

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Bedeutung der Angiotensin II-Antagonisten
bei kardialer Dysfunktion**

Weber T

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2000; 7 (Supplementum C)
36-38*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Th. Weber

BEDEUTUNG DER ANGIOTENSIN II- ANTAGONISTEN BEI KARDIALER DYSFUNKTION

Satellitensymposium organisiert von Merck, Sharp & Dohme

KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ UND LINKSVENTRIKULÄRES REMODELLING — EFFEKTE VON LOSARTAN

H. te Keurs (Calgary, Kanada)

Den ersten Vortrag hielt der dies-jährige Gewinner des MSD-Awards for Heart Failure, Prof. H. te Keurs. Er berichtete über Wirkungen eines Angiotensin II-Antagonisten (A II A) – Losartan – bei ischämisch bedingter Herzinsuffizienz (HI) im Tierversuch. Bekanntermaßen kommt es bei Rattenherzen nach einem großen Myokardinfarkt ähnlich wie beim Menschen zu einer Störung der Erregungs-Kontraktions-Kopplung, d. h. zur myokardialen Dysfunktion mit verminderter Kraftentwicklung, erhöhter Herzfrequenz und verstärkter Gefahr von Arrhythmien. Pathophysiologisch liegen eine vermehrte Empfindlichkeit gegenüber der extrazellulären Kalziumkonzentration mit Verlängerung des Aktionspotentials sowie eine vermehrte Expression langsamen β -Myosins zugrunde. Die Relaxation ist wegen der verminderten Kalziumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum (SR) langsam. Durch das erhöhte intrazelluläre Kalzium werden sog. „spontane lokale Sarkomerkontraktionen“ in Trabekelzellen insuffizienter Herzen ausgelöst, die zu verminderter Kraftentwicklung führen. Diese Kontraktionen gehen mit sog. Kalziumwellen durch Kalziumfreisetzung aus dem SR („Ca-sparks“) einher und werden in normalem Myokard bei einer Kontraktionsstärke von 90 % des Maximums ausgelöst, bei HI aber schon bei 20 %. Möglicherweise

kommt es durch NO, oxidativem Streß und Angiotensin zu den zugrundeliegenden chemischen Veränderungen der Kalziumkanäle. Im Experiment führte die Ligatur der LAD bei Ratten nach 4 Monaten bei 17 von 58 Tieren in der Placebo-Gruppe zu klinischen Zeichen der HI (inklusive Zunahme des Lungengewichts). Eine Infarktgröße von > 35 % des Myokards führte zur Lungenstauung. In der Verumgruppe erhielten die Tiere ab 1 Stunde nach dem Infarkt Losartan in einer Dosis von 1 g/l Wasser bis zu ihrem Tod. Unter dieser Behandlung kam es nur bei 2 von 54 Tieren zur HI. Histologisch fand sich am Tag 6 (bis zu dem es in keiner Gruppe zu einer ventrikulären Dilatation gekommen war) in der Kontrollgruppe die Infarktregion in eine amorphe Masse ohne Zellen umgewandelt, in der Losartan-Gruppe waren die subendokardialen und die subepikardialen Zellen erhalten, nur 1/3 der Fläche amorph. Da die Nekrose in beiden Gruppen gleich war (gleiche CK-Spiegel), wird angenommen, daß Losartan die dem Infarkt folgende Apoptose hemmen könnte. Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß die Erregungs-Kontraktions-Kopplung in der Losartan-Gruppe normal (s. o.) blieb. Falls diese Effekte auch beim Menschen auftreten, könnte Losartan das Ausmaß eines Myokardinfarktes begrenzen, auch wenn die Substanz erst nach dem Beginn der Ischämie verabreicht wird.

BEDEUTUNG DER THERAPIE- TREUE IN DER BLUTDRUCK- KONTROLLE UND DER PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

M. Komajda (Paris, Frankreich)

Prof. M. Komajda berichtete nach einer kurzen Einleitung, in der er die fundamentalen Metaanalysen hinsichtlich des epidemiologischen Zusammenhangs [MacMahon, Lancet 1990] zwischen Hypertonie, Morbidität und Mortalität sowie des therapeutischen Benefits [Collins, Lancet 1990] erwähnte, daß mittlerweile auch Klarheit über die Vorteile der Therapie in den Subgruppen der älteren Patienten sowie bei isolierter systolischer Hypertonie herrscht. Hinsichtlich der Frage nach der erforderlichen Dauer der Therapie ist die Datenlage ebenso eindeutig: Im HDFP-Trial [JAMA 1988] nahm der Benefit mit der Therapiedauer zu; in der Framingham-Studie [Sytkowski, Circulation 1996] ergab sich eine 60%ige Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle bei den langzeitbehandelten Patienten.

Gerade für eine (offensichtlich notwendige) Langzeittherapie gewinnt die Compliance des Patienten mit dieser Behandlung eine wichtige Rolle. Sie hängt im wesentlichen von der Verträglichkeit der Substanz (die wieder vom Typ des Antihypertensivums beeinflusst wird) sowie von der Art der Applikation ab. So konnte gezeigt werden, daß die Adhärenz von 49 % bei 1× täglicher Verabreichung auf nur 5 % bei 2× täglicher

Verabreichung absinkt [Lee 1996]. Auch zwischen den verschiedenen Gruppen von Antihypertensiva bestehen Unterschiede: So blieben in einer Studie 64 % der Patienten unter A II A nach einem Jahr bei ihrer Therapie, 58 % unter ACE-Hemmern, 50 % unter Kalziumantagonisten, 43 % unter Betablockern und nur 38 % unter einem Diuretikum [Bloom, Clin Ther 1998]. In der Switch-Studie [Moore, High Blood Press 1998] war die Therapietreue bei Losartan am besten, ein Umstieg zu einem anderen Antihypertensivum nur in 9 % nötig (im Gegensatz zu 23 % in der Vergleichsgruppe).

Zusammenfassend können A II A's aufgrund ihrer hervorragenden Verträglichkeit eine wichtige Rolle in der Langzeitbehandlung der Hypertonie spielen.

ANGIOTENSIN II-ANTAGONISMUS UND LINKSHERZHYPERTROPHIE: PRÄVENTION DER PROGRESSION ZUR HERZINSUFFIZIENZ

B. Dahlöf (Göteborg, Schweden)

In der Framingham-Studie war die arterielle Hypertonie an der Entwicklung einer HI mehrfach (direkt und indirekt als Risikofaktor einer KHK) und in etwa 75 % der Patienten beteiligt. Antihypertensive Therapie kann neben anderen Endpunkten auch die HI in bis zu 50 % verhindern [MacMahon 1993]. Ein wichtiges Bindeglied in Richtung HI ist die konzentrische Linkshypertrophie (LVH). Das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) spielt eine wichtige Rolle beim Remodelling

von Herz und Gefäßen sowie in der Progression der Herzinsuffizienz. In zahlreichen Studien konnte eine Verbesserung der Prognose sowie eine Reversibilität von Endorganschäden durch pharmakologische Beeinflussung dieses Systems gezeigt werden. Dementsprechend ließ sich durch Hemmer des RAAS in Metaanalysen die beste Regression der LVH erzielen [Sheridan, J Hypertens 2000]. A II A's sind hier zumindest so wirksam wie ACE-Hemmer. Die Entwicklung einer HI geht auch mit einer zunehmenden kardialen Fibrose einher. Deren Rückbildung durch A II A's konnte kürzlich gezeigt werden [Querejeta, Circulation 2000]. Aufgrund der besseren Verträglichkeit, der spezifischeren (nur Angiotensin II), selektiveren (nur AT 1-Rezeptor) und kompletteren Blockade könnten A II A's gerade bei Hypertonikern mit schon eingetretener Endorganschädigung (z. B. LVH) Vorteile hinsichtlich der Entwicklung einer manifesten Herzinsuffizienz aufweisen. Diese Hypothese wird in laufenden Studien geprüft: Die LIFE-Studie randomisierte 9.194 Patienten mit Hypertonie und LVH im EKG zu Losartan oder Atenolol. Die LVH war meist mit einer diastolischen Funktionsstörung verbunden. Die Endergebnisse werden 2002 erwartet. Ein interessanter zeitlicher Aspekt fiel bereits in der laufenden Studie auf: Im 2. Behandlungsjahr kam es nur mehr zu einer geringen Blutdrucksenkung, die Linkshypertrophie (im Echo) nahm jedoch weiterhin deutlich ab.

NEUE ERKENNTNISSE IN DER THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ UND VON POSTINFARKT-PATIENTEN MIT ANGIOTENSIN II-ANTAGONISTEN

P. A. Poole-Wilson (London, UK)

Prof. P. A. Poole-Wilson berichtete über das mögliche Rationale der A II A's in der Therapie der HI. Das Syndrom der HI als Antwort des Organismus auf eine mangelhafte Pumpfunktion des Herzens umfaßt eine verminderte renale Durchblutung, eine veränderte neuronale Aktivität, eine Aktivierung verschiedener Hormonsysteme, die Produktion von Zytokinen sowie die Stimulierung inflammatorischer Mechanismen. Die Aktivierung des Sympathikus tritt früh auf, die des RAAS später, diejenige von Zytokinen nur bei schwerer HI. Das RAAS spielt eine Schlüsselrolle, seine Inhibierung führt zu weniger Symptomen, verminderten Hospitalisierungen und einer geringeren Mortalität. Nach Monaten bis Jahren Therapie mit ACE-Hemmern erreicht der Angiotensin II-Spiegel im Serum wieder das Ausgangsniveau („Angiotensin-escape“ durch Chymase, CAGE, Cathepsin G). Durch eine Blockade auf der Ebene der Rezeptoren könnte diese therapeutische Lücke geschlossen werden.

Bislang wurden 2 größere klinische Studien mit A II A's bei HI abgeschlossen: In der ELITE 1-Studie [Pitt, Lancet 1997] hatte sich in einem sekundären Endpunkt eine 46%ige Reduktion der Mortalität jeglicher Ursache

durch eine 64%ige Reduktion des plötzlichen Herztodes in der Losartan-Gruppe im Vergleich zur Captopril-Gruppe gezeigt; die Studie war aber zu klein für definitive Aussagen in dieser Hinsicht. In der größer angelegten ELITE 2-Studie [Pitt, Lancet 2000] konnte durch 50 mg Losartan tgl. versus 3 x 50 mg Captopril tgl. bei 3152 Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (EF < 40 %, NYHA-Stadien II und III) kein Unterschied in der Mortalität jeglicher Ursache aufgezeigt werden, beim plötzlichen Herztod fand sich gar ein (nicht signifikanter) Trend zuungunsten von Losartan. Dagegen war Losartan hinsichtlich Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen überlegen. Die Lebensqualität war mit beiden Substanzen gleich. In einer Subgruppenanalyse war der (allerdings nicht randomisierte) Gebrauch von Statinen in beiden Gruppen vorteilhaft. Über die Ursachen des „negativen“ Ergebnisses der Studie trotz der überzeugenden theoretischen Überlegungen wurde viel spekuliert. Es wurde angenommen, daß die Losartan-Dosis evtl. zu gering war, um eine komplette Hemmung auf Rezeptorebene zu bewirken. In Beantwortung einer diesbezüglichen Frage hielt der Vortragende dies für nicht wahrscheinlich, da sich durch 50 mg Losartan in vorangegangenen Untersuchungen der maximale hämodynamische Effekt erzielen ließ. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studien scheint die Gabe eines A II A's in der Indikation „Herzinsuffizienz“ trotz theoretischer Vorteile derzeit nur bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit gerechtfertigt. Diese Indikation ist allerdings nicht ganz selten, da unter Captopril doch deutlich

mehr Nebenwirkungen auftraten. Große Studien, die derzeit im Laufen sind (ValHeFT, CHARM bei Herzinsuffizienz, OPTIMAAL und VALIANT bei Postinfarktpatienten) werden die Rolle der A II A's – alleine oder in Kombination mit ACE-Hemmern – bei diesen Patienten weiter klären.

ANGIOTENSIN II-ANTAGONISMUS: EIN EINZIGARTIGER MECHANISMUS FÜR DAS MANAGEMENT DES KARDIOVASKULÄREN PATIENTEN

B. Williams (Leicester, UK)

Die Bedeutung hämodynamischer Faktoren in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen ist bekannt. In letzter Zeit wurde das Augenmerk besonders auf nicht-hämodynamische Effekte von Faktoren wie Angiotensin II (Ang II) gerichtet (Tabelle 1).

- Ang II ist ein potenter Modulator des kardiovaskulären Wachstums. Es steigert die Matrixsynthese durch Induktion von TGF- β 1. Dementsprechend wurden bei hypertensiven Patienten erhöhte zirkulierende Spiegel von TGF- β 1 [Suthanthiran, Proc Natl Acad Sci USA 2000] und von Kollagenpeptiden gefunden; diese korrelierten mit der Anwesenheit und dem Ausmaß von kardiovaskulärer Fibrose und Endorganschäden. Das vaskuläre Remodelling bei Hypertonikern ist durch Losartan, nicht aber durch Betablocker reversibel [Schiffrin, Circulation 2000].

- Ang II ist auch eng mit der Entwicklung einer entzündlichen Reaktion in der Gefäßwand, der

Tabelle 1: Nichthämodynamische Wirkungen von Angiotensin II und mögliche klinische Konsequenzen

• Zellwachstum:	Gefäße, Herz, Intima
• Fibrose:	Dehnbarkeit der Gefäße, diastolische Dysfunktion
• Angiogenese:	Mikroangiopathie, Plaqueinstabilität
• Pro-Oxidant:	Endotheldysfunktion, Lipidoxidation, Atherosklerose

Ausbildung atherosklerotischer Läsionen (Superoxid [s. u.] → LDL-Oxidation) sowie der Plaqueinstabilität verbunden. Dementsprechend konnte im Tierversuch die Hemmung der Bildung atherosklerotischer Läsionen bei Primaten durch Losartan gezeigt werden [Strawn, Circulation 2000].

- Ang II trägt direkt zur Endotheldysfunktion bei Hypertonikern bei: dies erfolgt durch Aktivierung der NADH/NADPH-Oxidase in der Gefäßwand [Zafari, Hypertens 1998], wodurch mehr Superoxid produziert wird, das sich mit NO verbindet, welches dadurch weniger zur Verfügung steht. Dadurch werden dessen inhibitorische Effekte auf Gefäßwachstum, Matrixablagerung und Gerinnung vermindert.

- All diese Wirkungen von Ang II werden via AT 1-Rezeptor vermittelt.
- Interessanterweise besteht ein Synergieeffekt zwischen Hypertonie *per se* und dem AT-1-Rezeptor: Durch mechanische Dehnung kommt es zur Hinaufregulation dieser Rezeptoren auf menschlichen Gefäßzellen, sodaß Hypertonie die Gefäße für die erwähnten nichthämodynamischen Ang II-Effekte sensibilisieren könnte.

Aus diesem Konzept ergibt sich eine starke Begründung für eine selektive und spezifische Ang II-Hemmung zur kardiovaskulären Protektion.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Thomas Weber
II. Interne Abteilung / Kardiologie
Allgemeines Krankenhaus der
Barmherzigen Schwestern
4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung