



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2009

**Irbesartan verbessert die Insulinsensitivität bei
Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz:
Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten, randomisierten
doppelblinden Studie (IRIS-HF)**

Dr. Dr. Wolfram Döhner et al., Berlin

Donnerstag, 16. April 2009, 8 – 9.30 Uhr, Saal 16

Unser Verständnis der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) hat sich in den vergangenen 15 Jahren entscheidend erweitert. Die neuroendokrine Aktivierung stellt heute nach wie vor das zentrale pathophysiologische Konzept der Herzinsuffizienz dar. Folgerichtig zielen moderne medikamentöse Therapieansätze mit symptomatischer und prognostischer Zielstellung im Wesentlichen auf die Blockade dieser neuroendokrinen Aktivierung. Darüber hinaus wurde aber in den vergangenen Jahren gezeigt, dass die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz wesentlich komplexer abläuft und neben neuroendokrinen Regelmechanismen auch umfassende adaptive und maladaptive immunologische und metabolische Prozesse einschließt. Insbesondere Veränderungen in der (energie-)metabolischen Regulation der myokardialen aber auch der Skelettmuskulatur wurden aufgedeckt, die wesentlich zur Symptomatik als auch Progression der Erkrankung beitragen. Inwieweit solche Erkenntnisse dabei auch Grundlage für neue Therapiekonzepte mit gezielt metabolischer Wirkungsrichtung sein können, ist erst in Ansätzen untersucht.



Dr. Dr. Wolfram Döhner

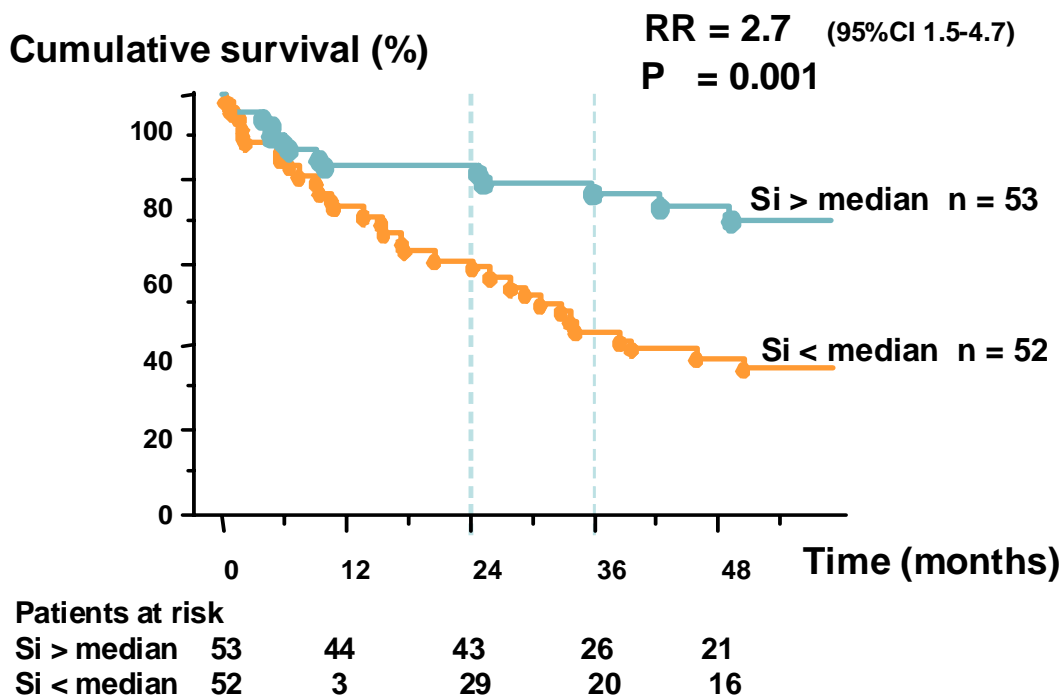
So haben mehrere Untersuchungen in den vergangenen Jahren gezeigt, dass eine gestörte Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur häufig bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auftritt. Aufgrund der zentralen Stellung der insulinvermittelten Glukoseverwertung im Energiestoffwechsel kommt einer Insulinresistenz eine zentrale Bedeutung für die Effizienz der Muskulatur zu. Dementsprechend konnten wir zeigen, dass der Grad der Insulinresistenz direkt mit einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit, der Skelettmuskelkraft und NYHA Klasse – also dem symptomatischen Schweregrad der CHI – korreliert. Über die Beziehung zur Morbidität hinaus wurde auch ein Zusammenhang mit der Mortalität der Patienten beobachtet. Eine verminderte Insulinsensitivität ist ein signifikanter Vorhersagefaktor für vermindertes Überleben, unabhängig von anderen etablierten prognostischen Markern der Herzinsuffizienz. Dabei ist zu betonen, dass diese Studien an nicht-diabetischen Patienten durchgeführt wurden und dass die gestörte Insulinsensitivität unabhängig von der Ätiologie der CHI auftritt, also auch bei nicht-ischämischer CHI, bei der ein metabolisches Syndrom nicht zum Risikoprofil gehört.

Jetzt wurde in einer Proof-of-concept-Studie untersucht, ob die beobachtete verminderte Insulinsensitivität bei CHI Patienten durch die Therapie mit dem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARA) Irbesartan signifikant beeinflusst werden kann. Für Irbesartan wurde kürzlich eine selektive Aktivierung des Peroxisome-Proliferierator-aktivierenden-Rezeptor-gamma (PPAR-gamma) beschrieben, der ebenfalls bei Telmisartan, aber nicht für andere ARAs beschrieben wurde. In einem Placebo-kontrollierten, randomisierten doppelblinden Studiendesign wurden 36 Patienten mit stabiler, medikamentös optimal eingestellter CHI (EF < 45 %) zu 300mg/d Irbesartan oder Placebo für eine Dauer von 16 Wochen randomisiert. Die Studienmedikation erfolgte zusätzlich zur bestehenden, individuell optimierten medikamentösen Therapie, einschließlich Beta-Blocker und ACE-Hemmer. Die Insulinsensitivität wurde mittels intravenösem Glukosetoleranztest und Minimal-Modelling gemessen. Dabei wird, anders als bei Indizes wie zum Beispiel HOMA, nicht nur der Nüchternwert von Glukose und Insulin bestimmt, sondern das dynamische Profil von Glukose und Insulin nach intravenöser Gabe eines gewichtsadjustierten Glukosebolus bestimmt. Die individuelle insulinvermittelte Eliminierung von Glukose wird aus dem Kurvenverlauf durch Modelling-Analyse bestimmt. Primärer Endpunkt der Studie war eine Verbesserung der Insulinsensitivität. Weiterhin wurde der Einfluss auf Körpergewebezusammensetzung (DEXA scan), körperliche Leistungsfähigkeit (Spiroergometrie), peripheren Blutfluss und klinische und laborchemische Parameter untersucht.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität (+ 26 %) unter Irbesartan ($p < 0,001$), nicht dagegen in der Placebo-Gruppe ($p = 0,17$). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Verminderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes unter Irbesartan gegenüber Placebo (Mittelwert \pm SD: $118 \pm 23 / 68 \pm 11$ vs. $127 \pm 17 / 81 \pm 9$ mmHg, $p < 0,05$). Ebenso wurde ein Anstieg des Kaliumspiegels von im Mittel $4,1 \pm 0,6$ auf $4,7 \pm 0,6$ mmol/L beobachtet. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde nicht beobachtet. Änderungen in den sekundären Endpunkten (Maximale Sauerstoffaufnahme, Körpergewebezusammensetzung) wurden ebenfalls nicht beobachtet, allerdings war die Powerkalkulation der Studie ausschließlich auf den primären Endpunkt ausgelegt.

Insgesamt konnte in dieser Proof-of-concept-Studie gezeigt werden, dass die Insulinsensitivität bei Patienten mit CHI therapeutisch verbessert werden kann. Die Gabe von Glitazonen, aktuell verfügbaren Insulinsensitizern mit umfassender PPAR-gamma-Aktivierung, ist derzeit aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Ödembildung, Senkung des Hb, gehäufte Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) insbesondere bei CHI-Patienten nicht empfohlen. Daher ist die vorliegende Studie unter Verwendung des partiellen PPAR-gamma-Agonisten Irbesartan ein sinnvoller und vielversprechender Ansatz, um die prinzipielle Möglichkeit einer gezielten Verbesserung der Insulinsensitivität zu zeigen. Inwieweit dieser spezifische metabolische Therapieansatz tatsächlich geeignet ist, muskuläre Leistungsfähigkeit und Schwere der symptomatischen Beeinträchtigung (Kraftmangel, Ermüdbarkeit, Dyspnoe) zu verbessern, muss in weiterführenden Studien untersucht werden.

**Abb 1: Verminderte Insulinsensitivität bei Patienten mit CHI ist assoziiert mit erhöhter Mortalität: Kaplan Meier Überlebenskurve für CHI Patienten dichotomisiert nach dem Median der Insulinsensitivität der Studienpopulation.
Nach: Doehner et al JACC, 2005**



Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit heute mehr als 6880 Mitgliedern. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen und die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder. 1927 in Bad Nauheim gegründet, ist die DGK die älteste kardiologische Gesellschaft in Europa. Weitere Informationen unter www.dgk.org.