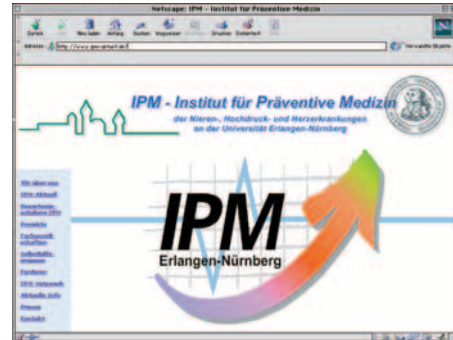


www.

ipm-aktuell.de

DAS INFORMATIONSPORTAL ZUR GESUNDHEITSVORSORGE IM INTERNET

1/2008



Professor Dr. Roland E. Schmieder



Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Sie alle wissen, dass Bluthochdruck ein ernstzunehmendes kardiovaskuläres Risiko darstellt, also eine Gefahr für Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzversagen birgt. Dieses Risiko wird durch die Normalisierung des Blutdrucks gesenkt.

Sie werden auch schon erfahren haben, dass manche der eingesetzten Medikamente direkt protektiv wirken, also unabhängig von der erzielten Blutdrucksenkung das Risiko stark kardiovaskulär gefährdeter Patienten vermindern. Für ACE-Hemmer ist das längst bewiesen, für den AT1-Blocker Telmisartan jetzt auch.

Unter Telmisartan wird das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod, für Schlaganfall, Herzinfarkt und Herzversagen bei Risikopatienten gleichermaßen reduziert wie unter dem ACE-Hemmer Ramipril. Telmisartan wird aber deutlich besser vertragen – das ist für die Langzeittherapie ganz entscheidend, wenn man erreichen will, dass der Risikopatient diese Medikation zuverlässig einnimmt. Er profitiert davon, selbst wenn er gar keinen Bluthochdruck hat, dafür aber andere Risikofak-

toren wie u.a. Diabetes oder durch Arteriosklerose bedingte Durchblutungsstörungen; zugelassen ist das Medikament derzeit aber nur zur Behandlung des Bluthochdrucks.

Gelernt haben wir das aus einer großen Studie, ONTARGET genannt, deren Ergebnisse kürzlich auf einem internationalen Herzkongress in Chicago, USA, vorgestellt und zeitgleich im renommierten ‚The New England Journal of Medicine‘ veröffentlicht wurden. Über 25.600 Patienten aus Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika sowie Südafrika wurden dazu rund fünf Jahre lang behandelt. Einzelheiten dazu präsentieren wir Ihnen in dieser ipm-aktuell Ausgabe.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. Roland E. Schmieder,
Vorstand Institut für Präventive Medizin

INHALT

TITELTHEMA

ONTARGET – Telmisartan, Ramipril oder beides zur Prävention kardiovaskulärer Komplikationen?

kurz & bündig

ONTARGET: Konsequenzen für die Praxis

RAS-Blockade bei kardiovaskulärem Risiko mit Telmisartan oder Ramipril: Interview mit Professor Dr. Roland E. Schmieder, Nürnberger IPM-Vorstand

Für Ihren Kalender

Gesundheitstage 2008

ONTARGET – Telmisartan, Ramipril oder beides?

Wie man kardiovaskulären Komplikationen vorbeugen kann

ONTARGET steht für ‚ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial‘. Das lässt sich etwa so übersetzen: ‚Globale Endpunkt-Studie zur Dauertherapie mit Telmisartan allein und in Kombination mit Ramipril‘. Telmisartan ist ein Angiotensin-Rezeptorblocker, auch AT1-Blocker oder Sartan genannt; Ramipril ist ein ACE-Hemmer. Beide Substanzen senken den Blutdruck und schützen aufgrund zusätzlicher Wirkungen auch Herz, Nieren und Gefäße, indem sie das so genannte Renin-Angiotensin-System (RAS – Erklärung auf Seite 2) blockieren.

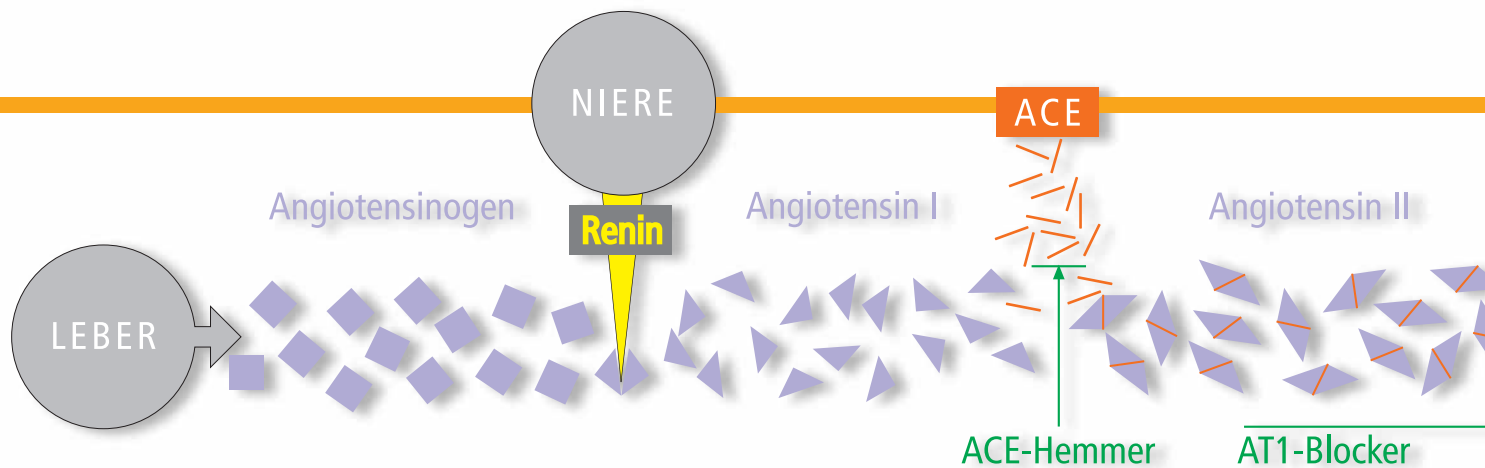
ONTARGET – zwei Ziele

Zum einen wurde geprüft, ob der AT1-Blocker Telmisartan gleichwertig ist zum

ACE-Hemmer Ramipril hinsichtlich der Verhütung schwerer Herz-Kreislauf-Ereignisse – dazu zählen Todesfälle mit kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkte, Schlaganfälle sowie Krankenhaus-Einweisungen wegen Herzversagen. Zum anderen wollte man wissen, ob die Kombination aus AT1-Blocker plus ACE-Hemmer – die so genannte duale RAS-Blockade – der jeweiligen Monotherapie – einfache RAS-Blockade – überlegen ist.

Aufbau der Studie

An der ONTARGET-Studie nahmen 25.620 Patienten im Alter von mindestens 55 Jahren teil. Sie trugen alle ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen; sie waren also z.B. von Herzinfarkt, Schlaganfall oder Herzversagen auch mit Todesfolge bedroht.



Das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bestand für die ONTARGET-Patienten darin, dass sie zu Studienbeginn an einer Gefäßkrankheit oder an Diabetes litten; zusätzlich bestand noch mindestens ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor wie z.B. Bluthochdruck. Sie waren aber alle herzgesund; d.h. bei keinem konnte ein beginnendes oder fortgeschrittenes Herzversagen nachgewiesen werden.

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in eine von drei Studiengruppen eingeteilt und über fast fünf Jahre (im Mittel 56 Monate) entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit folgendermaßen behandelt:

- Therapie mit Telmisartan (RAS-Blockade) allein oder
- Therapie mit Ramipril (RAS-Blockade) allein oder
- Kombinationstherapie mit Ramipril plus Telmisartan (duale RAS-Blockade).

Die Behandlung erfolgte verblindet – d.h. weder Arzt noch Patient wussten, welcher Gruppe der Patient angehörte und welche der drei Therapien er erhielt.

Die Ergebnisse

Hinsichtlich der Verhütung fataler Herz-Kreislauf-Ereignisse sind alle drei Therapieregime – Telmisartan, Ramipril, Telmisartan plus Ramipril – vergleichbar gut: Todesfälle mit kardio-

vaskulärer Ursache, Herzinfarkte, Schlaganfälle sowie Krankenhaus-Einweisungen wegen Herzversagen traten bei 16,7 Prozent der Patienten in der Telmisartan-Gruppe, bei 16,5 Prozent in der Ramipril-Gruppe und bei 16,3 Prozent in der Gruppe mit der Kombinationstherapie auf.

In der mit Telmisartan behandelten Gruppe war der Blutdruck stärker gesenkt als in der mit Ramipril behandelten Gruppe – und zwar im Mittel um 0,9 / 0,6 mmHg systolisch / diastolisch. Viel entscheidender ist jedoch, dass die Patienten, die Telmisartan einnahmen, seltener unter Nebenwirkungen litten als diejenigen in der Ramipril-Gruppe.

Unter Ramipril traten als Nebenwirkungen neben dem bekannten ACE-Hemmer-Husten insbesondere Angioödeme auf, das sind Schwellungen der Haut und Schleimhäute, die lästig (z.B. an den Wangen), unangenehm (z.B. an Augenlidern oder Lippen) oder sogar lebensbedrohlich (z.B. an den Atemwegen) werden können.

Die Kombination aus Telmisartan plus Ramipril senkte den Blutdruck zwar etwas stärker als eine Monotherapie, doch traten darunter bei einzelnen Patienten schwere Nebenwirkungen auf, insbesondere kurze Bewusstseinsverluste als Folge von plötzlichem Blutdruckabfall im Kopf (Synkopen) und Störungen der Nierenfunktion.

Das Renin-Angiotensin-System – RAS

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) ist ein System aus Hormonen und Enzymen, die zur Regulierung des Salz- und Wasserhaushalts in unserem Organismus kaskadenartig zusammenwirken. Diese Regulierung ist für die Blutdruckeinstellung von zentraler Bedeutung.

Bei Bluthochdruck ist das RAS aktiviert. Zur Senkung des Blutdrucks gibt es verschiedene Medikamente, die das RAS an verschiedenen Stellen mehr oder weniger stark blockieren.

Renin • In der Niere gebildet, ist Renin ein hormonähnliches Enzym, das Eiweiß spaltet.

Angiotensinogen • In der Leber gebildet, wird Angiotensinogen durch Renin gespalten, wodurch Angiotensin I entsteht.

Angiotensin I und ACE • Angiotensin I wird durch das Angiotensin-Konvertierende Enzym – englisch: Angiotensin Converting Enzyme, kurz ACE – zu Angiotensin II umgewandelt.

Angiotensin II • Es reguliert den Salz- und Wasserhaushalt in unserem Körper und den Blutdruck. Zudem stimuliert es die Freisetzung von Aldosteron.

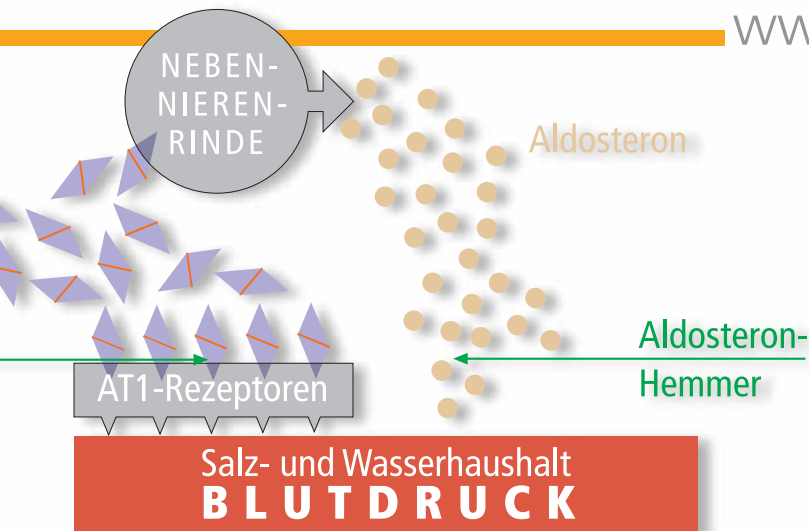
Aldosteron • Als Hormon aus der Nebennierenrinde wird es unter dem Einfluss von Angiotensin II gebildet. Es reguliert den Natrium- und Kalium-Haushalt.

◀ **Reninhemmer:** Seit kurzem gibt es ein Medikament (Aliskiren – Rasilez®), das Renin direkt hemmt und darüber den Blutdruck senkt.

◀ **ACE-Hemmer** vermindern die Bildung und damit die Wirkung von Angiotensin II und sind als Blutdrucksenker bewährt.

◀ **Angiotensin-Rezeptorblocker** o. **AT1-Blocker** blockieren die Rezeptoren, an denen Angiotensin II seine Wirkung entfaltet. AT1-Blocker sind nicht nur effektiv blutdrucksenkend wirksam sondern auch gut verträglich.

◀ **Aldosteron-Antagonisten** hemmen die Wirkung von Aldosteron. Aldosteron-Antagonisten werden als Diuretikum eingesetzt; ein altbekannter Vertreter ist Spironolacton.



Ähnlich wie Wasserkraft das Mühlrad antreibt (rechts), so entfalten Hormone und Enzyme im Renin-Angiotensin-System (RAS) ihre Wirkungen und regulieren darüber den Salz- und Wasserhaushalt und den Blutdruck – es sei denn, das System wird durch Medikamente blockiert.

Diese Ergebnisse zeigen also, dass der AT1-Blocker Telmisartan und der ACE-Hemmer Ramipril zusätzlich zur Blutdrucksenkung dieselbe schützende Wirkung auf Herz und Gefäße entfalten, aber der AT1-Blocker besser vertragen wird. Die Kombination beider Medikamente bietet keinen weiteren Schutz, allenfalls mehr Nebenwirkungen, und ist daher nicht zu empfehlen.

Professor Schmieder, ONTARGET-Studienleiter in Deutschland: „Aus kleineren Studien hatten wir Hinweise darauf erhalten, dass die duale RAS-Blockade mit AT1-Blocker und ACE-Hemmer vorteilhaft sein könnte. Dies wurde durch ONTARGET nicht bestätigt. Im Gegenteil, die Kombination erwies sich sogar eher als schädlich. Sie ist möglicherweise nur für speziell ausgewählte Patienten von Vorteil.“



kurz & bündig • kurz & bündig • kurz & bündig • kurz & bündig

Blutzucker-Selbstkontrolle • Bei Typ-2-Diabetikern, die kein Insulin spritzen, hat die Blutzucker-Selbstkontrolle kaum Einfluss auf die korrekte Einstellung der Blutzuckerwerte, so fand eine Studie. Eine andere Studie zeigt, dass der Nutzen der Selbstkontrolle die Kosten nicht rechtfertigt. Es könnte aber sein, so kommentieren Ärzte diese Ergebnisse, dass die Patienten der Blutzucker-Selbstkontrolle so wenig Wert beimessen und sie vernachlässigen, weil ihre Ärzte ohnehin das HbA1c zur Kontrolle der Blutzuckereinstellung messen.

[Waldon-Lynch F, Dinneen S; ACP Journal Club 2008; 148/1:1]

Wie Salz den Blutdruck erhöht • Wird dem Körper viel Salz zugeführt, steigt der Blutdruck an. Denn Salz fördert in der Muskulatur der Blutgefäße die Bildung bestimmter Botenstoffe. Diese, so fanden Heidelberger Pharmakologen heraus, sorgen über zwei Signalwege für eine Verengung der Blutgefäße und darüber für den Blutdruckanstieg, der zur Salzausscheidung nötig ist. [Wirth A et al.; Nat Med 2008; 14:64-68]

Glyxbrötchen • Glyx ist die Abkürzung für den Glykämischen Index (GI), eine Maßeinheit für die blutzuckersteigernde Wirkung von Kohlenhydraten. Nahrungsmittel mit hohem GI lassen den Blutzucker schnell ansteigen. Dadurch wird



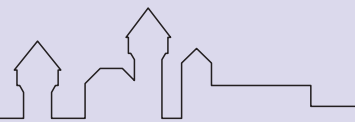
viel körpereigenes Insulin freigesetzt, was die Fettspeicherung in den Zellen begünstigt und den Blutzuckerspiegel rasch wieder abbaut, so dass erneut Hungergefühl einsetzt. Glyxbrötchen – z.B. aus Roggen – haben einen niedrigen GI, Baguettebrot einen besonders hohen. [Deutsches Grünes Kreuz e.V.]

Sommerzeit – Reisezeit • Ins Gepäck gehört eine Reiseapotheke, die nach Reiseziel, Reisedauer und Reiseart ausgestattet ist. Wichtige Medikamente wie z.B. Blutdrucksenker oder Antidiabetika gehören allerdings ins Handgepäck. Bei Mitnahme von Einwegspritzen und Kanülen ist eine Arztbescheinigung – möglichst in englischer Sprache – sinnvoll.

[Deutsches Grünes Kreuz e.V.]

Musik hilft heilen • Hören Patienten in der ersten Zeit nach einem Schlaganfall Musik, kann dies ihre Genesung unterstützen. Das belegt eine finnische Studie: Musikhören fördert in der ersten Rehabilitationsphase die kognitiven Fähigkeiten von Patienten, also deren Wahrnehmungen, Lern-, Erinnerungs- und Denkvermögen. Besonders ausgeprägt ist die Wirkung von Liedern, also vertonten Texten.

[Särkämö T et al.; Brain 2008; 131(3):866-876]



ONTARGET: Konsequenzen für die Praxis

RAS-Blockade bei kardiovaskulärem Risiko mit Telmisartan oder Ramipril

Interview mit Professor Dr. Roland E. Schmieder, Facharzt für Innere Medizin, Nieren- und Hochdruckspezialist und Vorstand des Nürnberger-Erlanger Instituts für Präventive Medizin – er ist zudem ONTARGET-Studienleiter.

AT1-Blocker und ACE-Hemmer wie Telmisartan und Ramipril sind zur Behandlung des Bluthochdrucks gut bekannt. Was hat ONTARGET mit dem Bluthochdruck zu tun?

Schmieder: Es geht heute nicht mehr isoliert um die Normalisierung des Blutdrucks. Wichtig ist vielmehr, das kardiovaskuläre Risiko der Patienten zu senken, ganz gleich, ob es nun wegen eines Bluthochdrucks, einer Zuckerkrankheit oder einer Durchblutungsstörung erhöht ist. Das gelingt mit ACE-Hemmern. Ob das ebenso gut mit AT1-Blockern funktioniert und vielleicht noch besser mit der Kombination aus beiden, sollte mit ONTARGET geprüft werden. An dieser Prüfung nahmen viele Hypertoniker teil, aber auch Patienten, die einen normalen Blutdruck, aber andere kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten.

Was sind die ONTARGET-Kernergebnisse?

Schmieder: Ob nun der AT1-Blocker Telmisartan, der ACE-Hemmer Ramipril oder die Kombination aus beiden gegeben wurde: Die Schutzwirkung blieb immer die gleiche, was die Verhütung fataler Herz-Kreislauf-Ereignisse bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko angeht. Damit wurde erstmals bewiesen, dass der AT1-Blocker Telmisartan zum ACE-Hemmer Ramipril in dieser Hinsicht ebenbürtig ist.

ACE-Hemmer bereits in einer Testphase vor Studienbeginn nicht vertragen hatten, von der ONTARGET-Teilnahme ausgeschlossen worden waren. Ansonsten wäre der Verträglichkeitsvorteil für Telmisartan noch viel größer ausgefallen.

Ein weiteres ONTARGET-Ergebnis ist, dass die duale RAS-Blockade mit der Kombination aus Telmisartan plus Ramipril nicht wirksamer war als jede dieser beiden Substanzen allein, aber häufiger zu ernststen Nebenwirkungen führte.

Welche Empfehlung ziehen Sie aus ONTARGET für die Praxis?

Schmieder: Patienten mit kardiovaskulärem Risiko profitieren von der Blockade des RAS-Systems; dazu kann ein AT1-Blocker oder ein ACE-Hemmer gegeben werden. Besonders robust ist die Erkenntnislage zu Telmisartan und Ramipril; darunter leben die Patienten mit Herz-Kreislauf-Risiko nachgewiesenermaßen länger.

Telmisartan und Ramipril wirken in dieser Hinsicht vergleichbar effektiv und sicher. Telmisartan ist jedoch besser verträglich als Ramipril – dazu sind die ONTARGET-Daten eindeutig.

Eine duale RAS-Blockade mit Telmisartan plus Ramipril würde ich vorläufig nicht mehr generell empfehlen. Ob nicht doch spezielle Patientengruppen von der dualen RAS-Blockade profitierten, muss erst noch durch genaue Analyse der ONTARGET-Daten geprüft werden. Dabei dürfen wir nicht vergessen, dass Patienten mit Herz- oder Nierenversagen nicht an ONTARGET teilgenommen haben.

„In dieser Hinsicht“ – gibt es denn noch eine andere Hinsicht?

Schmieder: Die gibt es. Denn der Blutdruck wurde in der Telmisartan-Gruppe etwas stärker gesenkt als in der Ramipril-Gruppe, das ist für die Praxis von Bedeutung, wenn es darum geht, einen schwer therapierbaren Hypertonus einzustellen. Außerdem wurde Telmisartan besser vertragen. Insbesondere trat darunter kein Husten wie unter ACE-Hemmern auf, und Ödeme kamen unter Telmisartan ebenfalls seltener vor als unter Ramipril.

Dazu muss man noch hinzufügen, dass die Patienten, die den

Sollten denn nun alle Hypertoniker zum Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen mit Telmisartan oder Ramipril behandelt werden?

Schmieder: Je nach Begleitumständen – das sind Begleiterkrankungen oder bereits bestehende Herz-Kreislauf-Komplikationen – ergeben sich Vor- oder Nachteile für den Einsatz des einen oder anderen blutdrucksenkenden Medikaments. Dabei profitieren Patienten, die ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko haben, von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern. Letztere sind aber besser verträglich.



Institut für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen an der Universität Erlangen-Nürnberg und am Klinikum Nürnberg Süd (B.U1.302) Breslauer Straße 201 90471 Nürnberg
Telefon 0911 - 398 54 05
Telefax 0911 - 398 50 74
e-mail: ipm@rzm.uni-erlangen.de

Oder Sie besuchen uns auf unserer Homepage unter www.ipm-aktuell.de

TERMINE für Ihren Kalender:

Deutscher Lungentag
27. September 2008
www.lungentag.de

Welt Herz Tag
28. September 2008
www.herzstiftung.de

Europäische Woche gegen den Krebs
6.-12. Oktober 2008
www.krebsgesellschaft.de

Herzmonat
1.-31. November 2008
www.herzstiftung.de

Weltdiabetestag
14. November 2008
www.diabetes-union.de

Impressum

© Herausgeber
Förderverein IPM e.V., Nürnberg

Redaktion und Interview
Eckhard Böttcher-Bühler,
90562 Heroldsberg
boebue@t-online.de

Verlag, Gestaltung
Novum Verlag & Werbung GmbH,
90542 Eckental
novum@novum.de

Mit freundlicher Unterstützung
durch Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein