

Prävention: Durch LIFE-Studie neue Massstäbe gesetzt

Schlaganfall bei Hypertoniker – eine vermeidbare Katastrophe!?

LISSABON – „Can we prevent the rising incidence of stroke?“ lautete das Thema des Symposiums vom 12. April, zu dem MSD eingeladen hatte. Die Antwort: Ja, zu einem grossen Prozentsatz, und dabei kommt es auf zwei Punkte an. Zum einen kann der Blutdruck fast nicht niedrig genug liegen. Zum zweiten kommt es aber offensichtlich auch entscheidend darauf an, womit der Blutdruck gesenkt wird. Bei gleicher Blutdrucksenkung belegte Losartan in der LIFE*-Studie eine um 25 % bessere Risikoreduktion eines ersten Schlaganfallereignisses als der Betablocker Atenolol¹.

Der Schlaganfall als eine Komplikation der Hypertonie führt immer noch ein Aschenputteldasein. Die Gefahr des Apoplexes wird grob unterschätzt – die meisten Ärzte haben beim Hypertoniker das Schicksal „Herzinfarkt“ vor Augen, viel weniger aber den zu schwer wiegenden Behinderungen führenden Schlaganfall. In klinischen Studien scheint das Schlaganfallrisiko jedoch höher zu sein, als das Risiko für einen Myokardinfarkt².

Professor Dr. Eigil Fossum, Universität Oslo, gelang es eindrücklich, dieses schiefe Bild gerade zu rücken. Bereits Studien, die über fünf Jahre dauern, zeigten eine enge Korrelation zwischen erhöhtem Blutdruck und Apoplexinzidenz. So war das Schlaganfall-Todesrisiko bei Blutdruckwerten von über 150 mmHg systolisch achtfach erhöht – verglichen mit systolischen Blutdruckwerten unter 112 mmHg³.

heutigem Datenfundus das relative Risiko eines Schlaganfalls im Vergleich zu Placebo um 40 % senken. Erfahrungen aus der STOP-Hypertonie-Studie⁶ beispielsweise zeigten unter anderem für den Betablocker Atenolol eine 40%ige Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gegenüber Placebo. Die LIFE-Studie¹, deren Ergebnisse in Lissabon von Professor Dr. Björn Dahlöf, Universität Göteborg, dem Erstautor der Studie, präsentiert wurden, ging weiter: Hier wurde verglichen, wie zwei aktive Vergleichssubstanzen, Atenolol und Losartan, das kardiovaskuläre Risiko bei über 9000 Patienten mit Hypertonie und Links-Ventrikulärer Hypertrophie reduzieren. Bei gleicher Blutdrucksenkung erreichte der Angiotensin-II-Antagonist (AIIA) versus dem

Betablocker eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kombinierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität; $p=0,021$). Noch eindrücklicher war die Erkenntnis, dass Losartan gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz das Schlaganfallrisiko um zusätzliche 25 % reduzieren konnte (Fig). Als weitere Vorteile des AIIA gegenüber dem Betablocker erwiesen sich eine verminderte Rate eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus (Relative Risikoreduktion

–25 %: 6 % unter Losartan, 8 % unter Atenolol¹) und eine bessere Verträglichkeit, gemessen an der Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$).

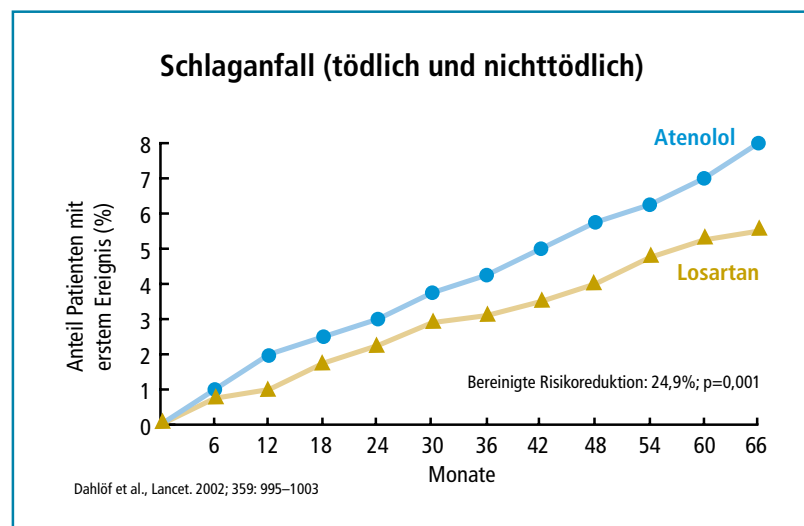
Wie ist der Vorteil durch Losartan erklärbar?

Pieter Timmermans, Vizepräsident des Pharmacology and Preclinical Drug Development Tularik Inc. in San Francisco und vorgestellt als der „Erfinder“ des Losar-

tans, beleuchtete die Wirkungen der Sartane. Darunter fallen sowohl die Angiotensin-II-Blockade als auch molekülspezifische Effekte – und hier gibt es bereits zahlreiches Datenmaterial, das nachweist, dass diese Effekte für einzelne AIIA bzw. deren Metaboliten doch unterschiedlich sind. Die Molekülwirkung erstreckt sich auf die Harnsäureexkretion, die Endothelfunktion, das Remodeling von Gefässmuskulzellen, die Aktivierung von Monozyten, die Deposition von LDL-Cholesterin. Hierzu zitierte Timmermans etliche Tiermodellstudien, aber auch Studien am Menschen untermauern diese bis heute noch vielfach hypothetischen Effekte.^{1,7,8}

Die Antwort

Alle Referate zusammengefasst, lautete der allgemeine Tenor der Experten: Ein grosser Prozentsatz der Schlaganfälle lässt sich bereits heute wirksam verhindern oder hinauszögern, sofern die verfügbaren Massnahmen getroffen werden. Ein Apoplex ist somit möglicherweise eine „vermeidbare Katastrophe“. Losartan konnte in der LIFE-Studie seine Schlaganfall-Risikoreduktion beweisen und zeigte, dass es darauf ankommt, wie man den Blutdruck senkt. Professor Dr. Gareth Beevers, City Hospital Birmingham (UK), erinnerte aber auch an die Lebensstiländerung, die zur Prävention beiträgt: geringerer Kochsalz- und Alkoholkonsum, gesündere Kost sowie Cholesterinsenkung. Alles in allem vertrat er den Standpunkt: „Ein vorzeitiger Apoplex sollte heute nicht mehr auftreten.“



Relative Schlaganfall-Risikoreduktion um zusätzliche 25 % unter Losartan (durchschnittlich 82 mg/Tag) im Vergleich zur aktiven Therapie mit Atenolol (durchschnittlich 79 mg/Tag), $n=4605$ (Losartan) bzw. 4588 (Atenolol), alle Patienten bei Studienbeginn 55 bis 80 Jahre mit linksventrikulärer Hypertrophie.

Höhere Dosis kassenzulässig

Für den Behandlungserfolg ist nicht nur die Substanz, sondern auch die Dosierung wichtig. Die in der LIFE-Studie eingesetzten Dosierungen sind in der Schweiz erhältlich: Seit November 2002 ist COSAAR® forte mit 100 mg Losartan kassenzulässig, ebenso wie COSAAR® Plus forte (100 mg Losartan plus 25 mg Hydrochlorothiazid)⁹.

Zusätzlich zitierte Prof. Fossum eine Studie von Murray⁴, die belegte, dass die Blutdrucksenkung hoch kosteneffektiv ist.

Der Risikofaktor „Alter“ lässt sich jedoch nicht beeinflussen⁵. Umso wichtiger ist es, möglichst alle anderen risikosenkenden Massnahmen zu ergreifen.

Neue Dimension hinzugefügt

Wird die Hypertonie medikamentös kontrolliert, lässt sich nach

„Blutdruck senken ist nicht alles“

LISSABON – Was bedeutet die LIFE-Studie für die Praxis? MT fragte anlässlich des Symposiums „Can we prevent the rising incidence of stroke“ Dr. Norbert G. Moll, Allgemeinarzt in Rorschach, was er für seinen Arbeitsalltag aus den Vorträgen mit nach Hause nimmt.



Dr. Norbert G. Moll

Herr Dr. Moll, haben die Ergebnisse der LIFE-Studie einen Einfluss auf Ihre Arbeitsroutine?

Dr. Moll: Meine wichtigste Erkenntnis aus der Studie ist die, dass die Blutdrucksenkung nicht das allein Entscheidende in der Prävention des Schlaganfalls ist. Normotonie ist zwar wichtig, und tatsächlich muss die Blutdrucksenkung wohl viel rigoroser betrieben werden, als wir es noch vor wenigen Jahren gemacht haben. Darüber

hinaus wurde mir aber klar, dass Losartan in der Prävention des Schlaganfalls einen zusätzlichen Nutzen über die Blutdrucksenkung hinaus hat.

Aufgrund der LIFE-Ergebnisse werde ich sensibler werden gegenüber Nebenwirkungen beim Betablocker, den ich ansonsten bei gestressten „Managernaturen“ gern eingesetzt habe. Für mich war der Kongress aber auch wichtig, weil im Zusammenhang mit Hypertonie bisher zu wenig über Schlaganfälle gesprochen wurde. Man betrach-

tete das als eine Krankheit der älteren Menschen, die viel weniger beachtet wurde als die koronare Herzkrankheit. Jetzt werde ich noch schärfer auch die Prävention des Apoplexes verfolgen.

Als wichtige Frage bewegte die Teilnehmer der Fortbildung, ob die klaren Ergebnisse der LIFE-Studie ein Klasseneffekt sind. Haben Sie für die Praxis hier eine Antwort gefunden?

Dr. Moll: Die Studienergebnisse stellen sich mir sehr überzeugend dar in Bezug auf Losartan. Bevor ich da etwas anderes verordne, muss mir das entsprechende andere Präparat schon den Beweis erbringen, dass es ebenfalls eine vergleichbare Risikoreduktion erbringt.

*LIFE: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study

Am Symposium erwähnte Referenzen

- Dahlöf B et al., Lancet 2002; 359 (9311): 995–1003
- Kjeldsen SE et al., Blood Pressure 2001; 10:190–2.
- He J & WHELTON P, Amer Heart J 1999; 138: 211–219
- Murray Ch, Lancet 2003; 361: 717–725
- Prospective Studies Collaboration, Lancet 2002; 360: 1903–1913
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al., Lancet 1991; 338 (8778): 1281–1285
- Dahlöf B et al., Lancet 2002; 359 (9311): 995–1003
- Strawn WB et al., Circulation (United States), 2000; 101: 1586–1593
- Wurzner G et al., J Hypertens (England), 2001; 19: 1855–1860
- Fachinformation COSAAR® / COSAAR Plus®

LIFE-Studiendesign (Dahlöf et al., Lancet, 2002): LIFE war eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte, parallel durchgeführte Studie bei 9193 Hypertonikern im Alter zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG dokumentierter LVH. Patienten wurden mindestens 4 Jahre mit Losartan oder Atenolol behandelt und bis 1040 primäre Endpunkt-Ereignisse auftraten (kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt). Weitere im Text nicht erwähnte sekundäre Endpunkte: keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt vs. Atenolol. Nach einer zweiwöchigen Placebo-Phase erhielten die Patienten initial entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50mg (Placebo-kontrolliert). Wurde nach zwei Monaten der Zielblutdruck von 140/90 mmHg nicht erreicht, so wurden 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCTZ) hinzugegeben. Bei nicht adäquater Blutdruckkontrolle nach vier Monaten, wurde die Dosis der Basistherapie auf entweder 100 mg Losartan oder 100 mg Atenolol verdoppelt, jeweils plus 12,5 mg HCTZ. Wurde der Zielblutdruck nach 6 Monaten nicht erreicht, wurde open-label mit weiteren Antihypertensiva, einschliesslich der Auf titration von HCTZ auf 25 mg, behandelt. Die Gabe von ACE-Hemmern, All Antagonisten oder Betablockern war ausgeschlossen. Die durchschnittliche Dosierung von Losartan und Atenolol lag am Ende der Studie bei 82 mg bzw. 79 mg.

Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Redaktion: Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss

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

Gekürzte Fachinformationen: Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die kompletten Fachinformationen wie sie im Arzneimittelkompendium der Schweiz veröffentlicht wurden. **COSAAR® forte/COSAAR®/COSAAR® submite** (Losartan 100 mg/50 mg/12,5 mg). I: Essenzielle Hypertonie; milde bis mittelschwere Herzinsuffizienz normalerweise in Kombination mit Diuretika und Digitalis, wenn eine Behandlung mit ACE-Hemmern aufgrund von ACE-Hemmer spezifischen Nebenwirkungen (Husten) ungeeignet ist. D: Hypertonie: Eine Tablette 50 mg täglich, falls nötig Steigerung auf COSAAR forte 100 mg täglich oder durch Kombination mit HCTZ. Herzinsuffizienz: Initialdosierung 12,5 mg täglich. Auf titration auf 25, bzw. 50 mg in wöchentlichen Intervallen. KI: Überempfindlichkeit gegen eine der Komponenten, schwere Leberinsuffizienz, dokumentiertes Angioödem. VM: Bei Nierenfunktionsstörungen, bei Volumenmangel z.B. bei Diuretikavorbehandlung oder Nierenarterienstenosen können vermehrt Hypotonien auftreten. Bei Leberfunktionsstörungen sollte eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Schwangerschaft/Stillzeit (Kategorie C+D). **UAW:** Am häufigsten wurde Schwindelgefühl (>1 % gegenüber Placebo), seltener Hautausschläge, Angioödem, Urtikaria, Kopfschmerzen, Diarrhö und Appetitverlust beobachtet. Hyperkaliämie (Serum-K >5,5 mEq/l) trat bei 0,7 % der Patienten auf. Hypokaliämie, Elektrolytstörungen. **IA:** Keine klinisch signifikanten Interaktionen von Losartan mit Digoxin, Warfarin, Cimetidin, Phenobarbital und Ketoconazol. Verstärkung der orthostatischen Hypotension bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydrochlorothiazid mit: Alkohol, Barbituraten und Narkotika. Die Kombination mit anderen Antihypertonika verursacht einen additiven Effekt. Verkaufskategorie B, **kassenpflichtig**. **COSAAR® Plus** (Losartan 50 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg) / **COSAAR® Plus Forte** (Losartan 100 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg). I: Hypertonie, wo eine Kombinationsbehandlung angemessen ist. D: Eine Tablette COSAAR® Plus täglich, falls nötig Steigerung auf eine Tablette COSAAR® Plus Forte täglich. COSAAR Plus kann auch mit anderen Antihypertonika kombiniert werden. KI: Überempfindlichkeit gegen eine der Komponenten oder gegenüber Sulfonamidderivaten, hereditäres Angioödem, Anurie, Schwangerschaft, schwere Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion (Kreatininclearance ≤ 30 ml/min). VM: Bei Volumenmangel z.B. bei Diuretikavorbehandlung, Nierenarterienstenosen, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitgleichgewichts, können vermehrt Hypotonien auftreten. Bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie, Gicht, Asthma und Allergien kann unter COSAAR Plus eine Verschlechterung des Grundleidens beobachtet werden. Schwangerschaft/Stillzeit: Kategorie D. **UAW:** Am häufigsten wurde Schwindelgefühl (>1 % gegenüber Placebo), seltener Hautausschläge, Angioödem, Urtikaria, Kopfschmerzen, Diarrhö und Appetitverlust beobachtet. Hyperkaliämie (Serum-K >5,5 mEq/l) trat bei 0,7 % der Patienten auf. Hypokaliämie, Elektrolytstörungen. **IA:** Keine klinisch signifikanten Interaktionen von Losartan mit Digoxin, Warfarin, Cimetidin, Phenobarbital und Ketoconazol. Verstärkung der orthostatischen Hypotension bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydrochlorothiazid mit: Alkohol, Barbituraten und Narkotika. Die Kombination mit anderen Antihypertonika verursacht einen additiven Effekt. Verkaufskategorie B, **kassenpflichtig**. © eingetragenes Markenzeichen; Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Schaffhauserstrasse 136, 8152 Glattbrugg; 05-2004-CZR-2003-CH-29 O