikrovaskuläre Ereignisse (Laserkoagulation der Netzhaut, Serumkreatininverdoppelung, neu aufgetretene Makroalbuminurie oder terminale Niereninsuffizienz) unterschieden sich nicht signifikant, wenn auch Telmisartan tendenziell mehr dieser Ereignisse verhinderte.

Das Auftreten einer Diabeteserstermanifestation konnte Telmisartan tendenziell besser hintanhaltend, während die Entwicklung einer Linksventrikelhypertrophie im Verumarm signifikant seltener auftrat.

Diskussion

Im zeitlichen Verlauf betrachtet stellte sich heraus, dass Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ohne Herzinsuffizienz frühestens nach 1,5 Jahren von einer Telmisartantherapie profitieren. Erst nach dieser Zeit zeigt sich eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, der Herzinfarkt- und Schlaganfallinzidenz.

Bemerkenswerterweise konnten die kardiovaskuläre Mortalität und die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz durch Telmisartan nicht verbessert werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen der PROFESS- [14] und ONTARGET-Studie, steht jedoch im Widerspruch mit der HOPE- und EUROPA-Studie [15], die eine deutliche Reduktion der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz unter ACE-Hemmer-Therapie zeigten [3]. Diese Erkenntnisse werfen die Frage auf, ob Telmisartan im Vergleich zu ACE-Hemmern diesbezüglich weniger kardioprotektive Eigenschaften besitzt [11]. Bei zahlreichen anderen ARB konnte diese Wirkung bereits nachgewiesen werden, allerdings hauptsächlich bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz oder schwerer Hypertonie [11]. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass das Herzinsuffizienzrisiko im Verumarm unerwartet niedrig war [11].

In diesem Zusammenhang sollte auch erwähnt werden, dass Ramipril und Perindopril in der DREAM- [16] und ADVANCE-Studie [17] bei Patienten mit geringem Herzinsuffizienzrisiko die Inzidenz nicht positiv beeinflussten

[11]. Möglich wäre also, dass sowohl ARB als auch ACE-Hemmer dieser Patientengruppe nur geringen Benefit bringen [11].

Dass es im Verumarm tendenziell zu weniger Therapieabbrüchen als in der Placebogruppe kam, deutet auf das gute Verträglichkeitsprofil von Telmisartan hin [11]. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der ONTARGET-Studie zeigen die hier vorliegenden Ergebnisse, dass Patienten mit Gefäßerkrankungen oder Hochrisikodiabetes von Telmisartan in Kombination mit einer etablierten Therapie profitieren könnten. Telmisartan könnte daher in Anbetracht seiner guten Verträglichkeit und Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte als mögliche Therapie für Patienten mit Gefäßerkrankungen oder Hochrisikodiabetes bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit in Betracht gezogen werden [11].

Literatur:

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
2. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
3. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–8.
4. Bart BA, Ertl G, Held P, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Michelson EL, Rouleau JL, Warner Stevenson L, Swedberg K, Young JB, Yusuf S, Sellers MA, Granger CB, Califf RM, Pfeffer MA. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant. *Eur Heart J* 1999; 20: 1182–90.
5. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006; 332: 1177–81.
6. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–906.
7. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
8. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Commit-

tees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.

9. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414–21.

10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

11. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators *Lancet* 2008; 372: 1174–83.

12. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61.

13. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, Lonn E, Pogue J, Bosch J; HOPE Investigators. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 1284–90.

14. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermanson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.

15. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

16. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551–62.

17. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)