

Was gibt es Neues in der kardiovaskulären Therapie?

Ein Überblick über innovative Strategien

Leider liegt die Herz-Kreislauf-Mortalität bei Frauen, wie auch bei Männern, immer noch auf Platz 1 aller Todesursachen. Dabei verfügt die medikamentöse Therapie der Herz- und Kreislauferkrankungen, obwohl erst 50 Jahre alt, über ein enormes Spektrum. Von den Neuentwicklungen in jüngster Zeit, die dem Bedürfnis nach immer wirksameren und verträglicheren Therapieansätzen entsprechen, sind vor allem die nachfolgenden hervorzuheben.

THOMAS LÜSCHER

Inhibitoren zur Behandlung der essenziellen Hypertonie

Das Renin-Angiotensin-System spielt bei der Blutdruckregulation eine eminente Rolle, da Angiotensin II Blutgefäße verengt und in der Niere eine Wasser- und Natriumretention bewirkt. Eine ähnliche Wirkung in der Niere entfaltet das Aldosteron, welches durch das Angiotensin der Nebennierenrinde freigesetzt wird. Renin selber hat nach den neuesten Erkenntnissen über den sogenannten Reninrezeptor ebenfalls eigenständige Wirkungen, welche über die Bildung des Angiotensins hinausgehen. Entsprechend wurde in der forschenden Industrie in Basel die Substanz *Aliskiren*, der erste wirksame Renininhibitor, klinisch entwickelt. Aliskiren hemmt, im Gegensatz zu den heute verfügbaren ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, das Renin-Angiotensin-System sozusagen an der Quelle, nämlich am Renin selbst.

Aliskiren ist ein gut verträgliches, neues blutdrucksenkendes Medikament, welches vergleichbare Wirkungen aufweist wie die bisher bekannten Antihypertensiva, jedoch darüber hinaus bezüglich der Verhütung von Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und Hirninsuffizienz ein sehr vielversprechendes Potenzial aufweist. Weitere Multizenterstudien, welche den möglichen noch grösseren gefässschützenden Wirkungen von Aliskiren nachgehen, laufen derzeit.

Neue Kombinationstherapien bei Hypertonie respektive Risikofaktoren

In der Blutdruckeinstellung werden heute 140/90 mmHg oder darunter gefordert; bei Diabetikern sollten noch tiefere Werte zur Prävention von Folgeerkrankungen angestrebt werden. Eine solch strikte Blut-

druckkontrolle ist nur mit zwei bis drei Antihypertensiva zu erreichen. Nachteil dieser starken Blutdrucksenkung ist die oft zwingende tägliche hohe Tablettenzahl und die damit verbundene mögliche Therapieresistenz unter der Dauerbehandlung.

Neuentwicklungen wie *Valsartan (Exforge®)* kombinieren einen Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit einem Kalziumantagonisten (Amlodipin) in der gleichen Tablette. Diese Kombinationstherapie hat sich in der ersten Multizenterstudie, ASCOT, als besonders wirksam und in einer auf Diuretika und Beta-blockern basierten Therapie bezüglich der Mortalität den herkömmlichen Behandlungen gegenüber als überlegen erwiesen. Entsprechend scheint diese neue Kombinationstablette sowohl aus Complianceüberlegungen wie auch aufgrund der Langzeitwirkung eine nützliche Neuentwicklung darzustellen.

Viele HypertonikerInnen weisen gleichzeitig eine Hypercholesterinämie auf. In einem Arm der ASCOT-Studie wurde gezeigt, dass eine Cholesterinsenkung bei HypertonikerInnen mit mässig erhöhtem Cholesterin die kardiovaskulären Ereignisse deutlich reduziert. Eine Kombinationsbehandlung des Blutdrucks wie auch der Hypercholesterinämie in einer Tablette scheint daher sinnvoll. Mit *Caduet®*, einer Kombination von Amlodipin und dem Statin Atrovastatin, wird diese neue Kombinationstherapie in einer Tablette verfügbar. Hier dürfte durch die Reduktion der Tablettenzahl bei multimorbiden PatientInnen die Langzeitcompliance verbessert werden.

Innovative Substanzen bei stabiler Angina

Die Ischämie respektive die dadurch entstehende Angina pectoris kann nicht nur mechanisch (z.B. mit einem Stent) behandelt werden, sondern auch durch Medikamente, welche den Sauerstoffverbrauch des

Das «Cardiology Update» in Davos

Unter Leitung von Professor Thomas F. Lüscher, Leiter des Herzkreislauf-Zentrums am UniversitätsSpital Zürich, und in zweijährigen Abständen in Davos stattfindend, gilt das «Cardiology Update» mit über 800 Teilnehmern aus über 40 Ländern und einem internationalen wissenschaftlichen Komitee von über 90 Spezialisten als einer der führenden europäischen Herzkongresse. An den fünf Kongresstagen informierten sich Kliniker, Internisten und Allgemeinärzte über neue, praxisrelevante Erkenntnisse in Prävention, Diagnostik, Therapie und Interventionen bei kardiovaskulären Erkrankungen, einschliesslich ihrer Risikofaktoren. Neue Medikamente mit innovativen Wirkmechanismen standen dabei besonders im Interesse, vor allem:

- **Aliskiren**, erster wirksamer Renininhibitor zur Behandlung der essenziellen Hypertonie
- **Valsertan (Exforge®)**, Kombination aus einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit einem Kalziumantagonisten zur verstärkten Blutdrucksenkung
- **Caduet®**, Kombination von **Amlodipin** und dem Statin **Atrovastatin** zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse
- **Procoralan®**, Hemmer der If-Kanäle im Sinusknoten, welcher selektiv die Herzfrequenz senkt ohne hämodynamische Auswirkungen auf Blutdruck, Niere oder andere Organe und damit antiischämisch wirkt
- **Fondaparinux (Arixtra®)**, wirksamer Faktor-10a-Inhibitor, welcher ein wichtiges Eiweiss in der Gerinnungskaskade hemmt und somit sehr stark antithrombotisch wirkt
- **Bivalirudin (Angiox®)**, neuer Thrombinhemmer, welcher die Fibrinbildung vermindert und damit Blutungen nach einem akuten Koronarsyndrom markant senkt.

Myokards vermindern (z.B. Betablocker), die Durchblutung steigern (z.B. Kalziumantagonisten und Nitrate) oder auch die Vorlast des Herzens senken (Nitrate). Betablocker haben den Nachteil, dass sie trotz nachgewiesener Wirksamkeit mit vielen Nebenwirkungen assoziiert sind, wie zum Beispiel der Verschlechterung bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, eines Asthma bronchiale oder des Morbus Raynaud (kalte Hände), und nicht selten auch zu Potenzproblemen führen. Zudem sind Betablocker bei PatientInnen mit Überleitungsstörungen wie AV-Block kontraindiziert. Entsprechend besteht ein klinisches Bedürfnis nach Substanzen, welche die Herzfre-

quenz und damit das Auftreten von Angina pectoris senken, aber nicht die mit den Betablockern verbundenen Nebenwirkungen aufweisen. Die Substanz **Ivabradin (Procoralan®)** ist ein Hemmer, der die If-Kanäle im Sinusknoten und damit selektiv die Herzfrequenz ohne hämodynamische Auswirkungen auf den Blutdruck, die Niere oder andere Organe beeinflusst. Das Präparat wirkt nachweisbar antiischämisch und vermindert die Häufigkeit und den Schweregrad von Angina-pectoris-Attacken. Die BEAUTIFUL-Studie geht der Frage nach, ob Ivabradin bei PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit das Auftreten von Herzinfarkten und Herztod senkt. Hinweise für eine solche Erwartung finden sich in epidemiologischen Studien, der FRAMINGHAM-Studie und anderen, welche zeigen, dass eine lineare Beziehung zwischen Herzfrequenz, Herzinfarkt und Herztod besteht. Ebenfalls lässt sich im Tierreich nachweisen, dass die Lebenserwartung von Tieren sehr eng mit ihrer Herzfrequenz korreliert. So weisen die langlebigsten Reptilien wie die Schildkröten eine Herzfrequenz von unter 30 Schlägen pro Minute auf, während Mäuse mit einer Herzfrequenz von 600 pro Minute nur wenige Jahre leben können. Die Hemmung der If-Kanäle ist somit ein innovatives, neues Therapiekonzept. Als Nebenwirkung können Sehstörungen auftreten (bei ca. 1% der PatientInnen).

Neue antithrombotische Substanzen bei akutem Koronarsyndrom

Eine Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Bildung von Fibrin und einer Verfestigung eines thrombozytenreichen Thrombus spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung des akuten Koronarsyndroms oder Myokardinfarkts. Bis anhin werden vor allem Heparin, Aspirin, Clopidogrel sowie die Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten in dieser Situation verwendet. **Fondaparinux (Arixtra®)** ist ein wirksamer Faktor-10a-Inhibitor, welcher ein wichtiges Eiweiss in der Gerinnungskaskade hemmt und somit sehr stark antithrombotisch wirkt. In der Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen ist Fondaparinux doppelt so wirksam wie das niedermolekulare Heparin Enoxiparin. Bei PatientInnen mit instabiler Angina

und Nicht-ST-Hebungsinfarkt reduziert es ebenfalls das Risiko von schweren Blutungen im Vergleich zu Enoxiparin. Insgesamt führt das zu einer tieferen Mortalität bei kardialen Ereignissen im Langzeitverlauf. Bei PatientInnen mit ST-Hebungsinfarkt senkt Fondaparinux ebenfalls die Mortalität und das Auftreten von erneuten Infarkten, ohne das Risiko von Blutungen zu erhöhen. Allerdings liessen sich bei PatientInnen, welche eine primäre perkutane Koronarintervention im Rahmen ihres Herzinfarktes hatten, keine Vorteile von Fondaparinux nachweisen. Die Wirkungen dieses neuen Medikaments sind daher bei denjenigen PatientInnen am grössten, welche keine Perfusionstherapie oder eine Thrombolyse erhalten.

Der neue Thrombinhemmer **Bivalirudin (Angiox®)** schloss ebenfalls eine therapeutische Lücke, da es mit dieser Substanz erstmals gelingt, das zentrale Enzym in der Gerinnungskaskade, nämlich Thrombin, zu hemmen und damit die Fibrinbildung zu vermindern. In der ACUITY-Studie konnte gezeigt werden, dass mit Bivalirudin bei gleicher Wirksamkeit sowohl schwere wie geringere Blutungen, welche innerhalb der ersten 30 Tage nach einem akuten Koronarsyndrom auftraten, markant gesenkt werden konnten.

Drug-Eluting-Stents und Stentthrombose

Die Drug-Eluting-Stents sind ein Durchbruch in der interventionellen Kardiologie, da sie es erstmals ermöglichen, PatientInnen auch mit komplexen Verengungen der Herzkranzgefässe einfach und sicher mit der perkutanen Methode zu behandeln. Zahlreiche Studien zeigen, dass mit Stents, welche **Sirolimus (Rapamycin®)** oder **Paclitaxel** verwenden, die Narbenbildung (Restenoserate) auf unter 10% gesenkt werden konnte. In den letzten Monaten kam es zu einer heftigen Kontroverse, ob diese Medikamente die Abheilung der durch das Stenting verursachten Wandläsionen so stark verzögern, dass es zu Stentthrombosen kommen könnte. Stentthrombosen traten bisher mit den «Bare-Metal-Stents» bei etwa 1 bis 2% der PatientInnen auf und stellen eine schwere Bedrohung dar, da sie mit einer hohen Sterblichkeit asso-

ziert sind. Bei den Drug-Eluting-Stents wurden von verschiedenen Klinikern Stentthrombosen bis drei Jahre nach der Stentimplantation beobachtet. Randomisierte Studien zeigen allerdings eine vergleichbare Stent-Thrombose-Rate zwischen Drug-Eluting-Stents und Bare-Metal-Stents. Metaanalysen, welche weniger klar definierte Endpunkte mit einbeziehen, haben von einer erhöhten Stent-Thrombose-Rate bei Drug-Eluting-Stents gesprochen. Biologisch gibt es Hinweise darauf, dass die Substanzen, welche auf Drug-Eluting-Stents Verwendung finden, eine Gerinnungskaskade aktivieren (Tissue Factor exprimieren) und die endotheliale Migration und Wundabheilung durch endotheliale Stammzellen beeinträchtigen. Dies erklärt, weshalb bei einigen PatientInnen auch nach Jahren noch eine unvollständige Reendothelialisierung implantierter Stents nachweisbar ist (Lüscher et al. *Circulation*, Februar 28, 2007). Als besonderer Risikofaktor für das Auftreten einer Stentthrombose erwies sich das Absetzen von Clopidogrel als Thrombozytenhemmer. Vor Weihnachten ging die Federal Drug Administration dieser Frage nach. Dabei wurde entschieden, dass mit den gegenwärtigen Indikationen in randomisierten Studien keine sicheren Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von Stentthrombosen nachweisbar sind, dass allerdings dieses Problem weiterverfolgt werden muss. Insbesondere stellt sich nun die Frage nach der optimalen Länge der Clopidogrel/Aspirin-Thrombozyten-Hemmung bei diesen PatientInnen. ■



*Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher
Chefarzt Klinik für Kardiologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich*

Bei dem Text handelt es sich um eine adaptierte Version der Pressedokumentation zum «Cardiology Update» 2007, Davos, 12. Februar 2007.