

Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Welcher Strategie den Vorzug geben?

BASEL – Die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist ein wichtiger therapeutischer Ansatz bei kardiovaskulären Erkrankungen. Der Stellenwert von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern wird dabei von Experten kontrovers diskutiert. Ist eines der Mittel besser als das andere? Ist es sinnvoll, sie zu kombinieren? Diesen Fragen widmeten sich Experten im Rahmen eines Satellitensymposiums von Servier am 75. Jahreskongress der SGIM.

Sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) setzen am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) an und senken den Blutdruck, dennoch sind sie in ihrer Wirkung nicht identisch, erklärte **Professor Dr. Faiez Zannad**, Nancy. Das zeigen beispiels-

weise Daten der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, die alle zwei bis drei Jahre Studien auswertet und im Rahmen einer Meta-Regression untersucht. Die Ergebnisse einer Analyse¹ aus 26 klinischen Studien mit ca. 100 000 Patienten belegen eine Senkung des systolischen Blutdrucks und des Schlaganfallrisikos, unabhängig davon ob der Blutdruck mit ACE-Hemmern oder ARB gesenkt wurde. Auch bei Herzinsuffizienz zeigen ACE-Hemmer und ARB einen vergleichbaren Effekt. „Aber wenn wir den Blick auf grössere kardiale Ereignisse richten, sehen wir einen Unterschied“, so Prof. Zannad. „Zwar senken beide den Blutdruck und das Risiko koronarer Erkrankungen, aber hinsichtlich eines Herzinfarktes liegt unter ACE-Hemmern ein besserer Schutz vor als unter ARB. Für jeden Millimeter Blutdrucksenkung haben wir unter ACE-Hemmern einen zusätzlichen blutdruckunabhängigen Effekt.“

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Strauss et al. in ihrer in *Circulation* publizierten Arbeit². Sie haben ihrer Analyse sowohl einzelne Studien als auch eine eigens dafür durchgeführte Meta-Analyse zugrunde gelegt (siehe auch Interview unten). Eingeschlossen wurden kontrollierte Studien aus den letzten 25 Jahren mit mindestens 100 Patienten von mehr als sechs Monaten Dauer, wobei die Datenlage für ACE-Hemmer weitaus besser ausfiel.

Hinsichtlich eines Myokardinfarktes fand sich unter ARB versus Plazebo ein grösseres Risiko als unter ACE-Hemmern versus Plazebo. Letzteres liegt statistisch signifikant unter 1 (siehe Tabelle). „Wahrscheinlich bieten also ARB hinsichtlich eines Infarktes einen geringeren Schutz als ACE-Hemmer“, so Prof. Zannad.

Woran könnte das liegen? Es gibt zwei Rezeptoren: AT₁ und AT₂. Die ARB blockieren anders als die ACE-Hemmer nur den AT₁-Rezeptor, der für die Gefässverengung, Prolifera-

Angiotensin-Rezeptorblocker und ACE-Hemmer im Vergleich					
	n	Ereignisse	Kontrollereignisrate	OR	p
ARB versus Plazebo					
Todesfälle	9626	1579	16,9%	0,94	NS
kardiovaskuläre Todesfälle	9626	1035	11,0%	0,95	NS
nicht kardiovaskuläre Todesfälle	9626	529	5,6%	0,98	NS
Schlaganfall	9626	421	4,7%	0,84	NS
Myokardinfarkt	9626	454	4,9%	1,05	NS
ACE-Hemmer versus Plazebo					
Todesfälle	68631	7840	12,2%	0,88	<0,00001*
kardiovaskuläre Todesfälle	65497	5661	9,3%	0,84	0,0001*
nicht kardiovaskuläre Todesfälle	64487	2138	3,3%	0,98	NS
Schlaganfall	56373	1948	3,8%	0,83	0,03
Myokardinfarkt	66986	4655	7,6%	0,82	<0,00001*

*p < 0,001 Nach Strauss MH et al., *Circulation* 2006; 114; 838–854

tion, Apoptose, Remodeling, usw. zuständig ist. Aber auch dem AT₂-Rezeptor werden einige wichtige Wirkungen zugeschrieben, wie Gefässerweiterung, Hypertrophie, Apo-

ptose und Inhibition des koronaren Remodelings, erklärte der Experte. Er wird unter ARB stimuliert, eine reaktive Hochregulation sozusagen, **Fortsetzung nächste Seite**

INTERVIEW mit Professor Dr. Alistair Hall, Leeds

Empfehlungen für die tägliche Praxis

Professor Dr. Alistair Hall, Leeds, ist kürzlich zusammen mit Dr. Martin H. Strauss im Artikel „Controversies in Cardiovascular Medicine“ in *Circulation* der Frage nachgegangen, ob Angiotensin-Rezeptorblocker das Risiko für Myokardinfarkte erhöhen.

MT: Professor Hall, können Sie uns kurz eine Zusammenfassung Ihrer Arbeit geben?

Prof. Hall: Es handelt sich hierbei um einen sehr detaillierten Überblick veröffentlichter individueller Studien sowie eine eigens dafür durchgeführte evidenzbasierte Meta-Analyse mit rund 150 000 Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, und ca. 55 000, die Angiotensin-Rezeptorblocker einnahmen. Wir untersuchten die unterschiedlichen Effekte beider Substanzgruppen hinsichtlich harter Endpunkte.

Pharmakologisch wirken beide unterschiedlich: ACE-Hemmer hemmen die Angiotensin-Produktion und unterbinden damit die Aktivität der AT₁- und -AT₂-Rezeptoren. Angiotensin-Rezeptorblocker hingegen erhöhen den Angiotensin-Level; sie blockieren die AT₁-Rezeptoren und stimulieren die AT₂-Rezeptoren. Die Meta-Analyse zeigte eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle unter ACE-Hemmern, ebenso eine Reduktion der Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Die Angiotensin-Rezeptorblocker konnten

Schlaganfälle reduzieren, nicht aber die kardiovaskulären Todesfälle, und die Myokardinfarkte stiegen um 8%.

Was ist Ihr Fazit?

Unser Schluss – zu dem auch die Autoren der Gegenposition kommen – ist, dass Angiotensin-Rezeptorblocker im Unterschied zu ACE-Hemmern keine Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen sowie von Myokardinfarkten zeigen konnten. Damit sind ACE-Hemmer in jedem Fall von den beiden Substanzklassen die erste Wahl.

Die Frage, ob Angiotensin-Rezeptorblocker die Myokardinfarktrate erhöhen, blieb in dieser Kontroverse letztlich ungelöst. Weitere Studien, wie zum Beispiel die grosse ONTARGET-Studie¹, in der Telmisartan und Ramipril in einer

Hochrisikopopulation direkt verglichen werden, müssen diesbezüglich mehr Klarheit bringen.

Was bedeutet die von Ihnen verwendete Bezeichnung ARB-Paradox?

Experten gingen eigentlich davon aus, dass sich die Reduktion von Schlaganfällen und Myokardinfarkten direkt proportional zur Blutdrucksenkung verhält. Das trifft aber so für die Angiotensin-Rezeptorblocker nicht zu, wie Studien zeigen konnten. So stieg beispielsweise in der Charm-Alternative-Studie², in der Candesartan eine Blutdrucksenkung von durchschnittlich 4 mmHg erzielen konnte, die Myokardinfarktrate um 52% an. Das bringt die Frage mit sich, ob diese Medikamente ausser der Blutdrucksenkung noch andere Wirkungen haben.

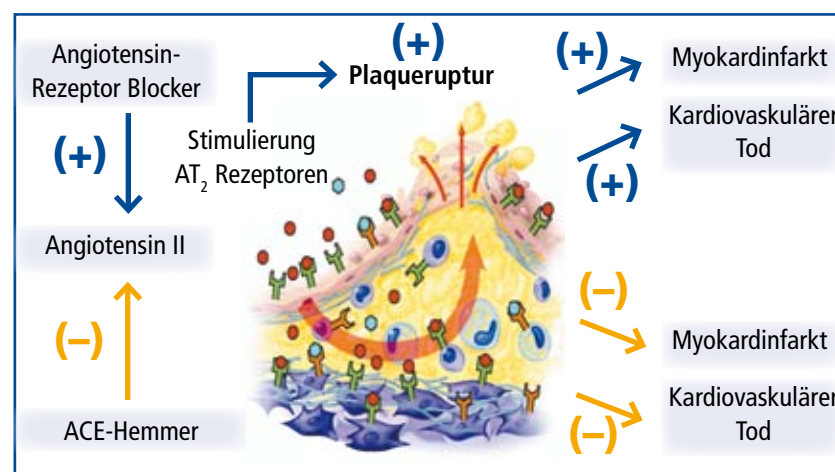


Abb. 1: Eine Stimulierung des AT₂-Rezeptors unter Angiotensin-Rezeptorblockern erhöht die Fragilität der Plaques und damit die Wahrscheinlichkeit einer Plaque-ruptur.

Welcher Mechanismus könnte dahinter stecken?

Soweit wir heute wissen, kann eine übermässige Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Bluthochdruck oder Myokardinfarkt schädlich sein. Die Angiotensin-Rezeptorblocker hemmen zwar die eine Hälfte des Systems, stimulieren aber auf der anderen Seite die AT₂-Rezeptoren. Wir denken, dass könnte eine mögliche Erklärung sein. Aber auch weitere Effekte – beispielsweise auf COX-II – könnten eine Rolle spielen.

Nicht alle Ärzte haben Vertrauen in Meta-Analysen, was können Sie diesen sagen?

Ein Arzt sieht den einzelnen Patienten, der individuell behandelt werden muss. Dabei können die Meta-Analysen Hinweise geben. Daneben können wir einzelne Studien heranziehen. Es gibt elf Studien mit Angiotensin-Rezeptorblockern, von denen neun einen Anstieg der Herzinfarkte gezeigt haben, wenn auch nicht alle signifikant. Ich würde Patienten mit einem Myokardinfarkt, die einen Angiotensin-Rezeptorblocker nehmen, raten, auf einen ACE-Hemmer zu wechseln.

Und wenn sie diese nicht vertragen?

Wie die VALIANT-Studie³ gezeigt hat, ist die Verträglichkeit von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern recht ähnlich, wenn sie



Professor Dr. Alistair Hall

in der wirksamen Dosierung verwendet werden.

Dr. Tzuyuki und Dr. McDonald, die in der Kontroverse die Gegenposition beziehen, schreiben am Ende: „Wir unterstützen ACE-Hemmer als erste Wahl für die Prävention von Myokardinfarkten.“ Gibt es gar keine Kontroverse mehr?

Ganz klar ist das im Alltag immer noch eine Kontroverse. Auch wenn die Guidelines sagen, dass ACE-Hemmer bevorzugt eingesetzt werden sollten, weil sie nicht nur günstiger, sondern auch effektiver sind, hat sich diese Botschaft noch nicht bei allen Ärzten durchgesetzt. Angiotensin-Rezeptorblocker sind den Guidelines zufolge für die Patienten erlaubt, die ACE-Hemmer nicht vertragen. Aber in klinischen Studien leidet nur einer von zehn Patienten unter Husten. Und auch bei diesen würde ich vor einem Wechsel auf einen Angiotensin-Rezeptorblocker eine Veränderung der Dosis oder des ACE-Hemmers anraten.

Prof. Hall, vielen Dank für das Gespräch.

¹ Ongoing Telmisartan alone or in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
² Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality
³ Valsartan in Acute Myocardial Infarction

Perindopril bei kardiovaskulären Erkrankungen

Ein Kontinuum an Benefits

BASEL – Das oberste Ziel ist und bleibt die Blutdrucksenkung, aber wichtiger als bislang angenommen, scheint die Methode, mit der diese erreicht wird. Mit Medikamenten, die nicht nur den Blutdruck senken, sondern auch an den Arterienwänden etwas bewirken, können weitreichendere positive Effekte erzielt werden, ist Professor Dr. Faiez Zannad aus Nancy überzeugt. Welche Rolle Perindopril (Coversum®) heute spielt, zeigte der Experte anhand von Studiendaten aus den verschiedenen Phasen kardiovaskulärer Erkrankungen.

Das kardiovaskuläre Kontinuum reicht vom Stadium der Risikofaktoren wie z.B. erhöhtem Blutdruck bis hin zum Endstadium

der Herzkreislauferkrankungen – und überall können ACE-Hemmer eingreifen. So wurden beispielsweise Wirksamkeit und Nutzen einer Therapie mit Perindopril für die verschiedensten Abschnitte des kardiovaskulären Kontinuums durch Studien belegt (siehe Abbildung 2). Der Überblick zur Datenlage beginnt mit der ASCOT-Studie³, die die Wirksamkeit einer Kombination aus Amlodipin und Perindopril vs. Atenolol und Thiaziddiuretikum hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Hypertonikern untersucht hat. Bei weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung kam es unter der Kombination aus Amlodipin und Perindopril zu einer um 30 % niedrigeren Rate neu aufgetretener Diabetes mellitus-Erkrankungen. Unterschiede bei der Blutdrucksenkung machten sich erst bei zentraler Blutdruckmessung be-

merkbar. Dazu kommen pleiotrope Effekte.

Primäre Endpunkte verzögert

In der EUROPA-Studie⁴ konnte unter Perindopril versus Plazebo die Zeit bis zum ersten Auftreten eines primären Endpunktes wie kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Herzstillstand signifikant verzögert werden, die relative Risikoreduktion betrug 20 %. Ähnliche Studie war zuvor HOPE⁵, allerdings mit etwas höheren Risiken. In EUROPA waren die Patienten obendrein gut vorbehandelt und erhielten z.B. Betablocker, Statine und Aggregationshemmer, und dennoch war in EUROPA ein weiterer Benefit durch die Therapie mit Perindopril möglich. Das erklärte der Experte damit, dass nicht die Blutdrucksenkung allein für den Effekt verantwortlich ist. „Darüber hinaus wurde das Endothel günstig beeinflusst, wie wir

mittlerweile durch Flussmessungen belegen können. Auch die Messung von Biomarkern wie NO, Apoptoserate, TNF- α , usw. zeigt, dass der programmierte Zelltod reduziert werden konnte.“

In der PROGRESS-Studie⁶ ging es um die Vermeidung von neuerlichen Schlaganfällen bei unterschiedlichsten Blutdruckverhältnissen. Die Kombination von Perindopril und Indapamid hat zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen (28 %), grösseren kardiovaskulären Ereignissen (25 %) sowie einer Senkung des Risikos für Herzinfarkte um 33 % geführt.

„Als nächstes betrachten wir die Patienten, die bereits einen Infarkt hatten“, sagte Prof. Zannad. PREAMI⁷ untersuchte die Sicherheit von Perindopril bei 65-jährigen und älteren Patienten mit einem akuten Infarkt und einer Ejektionsfraktion von 40 % und mehr. Die Studie konnte eine signifikante Senkung um 38 % der Mortalität, der Herzinsuffizienz und des Remodelings zeigen.

Mehr Lebensjahre, mehr Lebensqualität

Die neueste Studie, PEP-CHF⁸, hat 70-jährige und ältere Herzinsuffi-

zienpatienten näher betrachtet. Darin wurde Perindopril versus Plazebo untersucht. Innerhalb des ersten Jahres konnten das Eintreten eines primären Endpunktes um 31 % verzögert sowie das relative Risiko einer Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisation unter Perindopril um 37 % reduziert werden.

Verbesserung der Gangstrecke

Der Benefit von Perindopril konnte somit nicht nur in der Prävention, sondern auch nach Myokardinfarkt belegt werden. „Dass die Therapie nicht nur zusätzliche Lebensjahre, sondern vor allem auch eine Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringt, zeigt der 6-Minuten Gehstest. Die Gangstrecke konnte unter Perindopril erheblich verbessert werden“, betonte der Experte abschliessend.

Breit dokumentiert

Mit diesen fünf Morbiditäts- und Mortalitätsstudien, die ca. 40 000 Patienten einschliessen, ist Perindopril (Coversum®) der ACE-Hemmer mit beeindruckender Evidenz auf breiter Basis (siehe Interview).

Fortsetzung

aus der eine Mediahypertrophie und am Ende einer Kaskade von Veränderungen eine höhere Gefahr für Plaquerupturen und einen kardiovaskulären Tod resultieren kann (siehe Abbildung 1).

Wie behandeln Sie einen Infarktpatienten?

Auf diese Frage von Chairman Professor Dr. François Mach, Genf, antwortete Prof. Zannad: „Wir arbeiten evidenzbasiert und geben einem Infarktpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion einen Betablocker, nach 24 Stunden einen ACE-Hemmer und zusätzlich Eplerenon. Die Anwendung eines ARB ergibt keinen zusätzlichen Nutzen.“

¹ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Journal of Hypertension 2007; 25: 951–958

² Strauss MH et al., Circulation 2006; 114: 838–854

³ ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

⁴ EUROPA: European Trial on Reduction of Cardiac Events of Perindopril in Stable Coronary Artery Disease

⁵ HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study

⁶ PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study

⁷ PREAMI: Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction

⁸ PEP-CHF: Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure

INTERVIEW mit Professor Dr. Faiez Zannad, Nancy

Beeindruckende Evidenz auf breiter Basis

MT: In der ASCOT³-Studie fand man bei den mit Amlodipin/Perindopril behandelten Patienten eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 24 % verglichen mit Atenolol/Thiaziddiuretikum. Lässt sich demnach durch gezieltere Risikostratifizierung bei Hypertonikern das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko noch weiter senken?

Während der periphere (brachial gemessene) Blutdruck in beiden Studienarmen annähernd gleich gut gesenkt wurde, erreichte man mit Amlodipin/Perindopril eine ausgeprägtere zentrale Blutdrucksenkung, die den Blutdruck in der Aorta widerspiegeln dürfte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant.

Die ASCOT-Studie hat einen Benefit der Therapie mit Amlodipin/Perindopril gezeigt, unabhängig vom kardiovaskulären Risiko der Hypertoniker. Lassen sich diese bemerkenswerten Resultate auf andere Kombinationen aus Kalziumantagonisten und Blockern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) übertragen?

Bisher haben wir mehr evidenzbasierte Daten für Amlodipin/Perindopril. Studien mit anderen Kombinationen, die eine derartige

Überlegenheit zeigen, existieren nicht.

In der EUROPA⁴-Studie erhielten alle Patienten einmal täglich 8 mg Perindopril, obwohl weniger als 30 % hypertensiv waren. Weshalb ist diese Dosis besser geeignet als 4 mg?

In der Mehrzahl der neueren Studien mit ACE-Hemmern wurden hohe Dosen eingesetzt – im oberen konventionellen Dosisbereich. In ASCOT und EUROPA und in

vielen anderen Studien kamen 8 mg Perindopril zum Einsatz. Es liess sich zeigen, dass 8 mg zwar nicht unbedingt zu einer ausgeprägteren Blutdruckreduktion führen, dafür aber zu einer stärkeren zentralen Senkung und zu deutlicheren Effekten auf die Elastizität der Arterien und auf das Remodeling. Wir sollten nicht nur den Blutdruck in Betracht ziehen, sondern mit diesen hohen Dosen eine optimale RAAS-Blockade anstreben.



Professor Dr. Faiez Zannad

Welchen Stellenwert hat Perindopril – vor dem Hintergrund der neuen grossen Morbiditäts- und Mortalitätsstudien – in der Behandlung von kardiovaskulären Risikopatienten?

Für die ACE-Hemmer wie auch für viele andere Medikamente liegen evidenzbasierte Daten für den Benefit bei einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen vor: Das Spektrum reicht vom Hypertoniker bis zum kardiovaskulären Hochrisikopatienten. ACE-Hemmer kommen in der Primär- und Sekundärprävention zur Anwendung – bei Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz. Damit haben wir einen sehr bedeutsamen Level an Evidenz. Die grössten Studien wurden mit Perindopril durchgeführt, und mit Perindopril liegt auch der breiteste Erfahrungshorizont hinsichtlich unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen vor. Diese Evidenz auf breiter Basis ist äusserst beeindruckend.

Prof. Zannad, besten Dank für das Gespräch!



Abb. 2: Der Nutzen von Perindopril (Coversum®) ist für die verschiedensten Abschnitte des kardiovaskulären Kontinuums durch Studien belegt.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Servier (Suisse) SA
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. Christine Mücke, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

MT 27-3/2007

COVERSUM® Z: Perindopril. Tabletten zu 4 mg mit Bruchrille und zu 8 mg. I: Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall-Rezidivprophylaxe in Kombination mit Indapamid. Stabile koronare Herzkrankheit. D: Arterielle Hypertonie: Die Anfangsdosis ist eine einmalige Einnahme von 4 mg am Morgen. Gegebenenfalls kann die Dosierung nach einmonatiger Anwendung auf 8 mg erhöht werden. Bei älteren Patienten ist die Initialdosis niedriger: 2 mg einmal täglich. Herzinsuffizienz: Die Anfangsdosis ist einmal täglich 2 mg Perindopril am Morgen. Die Erhaltungsdosis kann bis zu 4 mg einmal täglich sein. Schlaganfall-Rezidivprophylaxe: während der ersten zwei Wochen der Therapie Coversum 2 mg/T (1/2 Tablette Coversum 4 mg). Anschliessend wird die Dosis auf 4 mg/T erhöht, bevor nach weiteren zwei Wochen Indapamid SR (1,5 mg/T) hinzugefügt wird. Stabile koronare Herzkrankheit: Die Initialdosis beträgt 4 mg/Tag in einer Einnahme morgens während 2 Wochen, gefolgt von einer Dosiserhöhung auf 8 mg/Tag in Abhängigkeit der Nierenfunktion. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Perindopril oder anderen ACE-Hemmern, niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, Kinder, Schwangerschaftskategorie D. UW: Husten, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verdauungsstörungen, Schwindel und Krämpfe. IA: Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika kann, insbesondere beim niereninsuffizienten Patienten, zu signifikant erhöhtem Kaliumspiegel im Blut führen. P: Tabletten zu 4 mg und zu 8 mg: 30 und 90, kassenzulässig, Liste B. Weitere Angaben: siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.