

Kardiovaskuläres Kontinuum

Studien belegen den Benefit optimaler RAAS-Blockade durch Angiotensin-II-Antagonisten

CLAUDIA REINKE

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist nicht nur an der Regulation des Blutdrucks beteiligt, sondern triggert zusätzlich die pathophysiologischen Mechanismen, die für die hohe Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen verantwortlich sind. Substanzen, die Angiotensin-II-Rezeptoren blockieren, wie der A-II-Antagonist Irbesartan (Aprovel®), sind daher in der Lage – neben einer hoch effizienten Blutdrucksenkung – einen optimalen Organschutz zu bieten, wie verschiedene Studien der letzten Zeit gezeigt haben. Die Effizienz dieser Behandlungsstrategie war Thema eines Satellitensymposiums anlässlich des 14. Kongresses der European Society of Hypertension (ESH) im Juni 2004 in Paris.

Die vaskuläre Hypertonie – Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Hypertonie gilt als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ihre allgemein gebräuchliche Einteilung in eine arterielle und essenzielle Form entspricht jedoch nicht ihrer ausgesprochen heterogenen Ätiologie, stellte Professor Xavier Girerd vom Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, in seinen Ausführungen fest. Mit einer differenzierteren Klassifikation, die den klinischen, biologischen und physiologi-

schen Kriterien Rechnung trägt, lassen sich dagegen vier verschiedene Hypertonie-Formen unterscheiden: die familiär (also genetisch) bedingte Hypertonie; die meist mildere, häufig mit abdominaler Fettleibigkeit vergesellschaftete, metabolische Hypertonie; die eher refraktäre, endokrine Variante sowie die vaskuläre Form.

Die vaskuläre Hypertonie bedingt den Anstieg des Blutdrucks im zunehmenden Alter (> 60 Jahre) und ist ein untrügliches Zeichen für die Alterung der arteriellen Gefässe, die mit einem Verlust der Elastizität einhergeht und schliesslich zu hämodynamischen Veränderungen führt. Ausgelöst wird dieser Elastizitätsverlust vorwiegend durch die mit den Jahren zunehmenden arteriosklerotischen Gefässerkrankungen, wobei chronische Gefässerkrankungen, wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder eine fortgeschrittene Atherosklerose, die Rigidität der Arterien weiter beschleunigen. Kennzeichen der vaskulären Hypertonie sind ein erhöhter, zur Variabilität neigender systolischer Blutdruck (> 160 mmHg) sowie ein erhöhter Druckpuls (> 65 mmHg). Da der systolische Blutdruck eng mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen korreliert, ist die effiziente Kontrolle dieses Parameters wesentlich, wobei Medikamente zur Hemmung des RAAS mit zu den wirksamsten therapeutischen Massnahmen gehören, wie kontrollierte klinische Studien der letzten Jahre gezeigt haben.

Die Rolle des systolischen Blutdrucks bei Nierenerkrankungen

Es ist heute allgemein anerkannt und durch zahlreiche grosse Studien belegt, dass die RAAS-Blockade für nierenkranke Patienten lebenswichtig ist. Aus diesem Grund haben sich die A-II-Antagonisten

gemäss den ESC/ESH-Guidelines zur Behandlung der Nephropathie bei Diabetes vom Typ 2 durchgesetzt. Sie sind die Mittel der Wahl, um die Progredienz renaler Erkrankungen bei diesen Patienten aufzuhalten. Neben den positiven Effekten der RAAS-Blockade spielen aber auch die Kontrolle des systolischen Blutdrucks eine wesentliche Rolle, erklärte Professor Lawrence Hunsicker, University of Iowa, USA. Im Verlauf der Therapie sei daher besonders auf die strikte Senkung des systolischen Blutdrucks auf Werte unter 130 mmHg zu achten.

Bereits in den späten Achtzigerjahren wiesen erste Studien darauf hin, dass sich eine drohende Niereninsuffizienz durch Blutdruckwerte $\leq 130/80$ mmHg um einige Jahre hinauszögern lässt. Bestätigung erfuhren diese Daten durch die IDNT-(Irbesartan in Diabetic Nephropathy Study) Studie, die zeigen konnte, dass sich das Risiko einer fortschreitenden Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz durch den Einsatz des A-II-Antagonisten Irbesartan signifikant reduziert. Dieser Effekt wird aber nicht allein durch die Blockade des RAAS erzielt, sondern – unabhängig davon – auch durch die effiziente Kontrolle des systolischen Blutdrucks, denn dieser korreliert auch mit dem Risiko der Niereninsuffizienz. Aus der IDNT-Studie gehe klar hervor, dass jeder Anstieg des systolischen Drucks um 10 mmHg gleichzeitig das relative Risiko der Progredienz renaler Erkrankungen um den Faktor 1,39 erhöhe, erklärte Hunsicker. Kombiniert man dagegen die Senkung des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg mit einer effizienten RAAS-Blockade, lässt sich das renale Risiko um mehr als 60 Prozent reduzieren, wie die IDNT-Studie belegt.

Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

Kardiovaskuläres Kontinuum

Alle relevanten Guidelines haben den neuen Erkenntnissen Rechnung getragen und den Zielblutdruck für Patienten mit Nierenerkrankungen, Diabetes oder Proteinurie anderer Genese auf Werte unter 130/80 mmHg festgelegt, allerdings werden diese Richtlinien immer noch zu wenig umgesetzt. Eine der Ursachen sieht Hunsicker darin, dass sich gerade die systolische Blutdrucksenkung oft nur durch die Kombination potenter Antihypertensiva annähernd erreichen lässt.

Linksventrikuläre Hypertrophie – A-II-Antagonisten verhindern Endorganschäden

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein untrügliches Warnsignal für erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, und dies gelte nicht nur für Hochdruckpatienten, erläuterte Professor Thomas Kahn vom Karolinska Institut, Schweden. Auch hier ist das RAAS neben anderen Faktoren ursächlich mitbeteiligt. A-II-Antagonisten werden laut den ESC/ESH-Guidelines als kausale Therapeutika empfohlen, da sie – über die reine Blutdrucksenkung hinaus – in der Lage sind, die linksventrikuläre Hypertrophie zu renormalisieren, das kardiovaskuläre Risiko zu senken und so der Entwicklung einer Herzinsuffizienz entgegenzuwirken. Angiotensin-II-Antagonisten wie Irbesartan scheinen hier in ihrer Wirkung anderen Antihypertensiva überlegen zu sein, wie klinische Studien dokumentieren. So zeigte die schwedische SILVHIA- (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol)-Studie, dass Irbesartan die pathologisch erhöhte linksventrikuläre Masse innerhalb von 48 Wochen signifikant stärker reduzieren kann als der Betablocker Atenolol (15,8 versus 9,1%; $p = 0,024$ [Abbildung 1]). Darüber hinaus kommt es unter Irbesartan, neben der Blutdrucknormalisierung und der Hypertrophieregression, zu einer Besserung der diastolischen Funktion, einer Abnahme der Ischämiebelastung und einer verminderten Arrhythmiehäufigkeit. Drohende Organschäden lassen sich demnach durch eine effiziente Blockade des RAAS mit A-II-Antagonisten verhindern.

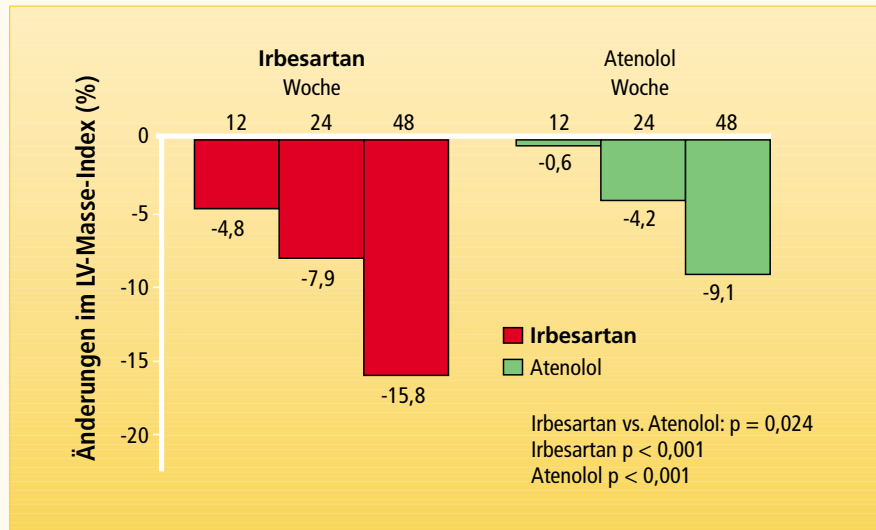


Abbildung 1: Regression der Linksherzhypertrophie unter A-II-Antagonisten (Malmqvist et al.: J Hypertens 2001; 9: 1167–1178)

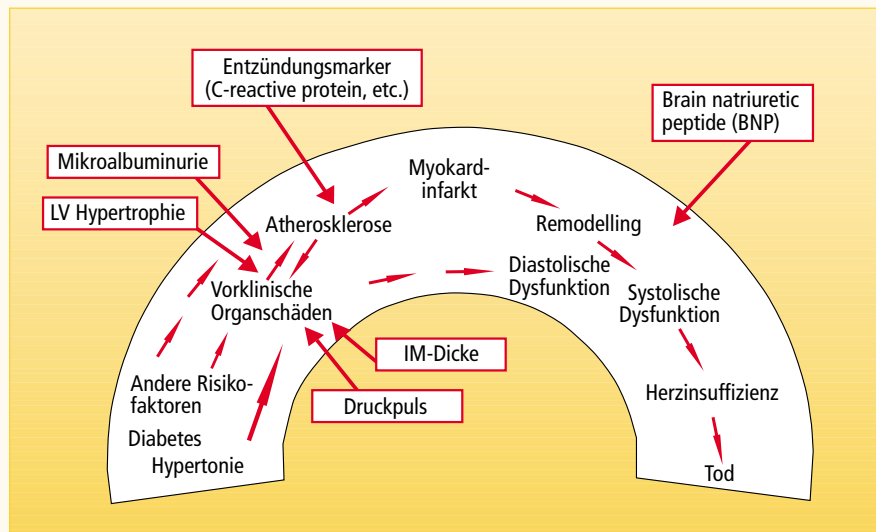


Abbildung 2: Wichtige Surrogatmarker zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos beim kardiovaskulären Kontinuum

Effizienz der A-II-Antagonisten durch evidenzbasierte Daten dokumentiert

Die heute verfügbaren Daten unterstreichen die Evidenz, dass A-II-Antagonisten, neben ihrer ausgezeichneten blutdrucksenkenden Wirkung und Plazebo-ähnlichen Verträglichkeit, klinisch relevante organprotektive Eigenschaften besitzen, was dieser Wirkstoffgruppe klare therapeutische Vorteile verschafft. In zahlreichen Studien konnte zwar gezeigt werden, dass sich die kardiovaskuläre

Morbidität und Mortalität sowie die Nierenfunktion auch durch ACE-Hemmer positiv beeinflussen lassen. Allerdings kommt es unter ACE-Hemmern zu keiner adäquaten Blockade des RAAS, da die Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzyms allein nicht ausreicht, um die Bildung des Angiotensin II vollständig zu verhindern, wie man heute weiss, denn Angiotensin II wird im Organismus auch auf anderen Wegen gebildet. Als zuverlässigeres und wirksameres Prinzip hat

Kardiovaskuläres Kontinuum

sich die selektive und langfristige Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren erwiesen, betonte Professor Luis M. Ruilope von der Complutense-Universität, Madrid. Dies erklärt auch die protektiven Effekte der A-II-Antagonisten hinsichtlich der Entwicklung beziehungsweise Regression der Angiotensin-II-induzierten linksventrikulären Hypertrophie, die sich unter anderem in der SILVHIA-Studie belegen liessen. Ein zusätzlicher Nutzen dieser Wirkstoffe ergibt sich daraus, dass mehr Angiotensin II zur Stimulierung der Angiotensin-II-AT2-Rezeptoren zur Verfügung steht, die – als Gegenspieler des AT1 – gefässdilatierend und proliferationshemmend wirken. Ein weiterer Pluspunkt sei die im Vergleich zu den ACE-Hemmern ausgezeichnete Verträglichkeit der Sartane, die eine gute Compliance garantiere, was den Erfolg einer Therapie entscheidend mitbestimme, so Ruilope.

Einer der stärksten rezeptorblockierenden Wirkstoffe unter den A-II-Antagonisten ist Irbesartan, dessen organprotektive Eigenschaften bei Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie (SYLVHIA) sowie diabetischer Nephropathie (PRIME

mit IRMA2 und IDNT) zu einer signifikanten Prognoseverbesserung führt. Daten zum Potenzial des A-II-Antagonisten bei diastolischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern werden die derzeit laufenden grossen Studien I-PRESERVE und ACTIVE-I bringen.

Mit Surrogatmarkern zur massgeschneiderten Therapie

Um die Einzelereignisse im Verlauf des «kardiovaskulären Kontinuums» besser zu charakterisieren, die Risikostratifizierung zu vereinheitlichen und passende therapeutische Massnahmen festzulegen, wurden gewisse Surrogatmarker (*Abbildung 2*) definiert, so Prof. Paolo Verdecchia vom General Hospital R. Silvestrini, Perugia. Dazu gehört beispielsweise die Linksherzhypertrophie, die eng mit dem Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse korreliert, oder die Mikroalbuminurie, die nicht nur eine beginnende Nephropathie kennzeichnet, sondern darüber hinaus auch mit dem Risiko progredient verlaufender kardiovaskulärer Erkrankungen und Hochdruck assoziiert ist, ohne dass eine diabetische Stoffwechsellage vor-

liegt. Mit einer effizienten Blutdrucksenkung lässt sich die vorhandene Mikroalbuminurie schon wenige Tage nach Therapiebeginn signifikant reduzieren. ●

Quelle:

«*The Cardiovascular Continuum: Current Knowledge and Future Perspectives*»; Satellitensymposium von Sanofi-Synthélabo und BMS anlässlich des 14th European Meeting of Hypertension der ESH, Sonntag, 13. Juni 2004, Paris.

Claudia Reinke
Schützenmattstrasse 1
4051 Basel

Sanofi-Synthélabo (Schweiz AG)
11, rue de Veyrot
1217 Meyrin 1

Bristol-Myers Squibb GmbH
Neuhofstrasse 6
6341 Baar

Valdecoxib: gute präoperative Therapieoption – ohne Einfluss auf Plättchenaggregation und Blutungszeit

Der neue selektive COX-2 Hemmer Valdecoxib beeinträchtigt selbst in suprathérapeutischer Dosierung weder die Plättchenaggregation noch die Blutungszeit oder den Thromboxan-Plasmaspiegel. Das ist das Resultat einer randomisierten doppelblind angelegten Vergleichsstudie¹. Für den Arzt heisst das: risiko- armes prä- und perioperatives Schmerzmanagement, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Blutungs- risiko infolge gastrointestinaler Ulzera.

Konventionelle NSAR entfalten eine Reihe unerwünschter und zum Teil lebensbedrohlicher Effekte. Neben dem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen ist es die Beeinträchtigung der Plättchenaggregation mit dem Resultat der verlängerten Blutungszeit, die den Patienten zum Verhängnis werden kann. Verantwortlich für die Aufrechterhaltung von Funktion und Integrität des Gastrointestinaltrakts und der Thrombozytenfunktion zeichnet die Isoform 1 des Enzyms Cyclooxygenase (COX-1). Die Isoform 2 der Cyclooxygenase (COX-2) hingegen ist massgeblich in den aktiven Entzündungsprozess involviert. Nicht-selektive konventionelle NSAR hemmen sowohl COX-1 als auch COX-2. Sie sind damit zwar anti-inflammatorisch wirksam, imponieren jedoch gleichzeitig durch unerwünschte Effekte.

28'000 mal stärkere Selektivität für COX-2

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Nachweis zu erbringen, dass eine selektive COX-2 Hemmung mit Valdecoxib in suprathérapeutischen Dosen nicht mit einem erhöhten Risiko für Blutungen assoziiert ist. Valdecoxib zeichnet sich durch eine rund 28'000-fach stärkere Selektivität für COX-2 als für COX-1 aus.

62 Erwachsene mit normaler Thrombozytenaggregation wurden nach dem Zufallsprinzip einer der drei Vergleichs- beziehungsweise der Placebogruppe zugeordnet. Gruppe 1 erhielt zweimal täglich 40 mg Valdecoxib, Gruppe 2 zweimal täglich 500 mg Naproxen und Gruppe 3 zweimal täglich 75 mg Diclofenac. Die Studiendauer betrug siebeneinhalb Tage. Messparameter der Studie waren Plättchenfunktion, Blutungszeit und Thromboxan-Plasmakonzentration. Thromboxan fördert bekanntlich die Thrombozytenaggregation und gilt als Gegenspieler von Prostazyklin.

Resultat: Plättchenaggregation und Blutungszeit nicht beeinträchtigt

59 der 62 Studienteilnehmer beendeten die Studie. Die drei Studienabbrüche betrafen die Placebo-(1) und die Diclofenacgruppe(2). Valdecoxib hatte wie Placebo keinen signifikanten Einfluss auf die Plättchenaggregation. Unter Naproxen und Diclofenac wurde hingegen, im Vergleich zu Placebo, von der ersten Dosis an eine signifikante und anhaltende Reduktion der Thrombozytenaggregation dokumentiert (Signifikanz: Valdecoxib

versus Naproxen bzw. Diclofenac: $p < 0.05$). Auch was die Blutungszeit betrifft, zeigte Valdecoxib – im Gegensatz zu Naproxen – gute Resultate. Zu keinem Zeitpunkt der Studie konnte unter Valdecoxib verglichen mit Placebo eine signifikante Verlängerung der Blutungszeit festgestellt werden.

Während der gesamten Dauer der Studie zeigten Valdecoxib und Placebo zudem ähnliche Effekte auf die Thromboxan-Plasmaspiegel. Demgegenüber kam es unter Naproxen und unter Diclofenac zu einer signifikanten Reduktion der Thromboxan-Konzentrationen.

Bestätigung des selektiven COX-2 Hemmeffekts

Die Resultate dieser Studie bestätigen die neutrale Wirkung von suprathérapeutisch dosiertem Valdecoxib auf Thrombozytenfunktion und Blutungszeit und somit den selektiven Hemmeffekt auf COX-2 beziehungsweise die Aussparung von COX-1. Im Gegensatz dazu kam es unter den beiden nicht-selektiven NSAR Naproxen und Diclofenac in Standard-Dosierung zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion. Eine durch NSAR verursachte Thrombozyten-Dysfunktion kann, wie verschiedene Studien belegen, mit starken Blutverlusten einhergehen²⁻⁴.

Physiologische Plättchenfunktion wird gewahrt

Die Aussparung von COX-1 im Rahmen der analgetischen beziehungsweise anti-inflammatorischen Therapie mit einem selektiven COX-2 Hemmer wie Valdecoxib garantiert die Aufrechterhaltung der physiologischen Plättchenfunktion einerseits sowie des protektiven Blutflusses im Bereich der Mukosa des Gastrointestinaltraktes andererseits². Der Patient kommt mit dieser gezielten Strategie mit Valdecoxib in den Genuss einer Behandlung mit vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Der Nutzen für den behandelnden Arzt ergibt sich unter anderem im prä- wie im perioperativen Schmerzmanagement. Anders als konventionelle NSAR muss der selektive COX-2 Hemmer Valdecoxib vor einem chirurgischen Eingriff nicht abgesetzt werden.

Bibliographie:

- 1 Leese PT et al. Valdecoxib does not impair platelet function. Am J Emerg Med 2002; 20: 275-281.
- 2 Funk CD et al. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. FASEB J 1991; 5: 2304-2312.
- 3 Gallagher JE et al. Perioperative ketorolac tromethamine and postoperative hemorrhage in cases of tonsillectomy and adenoidectomy. Laryngoscope 1995; 105: 606-609.
- 4 Conrad K et al. Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 542-546.