inter medical report

Antihypertensive Therapie mit Candesartan

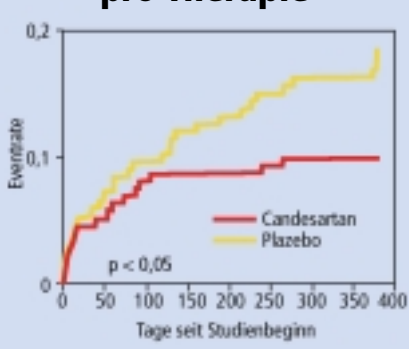
Komplikationsrate nach Schlaganfall halbiert

BIELEFELD – Hochdruckbehandlung ist bei Patienten mit akutem Schlaganfall ein heikles Thema. Denn eine zu starke oder zu schnelle Blutdrucksenkung gilt in dieser Situation als ebenso schädlich wie ein Hypertonus. Wann sollten also welche Patienten antihypertensiv behandelt werden? Die aktuellen Ergebnisse der ACCESS-Studie geben Antwort. Danach hat eine moderate Blutdrucksenkung mit Candesartan (Atacand®) in der Akutphase der zerebralen Ischämie keinerlei negative Folgen. Im Gegenteil: Sie senkt das Risiko von Folgekomplikationen.

Alle bisherigen Therapieempfehlungen zur Hochdrucktherapie beim akuten Schlaganfall beruhen nicht auf gesicherten Daten, so Professor Dr. Joachim Schrader, St.-Josefs-Hospital, Cloppenburg, einer der Leiter der ACCESS-Studie (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivers). Die Amerikanische Herzgesellschaft empfiehlt eine therapeutische Intervention erst bei Blutdruckwerten ab 220/130 mmHg, die Deutsche Hochdruckliga bei Werten über 200/100 mmHg.

Ziel der Pilotstudie ACCESS war es, zu überprüfen, ob eine frühzeitige antihypertensive Therapie mit dem Angiotensin$_1$-Rezeptor-Antagonist Candesartan (Atacand®) bei Patienten mit akutem Schlaganfall Vorteile bringt. 342 Patienten mit ischämischem Schlaganfall, motorischen Ausfällen und deutlich erhöhtem Blutdruck – die Mittelwerte lagen bei 195/105 mmHg – wurden in die multizentrische Untersuchung in 53 Kliniken in Deutschland aufgenommen. Die Therapie begann etwa 30 Stunden nach der Klinikaufnahme. Die Patienten erhielten randomisiert für sieben Tage Candesartan oder Plazebo. Die Dosis wurde langsam von täglich 4 bis auf 16 mg hochtitriert, berichtete Prof. Schrader. Ziel war es, in der ersten Woche eine Blutdruckeinstellung auf Werte von etwa 160/100 mmHg zu erreichen, langfristig sollten die Werte unter 140/90 mmHg liegen. Ab dem siebenten Tag wurden alle Studienteilnehmer über ein Jahr offen mit Candesartan behandelt, sofern ihr Blutdruck noch erhöht war.

Kumulative Eventrate pro Therapie



47,5prozentige Risikoreduktion der Events (Tod sowie kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse) durch Candesartan.

Deutliche Vorteile in der Langzeittherapie

Zunächst gab es nach Angaben von Prof. Schrader in beiden Behandlungsgruppen keine ersichtlichen Unterschiede. In der Verum- wie in der Plazebogruppe fiel der Blutdruck in den ersten Tagen langsam; es gab keine signifikanten Unterschiede zu den Patienten, die Candesartan einnahmen. Ähnlich fiel das Ergebnis beim primären Endpunkt der Studie aus, der als Häufigkeit zerebraler und kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität definiert war. Die Kurven verliefen zunächst parallel. Im Langzeitverlauf jedoch trennten sich die Ereigniskurven und es zeigte sich ein zunehmend deutlicher Vorteil für die Patienten, die sofort mit Candesartan behandelt worden waren.

Am 7. April dieses Jahres ist die Studie durch ein Safety-Komitee auf Grund signifikanter Unterschiede bei den primären Ereignissen zu Gunsten von Candesartan abgebrochen worden.

Etwa 280 Tage waren die Patienten im Mittel behandelt worden. In dieser Zeit wurden 31 primäre Ereignisse (18,7 %) in der Plazebogruppe, aber nur 17 Ereignisse (9,8 %) in der Candesartan-Gruppe registriert – eine Risikoreduktion um 47,5 %. In der Plazebogruppe waren zwölf und in der Candesartan-Gruppe fünf Patienten verstorben.

Warum sich der Nutzen der frühzeitigen Behandlung mit Candesartan erst relativ spät zeigte, ist bisher noch unklar. Hier wären laut Prof. Schrader weitere pharmakologische und klinische Studien notwendig, um den Einfluss der antihypertensiven Therapie auf die neurologische Prognose beurteilen zu können. Die wichtigste Erkenntnis aus der ACCESS-Studie, neben dem Benefit gegenüber Plazebo, ist jedoch nach Prof. Schrader die Sicherheit der gewählten Therapie, die keinerlei negative Folgen hatte.

ACCESS-Studie

	Plazebo	Candesartan
Primäre Ereignisse	**n = 31 18,7 %**	**n = 17 9,8 %**
Gesamtmortalität	12	5
Zerebrovaskuläre Ereignisse	19	13
Kardiovaskuläre Ereignisse	10	2
Lungenembolie	1	1
Nicht-kardiovaskuläre Mortalität	1	1

Gesamtmortalität sowie zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse.

Candesartan schützt das Gehirn

Es gibt gute Gründe dafür, dass der Angiotensin$_1$-Rezeptor-Antagonist Candesartan (Atacand®) in der ACCESS-Studie zur Akutbehandlung von Schlaganfall-Patienten ausgewählt wurde. Denn in Tierversuchen mit spontan hypertensiven Ratten, die zum Schlaganfall neigen (SHR-SP), konnte bereits gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Candesartan einer Schädigung des Gehirns vorbeugt. Dabei sind sogar niedrige Dosierungen wirksam, mit denen keine Blutdrucksenkung erreicht wird, berichtete Professor Dr. Peter Dominiak, Universität Lübeck. Vermutlich schützt der Angiotensin$_1$-Rezeptor-Antagonist die Zellen vor dem Einfluss schädigender Sauerstoff-Radikale, erklärte der Pharmakologe den möglichen Wirkmechanismus. Solche O_2-Radikale können beim Schlaganfall im Ischämie-Gebiet massenhaft gefunden werden.
Ebenfalls im Tiermodell wurde nachgewiesen, dass Candesartan sowohl die Autoregulation des Blutdrucks als auch den zerebralen Blutfluss im Ischämiegebiet verbessert. Das Volumen von kortikalen Infarkten wurde dadurch begrenzt, und Hirnödeme gingen deutlich zurück.

Schon ab 180/110 mmHg kann die Therapie beginnen

Interview mit Professor Dr. Joachim Schrader, St.-Josefs-Hospital, Cloppenburg

? Was sind die Konsequenzen aus der ACCESS-Studie für die Praxis?

Prof. Schrader: Bisher wird empfohlen, Patienten mit akutem Schlaganfall erst bei systolischen Blutdruckwerten über 200 mmHg antihypertensiv zu behandeln. Nach dem Ergebnis der Studie kann die Therapie bei allen Patienten wohl schon bei Werten ab 180/110 mmHg beginnen. Bei Patienten, die lysiert werden, gilt dieser Grenzwert ohnehin schon. Auch die Antikoagulation wird sicherer, wenn der Blutdruck besser eingestellt wird. Allerdings ist dies noch keine neue Therapieempfehlung, sondern darüber muss noch in den Fachgremien diskutiert werden.
Die ACCESS-Studie hat jedenfalls gezeigt, dass eine vorsichtige antihypertensive Therapie keinerlei negative Folgen hat. Bei nicht einem Studienteilnehmer kam es zu einer neurologischen Verschlechterung auf Grund der Blutdrucksenkung.

? In der ACCESS-Studie wurde mit der antihypertensiven Therapie im Mittel 30 Stunden nach dem Schlaganfall begonnen. Kann man noch früher starten?

Prof. Schrader: Im Prinzip schon dann, wenn die Diagnose gestellt ist. Wenn eine Lyse eingeleitet wird, muss die Entscheidung zur Blutdrucksenkung ohnehin sehr schnell fallen.

12 000 Schlaganfälle pro Jahr

Bluthochdruck ist der wichtigste Risikofaktor für einen Schlaganfall. In der Schweiz erleiden jedes Jahr 12 000 Menschen einen apoplektischen Insult. Jeder fünfte Patient stirbt innerhalb der ersten 30 Tage. Bis zu 40 % der Betroffenen behalten erhebliche Behinderungen. Jeder fünfte Patient erlebt innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv. Der Schlaganfall ist der Hauptgrund für eine Einweisung in ein Pflegeheim.

? Reicht denn eine einmalige Blutdruckmessung zur Therapieentscheidung aus?

Prof. Schrader: Sinnvoll ist es, den Blutdruck mindestens zweimal innerhalb von 30 Minuten zu messen. Vom Mittelwert der Messungen machen wir es abhängig, ob antihypertensiv behandelt wird.

? Auf welchen Zielblutdruck sollten denn die Schlaganfall-Patienten eingestellt werden?

Prof. Schrader: Am ersten Tag sollte der Blutdruck nicht mehr als 10 bis 15 % gesenkt werden, um einen Abfall der zerebralen Durchblutung zu verhindern. In der ersten Woche ist eine Einstellung auf Blutdruckwerte von 160/90 mmHg und langfristig auf Werte unter 140/90 mmHg zu empfehlen.

? Erstaunlich ist, dass die günstigen Effekte unter Candesartan unabhängig von der Blutdrucksenkung sind. Wie erklären Sie das?

Prof. Schrader: Candesartan hat unabhängig von der Blutdrucksenkung vasoprotektive Eigenschaften. Sie beruhen wahrscheinlich vor allem auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems, die offenbar auch im Kopf organprotektiv wirkt. Es ist bereits experimentell nachgewiesen worden, dass unter dem Einfluss von AT$_1$-Antagonisten das Schlaganfall-Areal verkleinert ist.

? Sind die günstigen Effekte für alle Antihypertensiva zu erwarten, die das Renin-Angiotensin-System hemmen?

Prof. Schrader: Davon ist auszugehen – zumindest bei Substanzen, die im RAS-Bereich angreifen. Eine Risikoreduktion konnte bisher allerdings nur für Candesartan nachgewiesen werden.

Idee und Konzeption:
Inter Medical
Kommunikationsgesellschaft mbH
Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden
Redaktion: Manuela Arand (verantw.)
Chefin vom Dienst: Alice Schmelz
Bericht: Arno Teuber
Unterstützt von:
AstraZeneca AG, Zug
2890 MT-CH 5/2002