Hypertonie und Atherosklerose -
eine verhängnisvolle Verbindung

Thomas Wetzel

Gemeinschaftspraxis für Kardiologie, Dortmund
Dr. med. Walter Willgeroth
Dr. med. Thomas Wetzel

www.ww-kardio-do.de

Altena, 29. Januar 2008

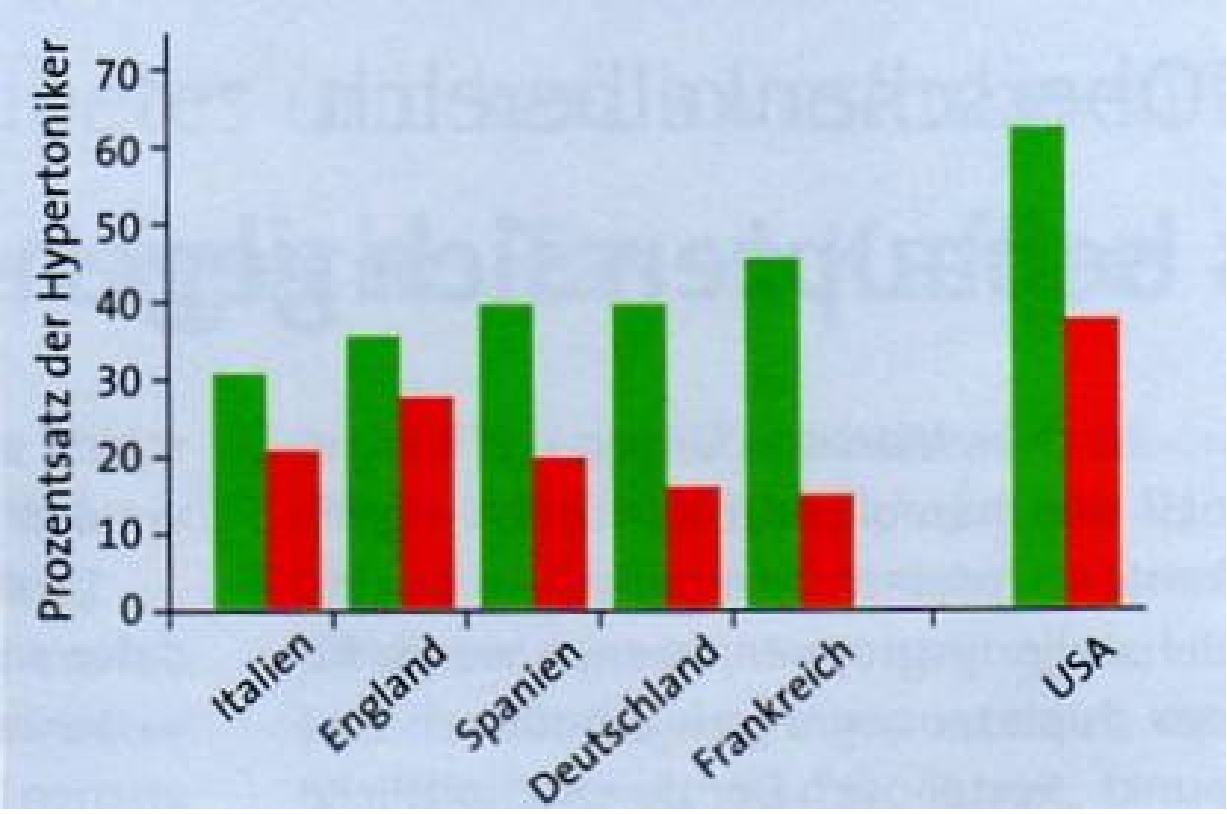
Gliederung

1. Neue Leitlinien, Epidemiologie

2. Pathophysiologie und klinische Manifestationen der Atherosklerose

3. Aktuelle Studienlage, MORE-Studie

Deutschland holt in der Hypertonie-Therapie auf



Grün: gut eingestellt
(< 140/90 mmHg)

Rot: ungenügend eingestellt,
aber intensiviert

(Wang et al. 2007)

Kombinationstherapie:
USA 64 %
Europa 44-59 %

Pat. von Kardiologen: 2,5/1,0 mmHg höher als von Internisten und Allgemeinmedizinern

Neue europ. und dt. Hochdruck-Leitlinien (ESH, ESC 2007, DHL 2007)

2003/2004: The Joint National Committee (JNC 7) Report 2003, ESH/ESC 2003, DHL 2004

Neu

Initiale Kombinationstherapie bei Patienten mit:

- mittelschwerer Hypertonie (Grad 2, ab 160/100 mmHg)
- erhöhtem CV-Risiko, Diabetes mell. oder Nephropathie und niedrigen Zielwerten

Neue europäische Hochdruck-Leitlinien (ESH, ESC 2007)

STRATHE-Studie

RR-Normalisierungsrate ohne Nebenwirkungen:

- Signifikante Überlegenheit der initialen Kombinationstherapie: 56 %
- Stufentherapie: 42 %
- Individuelle/sequentielle Monotherapie: 42 %

Mourad et al. Journal of hypertension 2004

2007: Neue europ. Leitlinien zur KHK-Primärprävention (ESC)

„5 vermeidbare Risikofaktoren verursachen 74 % aller KHK-Fälle“

- Arterielle Hypertonie
- Hohes LDL-Cholesterin
- Niedriges HDL-Cholesterin
- Zigarettenkonsum
- Diabetes mellitus

ESC 2007: „0-3-5-140-5-3-0“

- **0** Zigaretten
- **3** km täglich zu Fuß oder 30 min moderates Training täglich
- **5** Portionen Obst und Gemüse täglich
- RR systolisch < **140** mmHg
- Gesamtcholesterin < **5** mmol/l (190 mg/dl)
- LDL-Cholesterin < **3** mmol/l (115 mg/dl)
- **0** Übergewicht

ACC/AHA 2007 Focused Update of the 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction

Writing Committee Members

Elliot M. Antman, MD, FACC, FAHA, *Co-Chair*

Mary Hand, MSPH, RN, FAHA, *Co-Chair*

Paul W. Armstrong, MD, FACC, FAHA

Eric R. Bates, MD, FACC, FAHA

Lee A. Green, MD, MPH

Lakshmi K. Halasyamani, MD

Judith S. Hochman, MD, FACC, FAHA

Harlan M. Krumholz, MD, FACC, FAHA

Gervasio A. Lamas, MD, FACC

Charles J. Mullany, MB, MS, FACC

David L. Pearle, MD, FACC, FAHA

Michael A. Sloan, MD, FACC

Sidney C. Smith, JR, MD, FACC, FAHA

2007 Goals: Secondary Prevention

Smoking:

Complete cessation, no exposure to environmental tobacco smoke.

Blood Pressure Control:

<140/90 mmHg or <130/80 mmHg if patient have diabetes or chronic kidney disease.

Physical Activity:

30 minutes, 7 days per week (minimum 5 days per week).

2007 Goals: Secondary Prevention

Weight Management:

Goals:

BMI 18.5 - 24.9 kg/m2 and

Waist circumference in men <40 in; women <35 in

Diabetes Management:

HbA1c less than 7%.

Influenza Vaccination:

Patients with cardiovascular disease should have an annual influenza vaccination.

EuroASPIRE III (2006/2007), EuroASPIRE I (1995/1996) (*Euro*pean *A*ction on *S*econdary *P*revention through *I*ntervention to *R*educe *E*vents)

Umfrage an 2400 KHK-Patienten (Sekundärprävention) in 8 europ. Ländern (2006/2007)

Enttäuschende Ergebnisse:

- RR-Zielwerte (alle 8 Länder)
  1995/1996: 41 %
  2006/2007: 39 %
- Diabetes-Prävalenz (Deutschl.)
  1995/1996: 14 %
  2006/2007: 23 %

EuroASPIRE III (2006/2007)

- Raucher (Deutschl.)
  1995/1996: 16 %
  2006/2007: 18 %

- Übergewicht (BMI >25) (Deutschl.)
  1995/1996: 82 %
  2006/2007: 85 %

- Adipositas (BMI > 30) (Deutschl.)
  1995/1996: 23 %
  2006/2007: 43 %

Volkskrankheit Atherosklerose

Hyperlipidämie
Dyslipidämie
20 Mio.

Rauchen
(Nikotin)
25 Mio.

Diabetes mellitus,
metab. Syndrom
6 Mio.

Essenzielle
Hypertonie
16-20 Mio.

Kardiovaskuläre Risikopatienten in Deutschland

Chronische
Herzinsuffizienz
1,6 Mio.

Koronare
Herzkrankheit
5 Mio.

Schlaganfall
1-2 Mio.

Periphere art.
Verschlusskrankheit
4 Mio.

Statistisches Bundesamt, Gesundheitsbericht 2002

Atherosklerose: Todesursache Nr. 1 in Deutschland

Gesamtsterblichkeit
839.000

↓

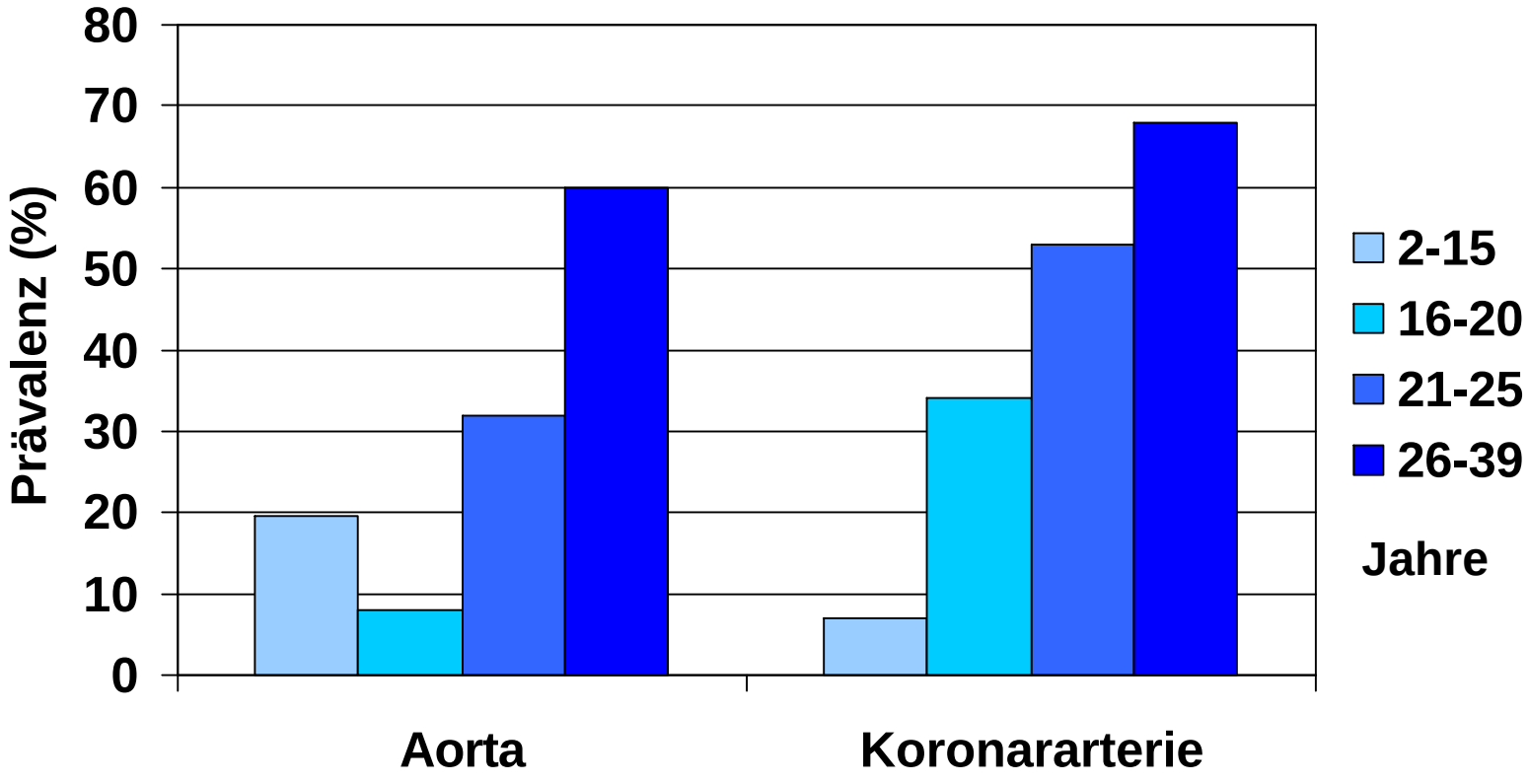
Kardiovaskulärer Tod
395.000 (47,0 %)

Chronische KHK	Akuter Myokardinfarkt	Schlaganfall
94.000 (11,3 %)	73.000 (8,7 %)	80.000 (9,7 %)

Atherosklerose
Vulnerable Plaque

Statistisches Bundesamt, Gesundheitsbericht 2002

Atherosklerose beginnt bereits in der Kindheit



Prävalenz von fibrösen Plaque Läsionen in der Aorta und den Koronararterien:
- 204 Kinder und junge Erwachsene (nach Alterklassen)
- Trend hin zu mehr Läsionen mit steigendem Alter (P = 0.001)

nach Berenson G.S. et al. N Engl J Med 1998; 338: 1650-6

Was ist Atherosklerose?

- Antwort auf eine mechanische Endothelschädigung ?
- Verkalkung / Stenosierung der Gefäße ?
- Fettablagerungen bzw. Oxidation in Gefäßen ?
- Chronisch entzündliche Gefäßerkrankung ?
- Immunologische Abwehrreaktion / Erkrankung ?
- Chronische bakterielle / virale Infektionskrankheit ?
- Von Allem etwas ?

Was ist Atherosklerose?

Progrediente entzündliche Veränderung der gesamten Arterienwand mit zunehmender Einengung des Arterienlumens und Verkalkung der Intima-Media-Schichten

Pathophysiologische Definition der Atherosklerose

- Atherosklerose = Störung der physiologischen Funktion des Endothels.
- Biochemische Parameter spielen entscheidende Rolle in der Pathogenese.
- Morphologische Veränderungen der Arterien = (Spät)-Folgen der Atherosklerose

➔ Folge: Endotheliale Dysfunktion

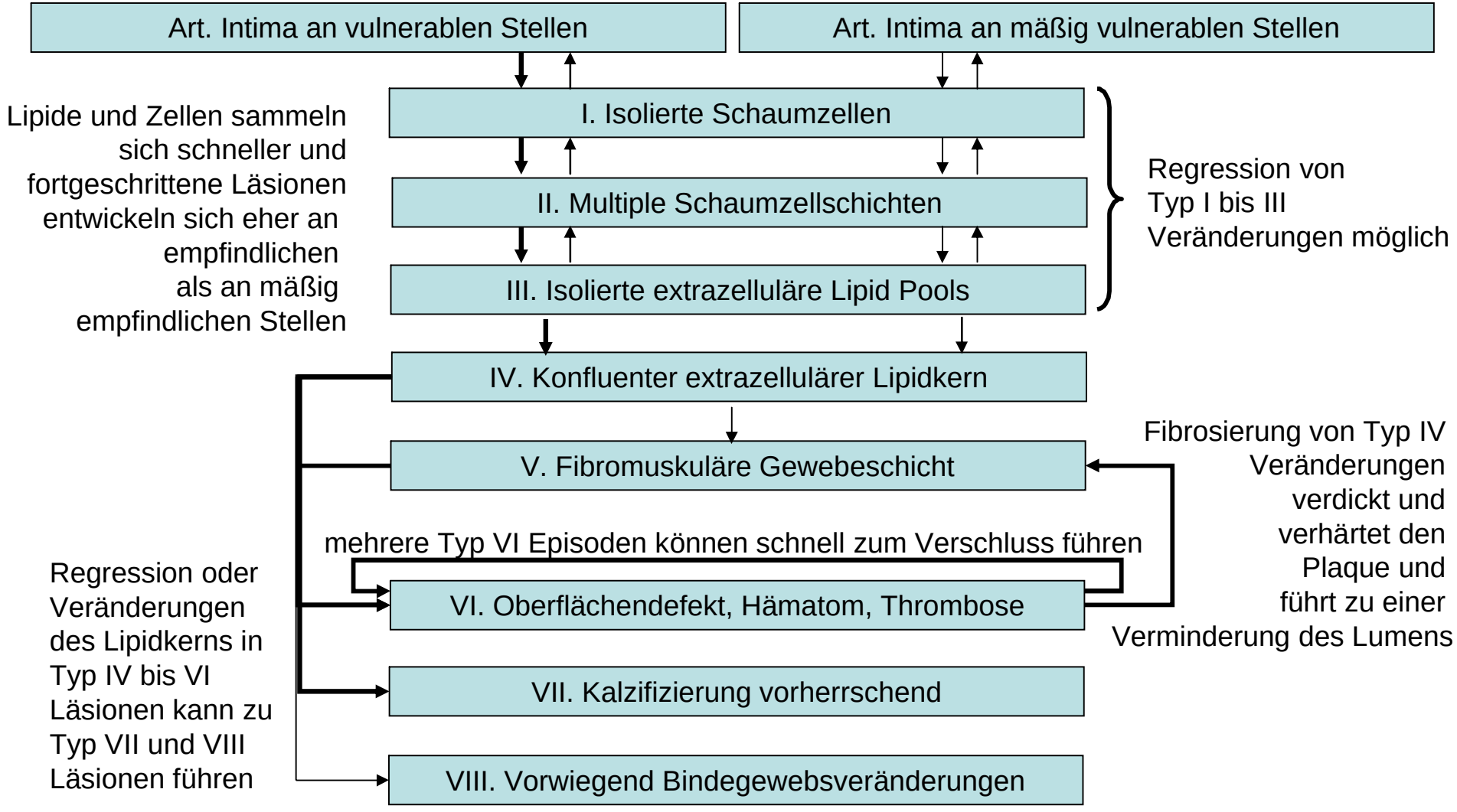
Aufgaben des Gefäßendothels und physiologische Balance

Protektion		Atherosklerose
Vasodilatation (NO, BK, PGI_2, EDHF)	⟷	Vasokonstriktion (AngII, ET-1, TXA_2)
Antiproliferation (NO, BK, PGI_2, TGFß)	⟷	Proliferation (AngII, VEGF, PDGF, IGF, bFGF)
Antiinflammation (NO)	⟷	Proinflammation (P+E-Sel, VCAM, ICAM)
Antithrombogenität (NO, PGI_2)	⟷	Thrombogenität (TXA_2, vWF, Fib, TM, TF)
Fibrinolyse (t-PA)	⟷	Antifibrinolyse (PAI-1)
Antioxidation (NO, BK)	⟷	Oxidativer Stress (Superoxid-Anion)

AngII = Angiotensin II; BK = Bradykinin; EDHF = endothelialer Hyperpolarisationsfaktor; ET-1 = Endothelin-1; Fib = Fibrinogen; IGF = Insulinähnlicher Waschstumsfaktor; PAI-1 = Plasminogenaktivator-Inhibitor-1; PGI_2 = Prostacyclin; PDGF = Plättchen-Wachstumsfaktor; TXA_2 = Thromboxan; TM = Thrombomodulin; TF = Gewebefaktor; TGFß = transformierender Wachstumsfaktor; VEGF = vaskulärer endothel. Wachstumsfaktor; P+E-Sel = P- bzw. E-Selectin

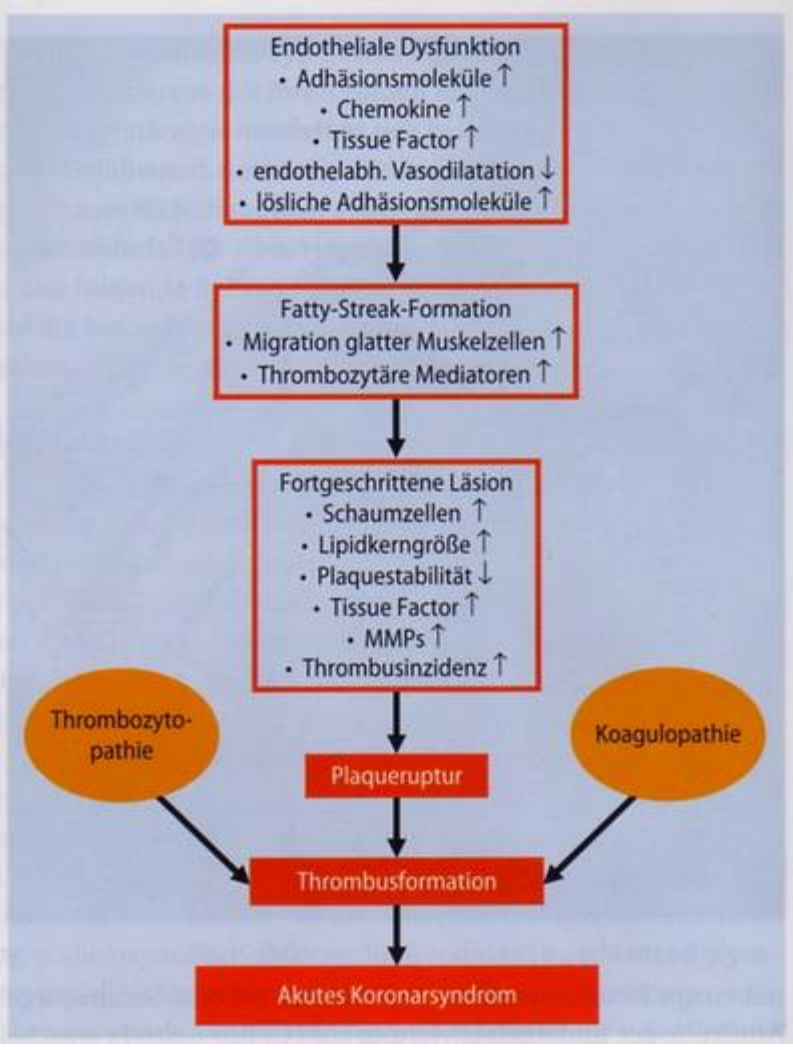
mod. nach Anderson T.J. et al. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 631-8

Einteilung atherosklerotischer Läsionen nach Stary



nach Stary H.C. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1177-8

Atherogenese



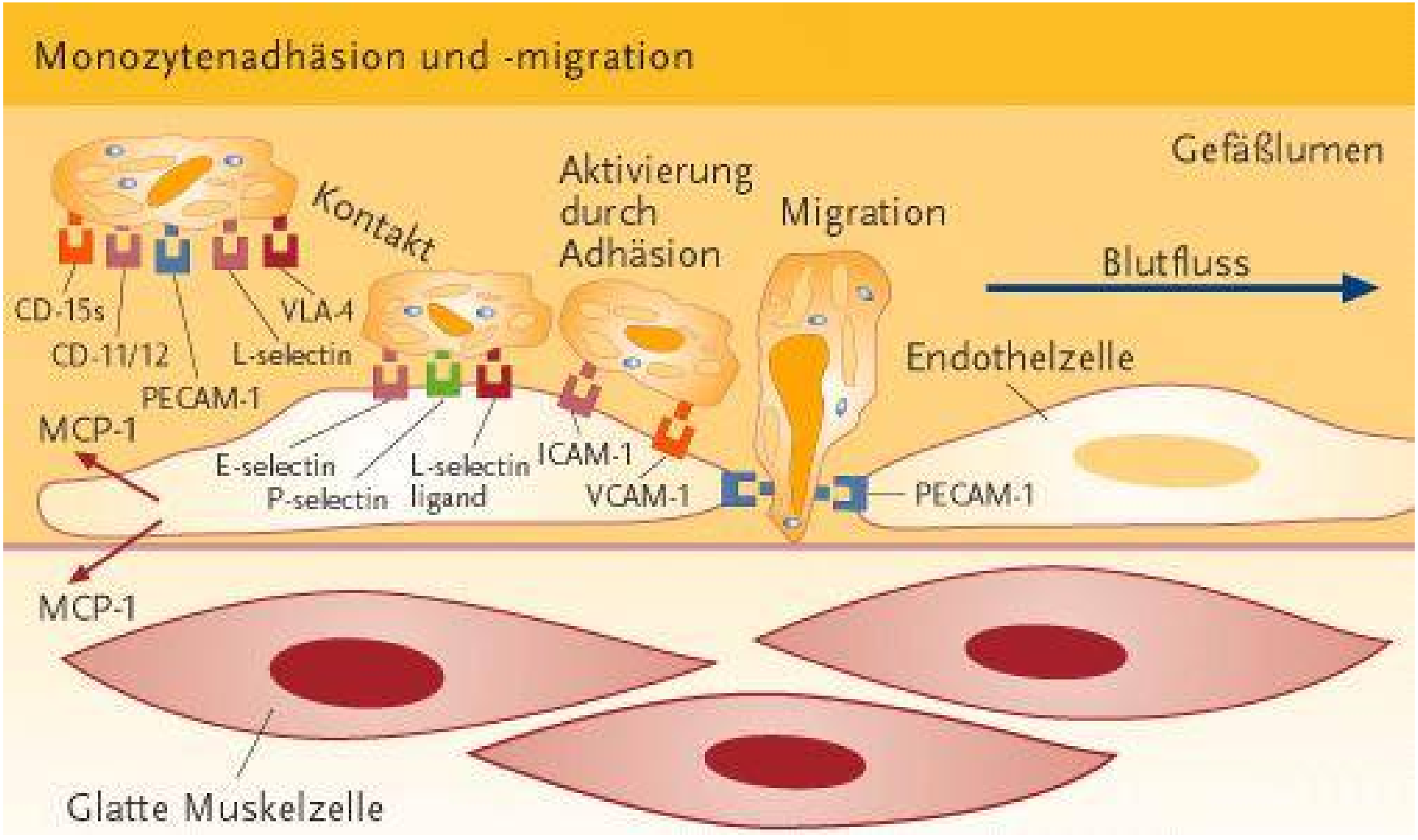
Stary I

Stary II

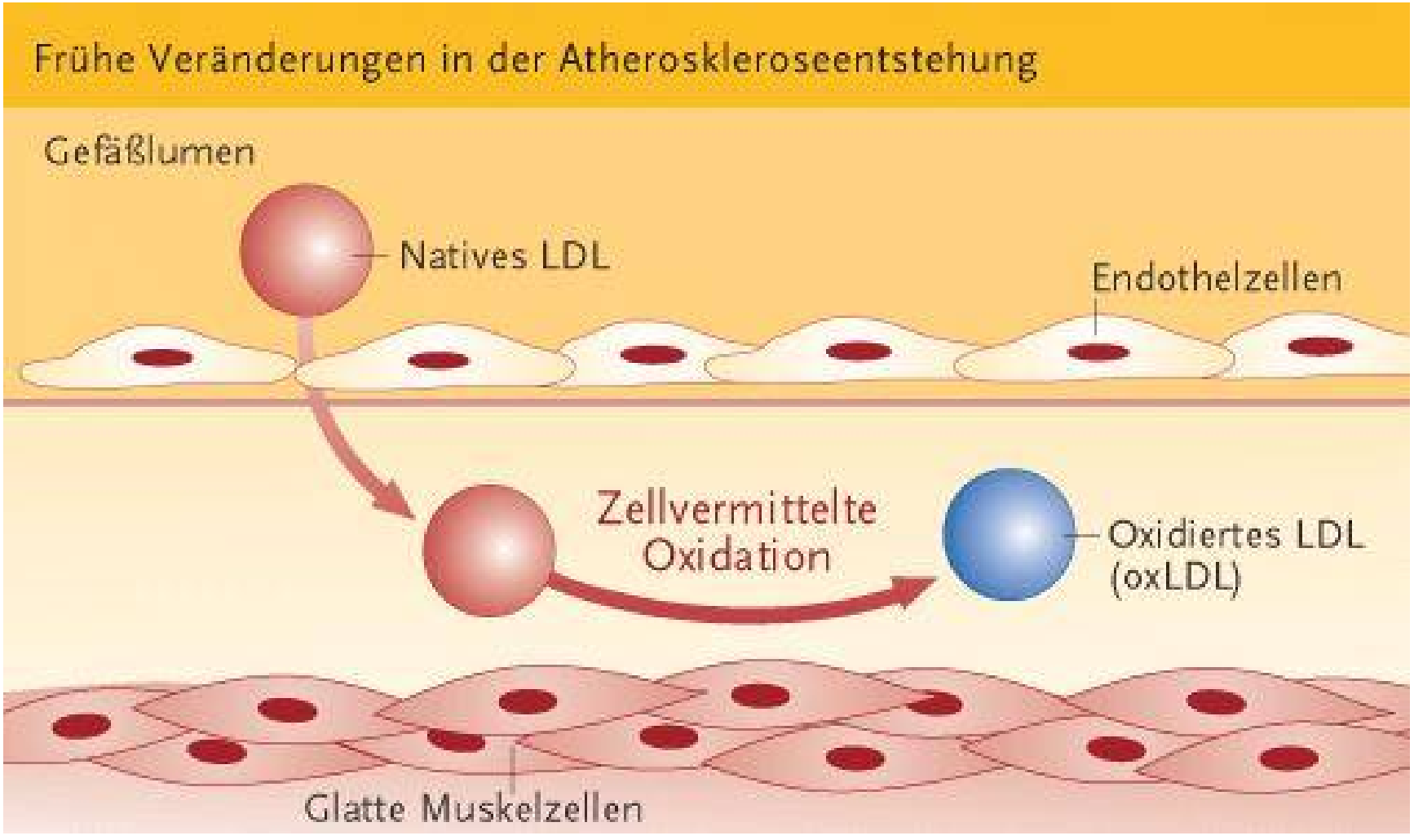
Stary IV + V

Stary VI

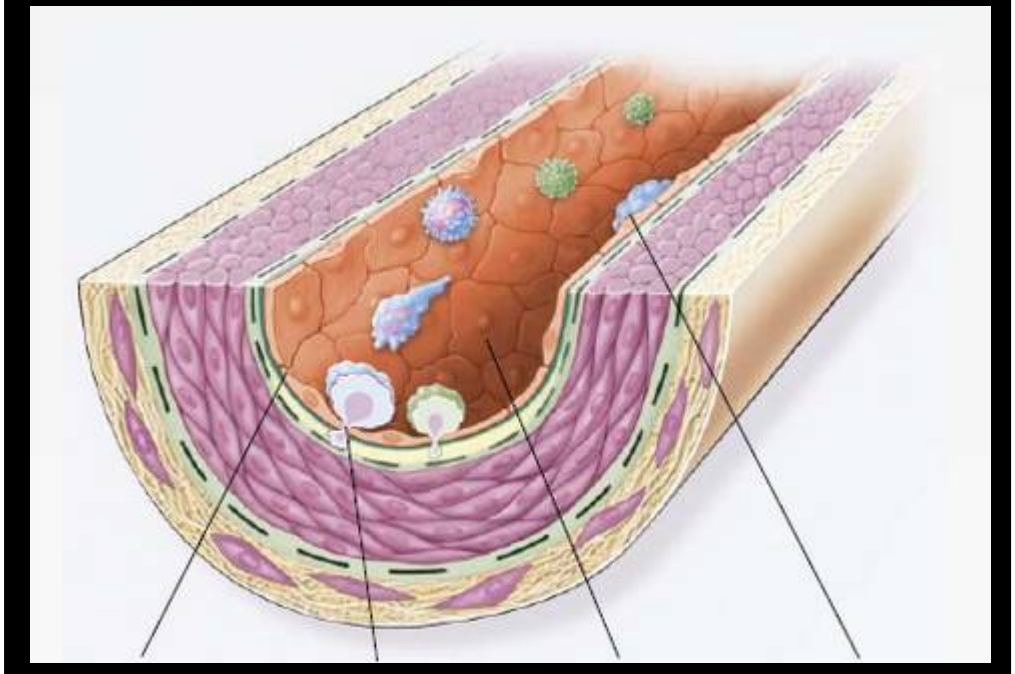
Stary I: Endotheliale Dysfunktion bei Atherosklerose



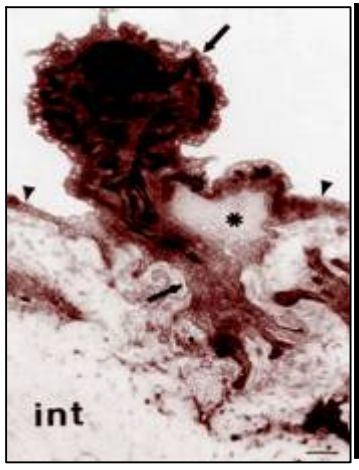
Stary I: Endotheliale Dysfunktion bei Atherosklerose

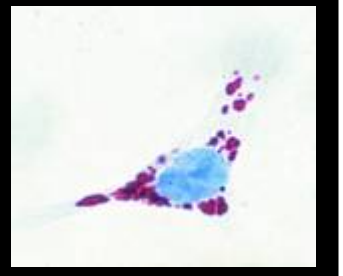


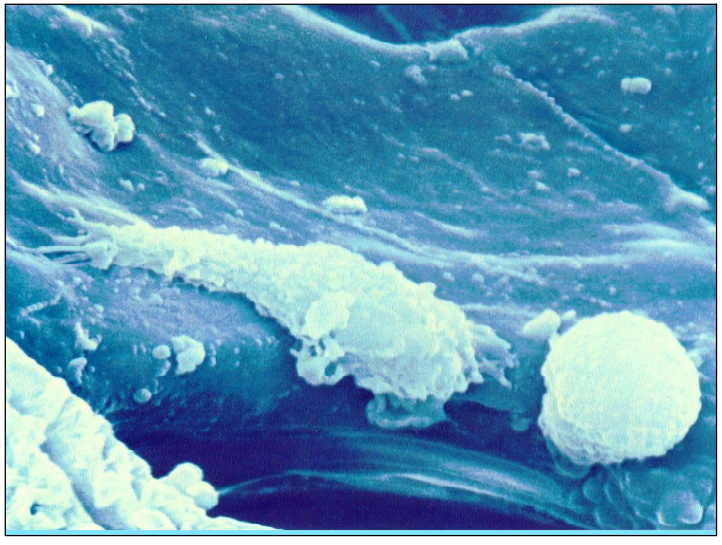
Stary I: Endotheliale Dysfunktion bei Atherosklerose



Endotheliale Permeabilität | Leukozyten Migration | Endotheliale Adhäsion | Leukozyten Adhäsion

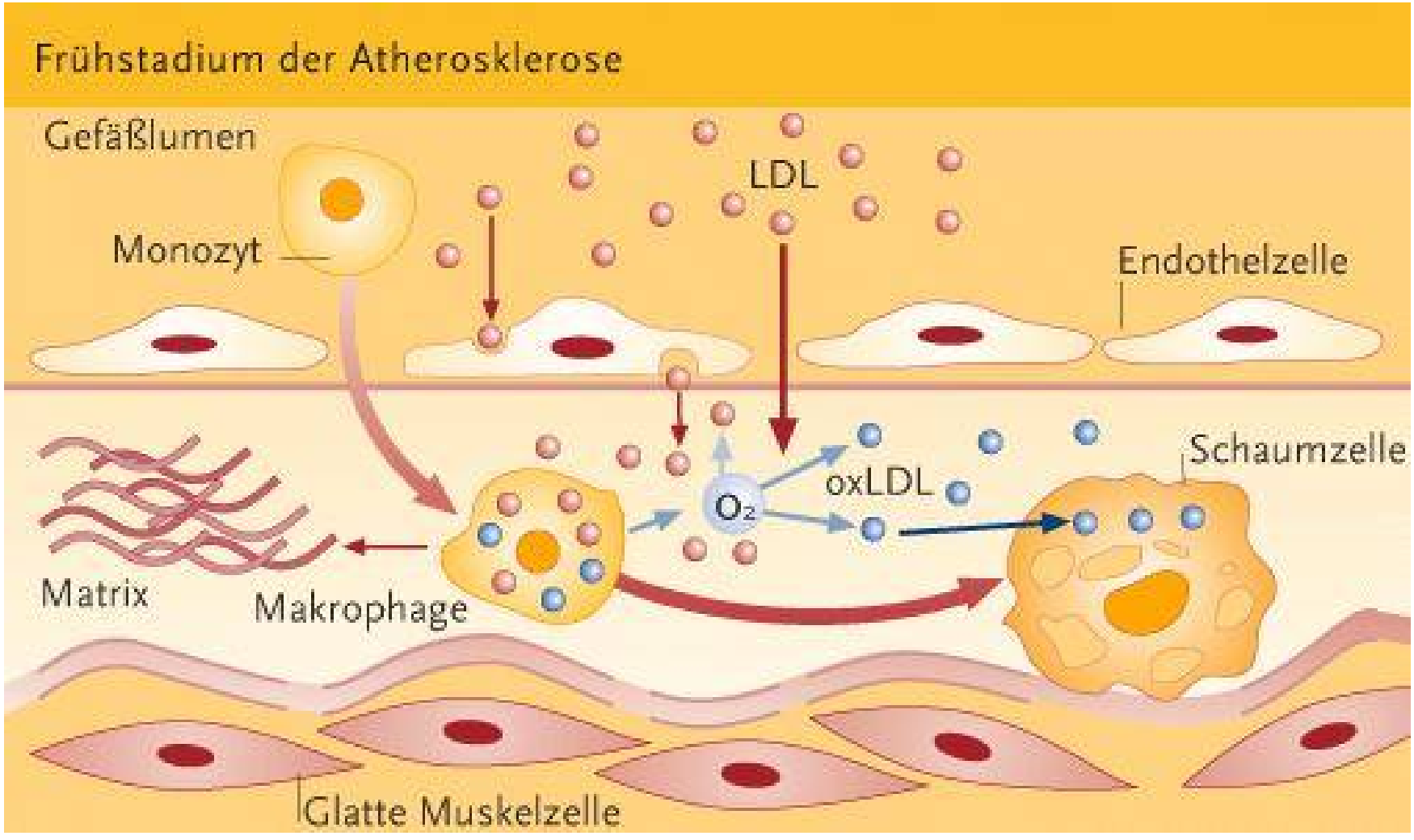




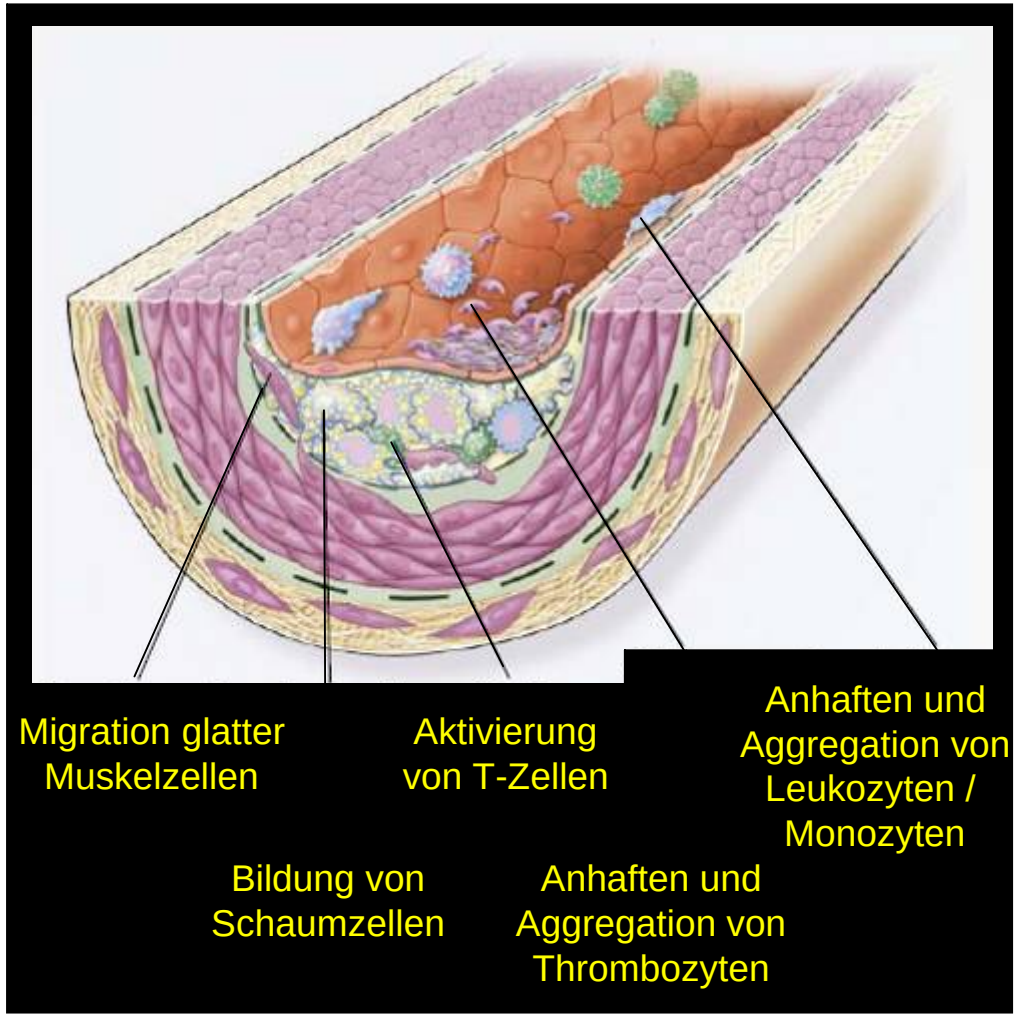


nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26 und Lusis A.J. Nature 2000; 407: 233-41

Stary II: Bildung von endothelialen Fettstreifen bei Atherosklerose

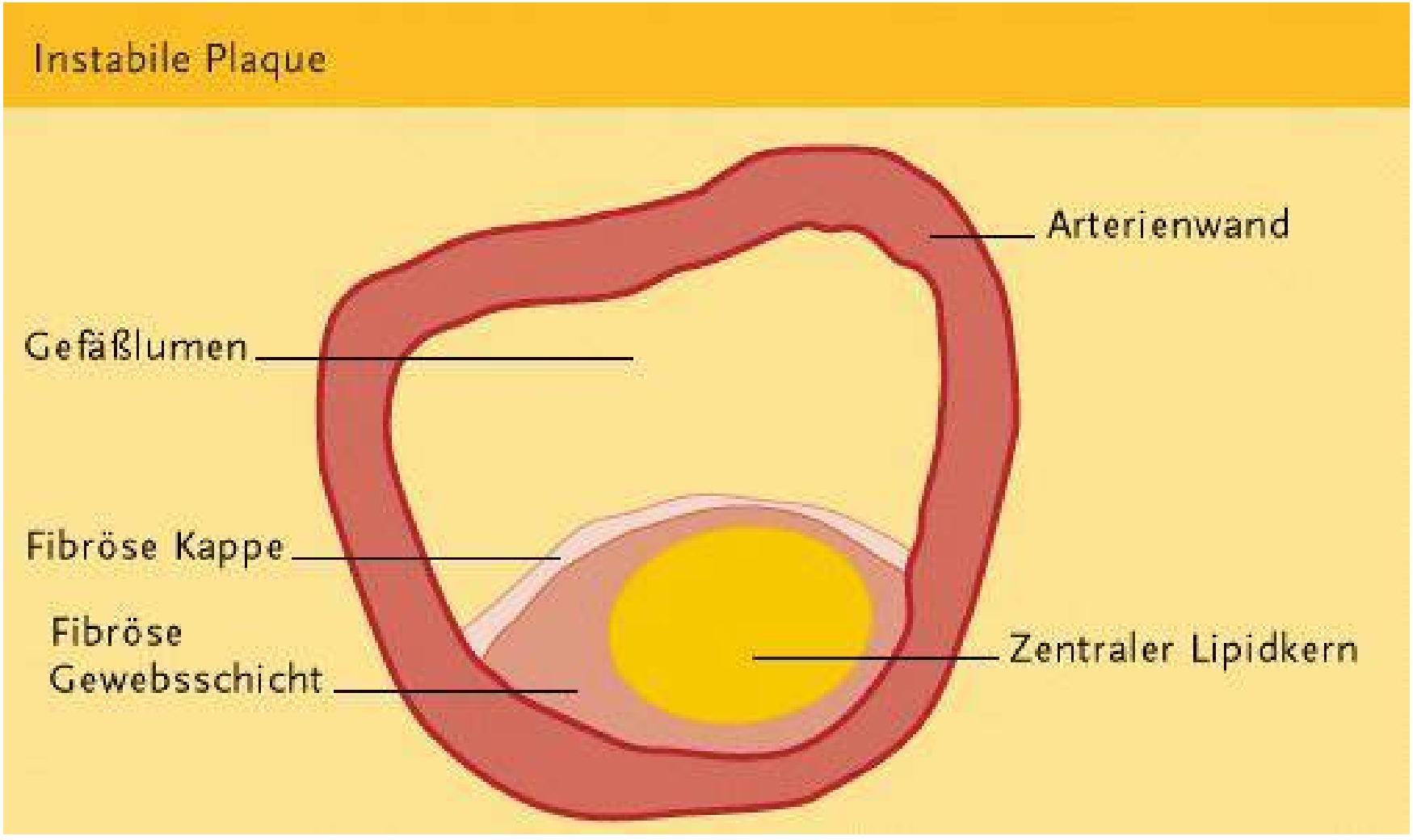


Stary II: Bildung von endothelialen Fettstreifen bei Atherosklerose

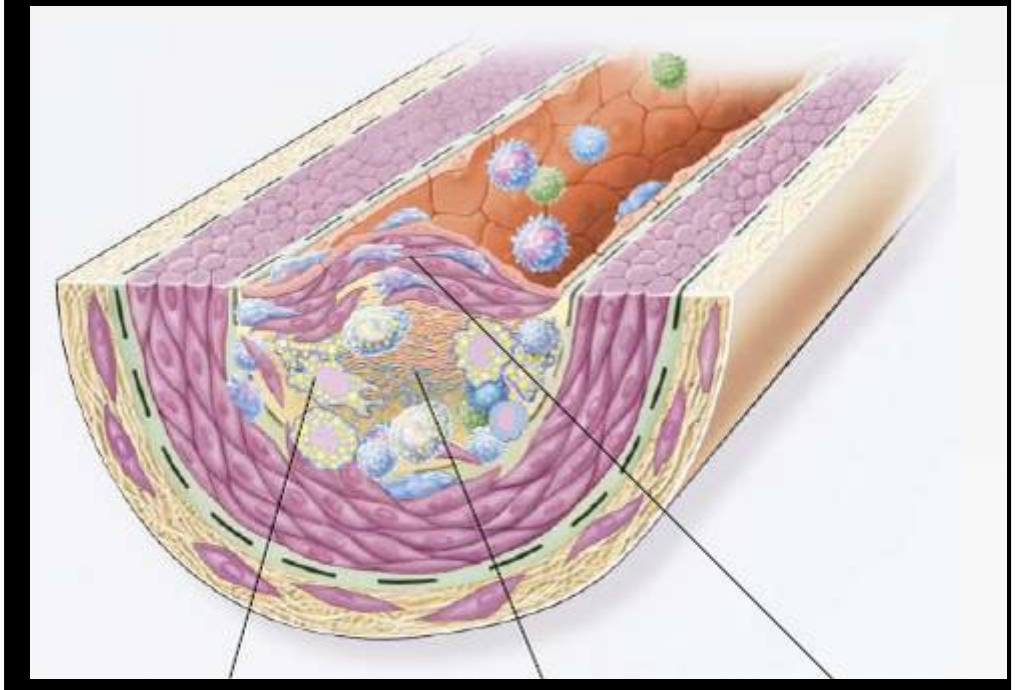


nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26

Stary IV und V: Bildung fortgeschrittener, komplexer Läsionen bei Atherosklerose



Stary IV und V: Bildung fortgeschrittener, komplexer Läsionen bei Atherosklerose

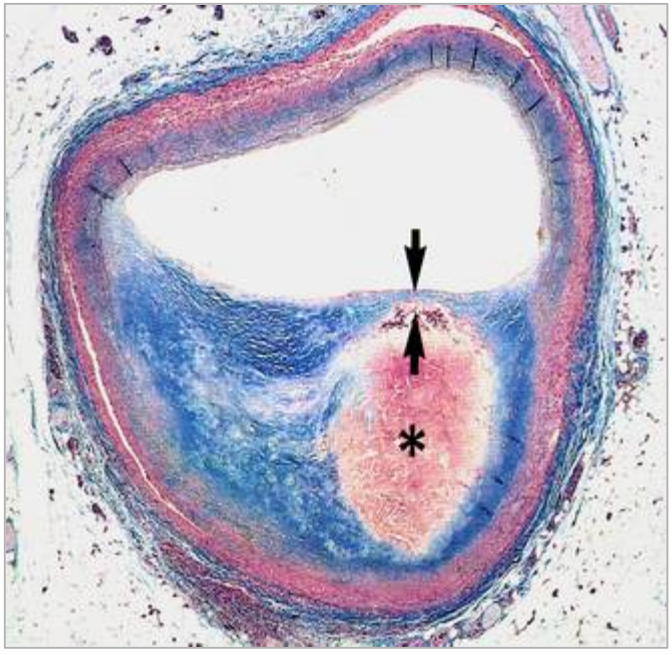


Makrophagen Akkumulation

Bildung eines Nekrotischen Lipidkerns

Bildung einer fibrösen Deckplatte

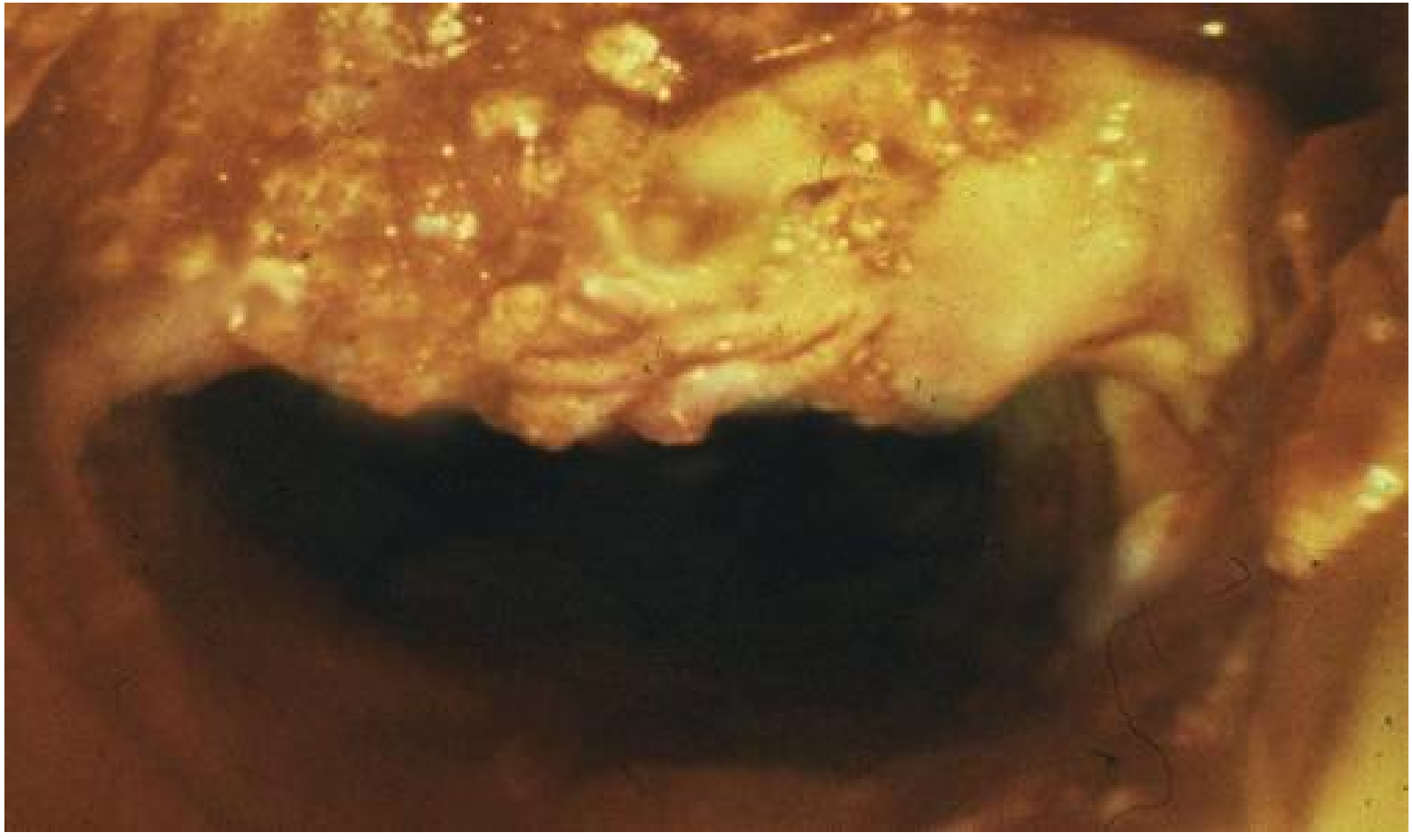
nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26



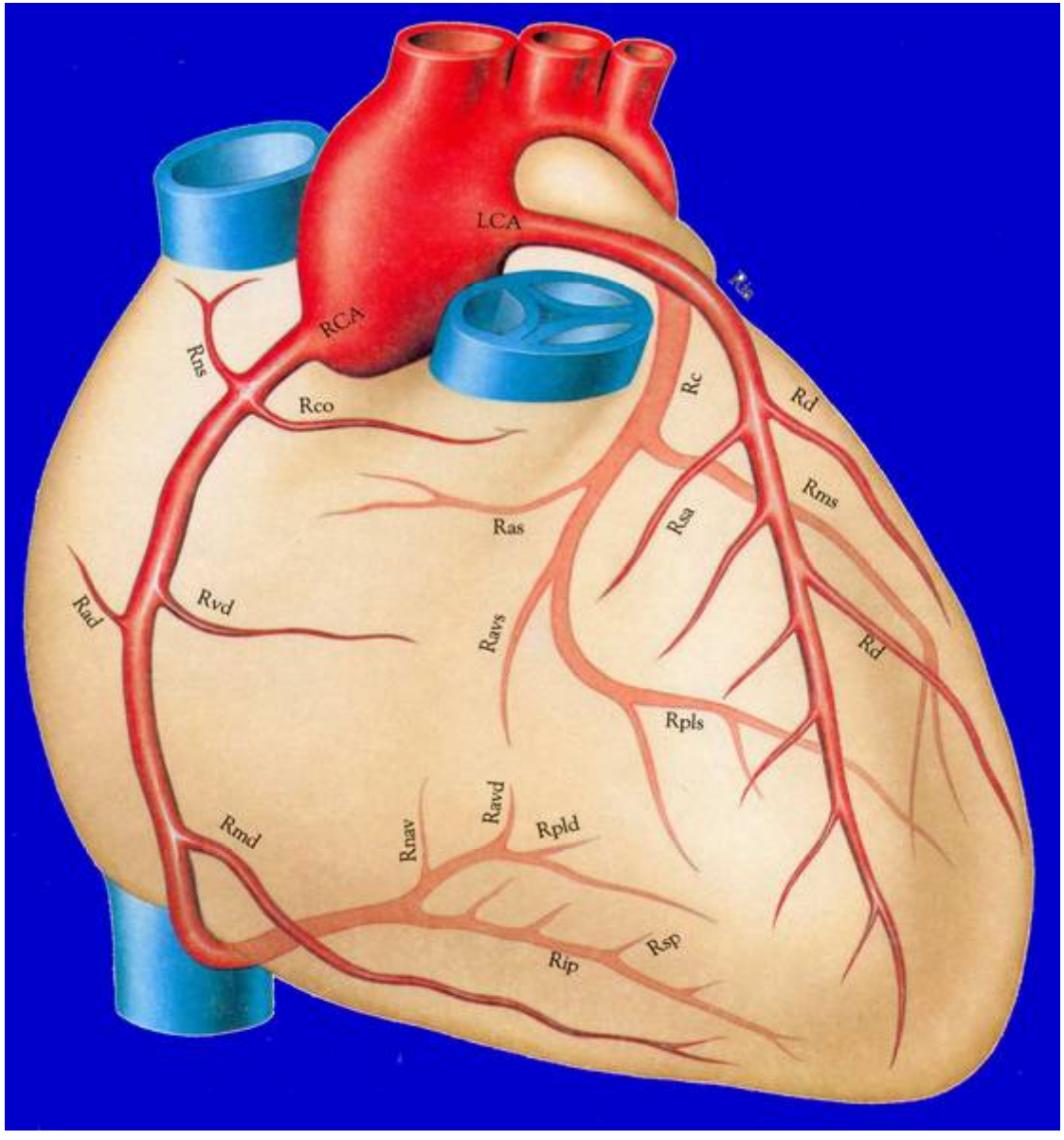
<u>Beispiel Herz</u>

Erstes Symptom: belastungsinduzierte Ischämie

Stary IV und V: Bildung fortgeschrittener, komplexer Läsionen bei Atherosklerose



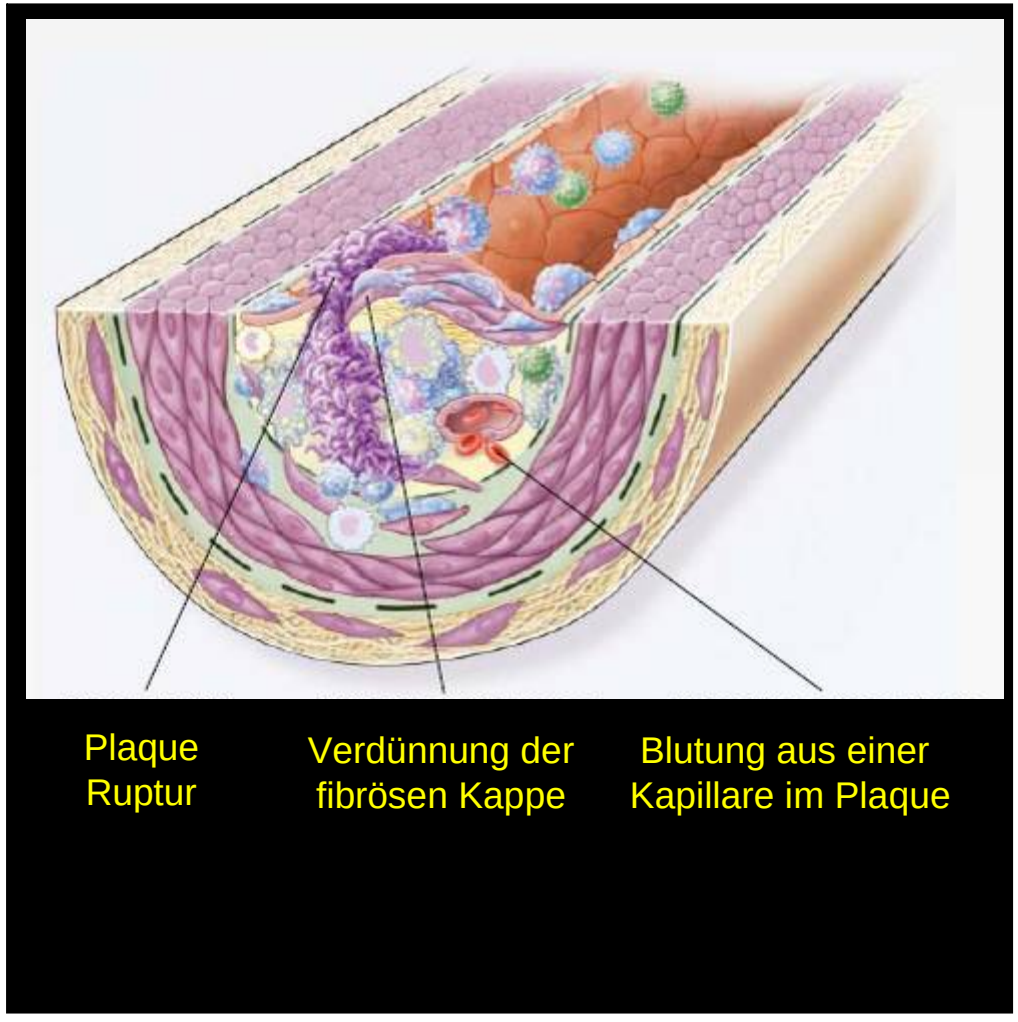
Anatomie der Koronarien



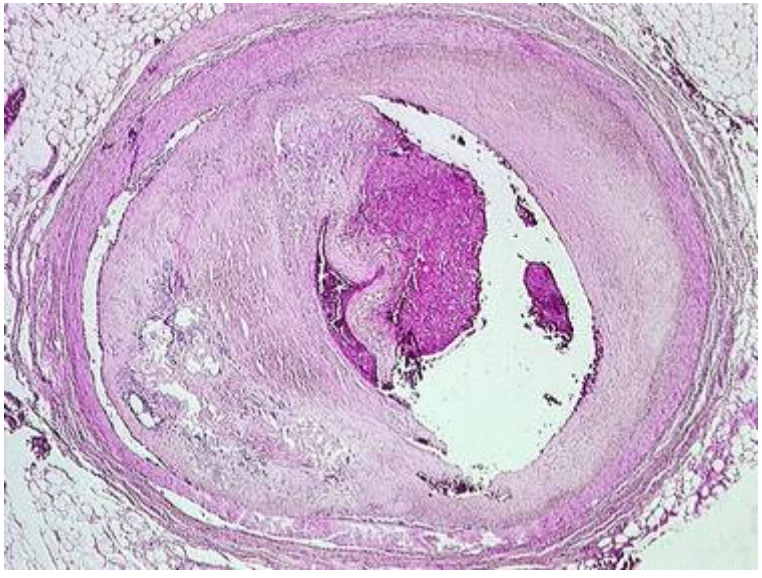
Stary IV und V: Bildung fortgeschrittener, komplexer Läsionen bei Atherosklerose

Beispiele: Coronarangiographie 1 und 2

Stary VI: Instabiler fibröser Plaque bei Atherosklerose



nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26



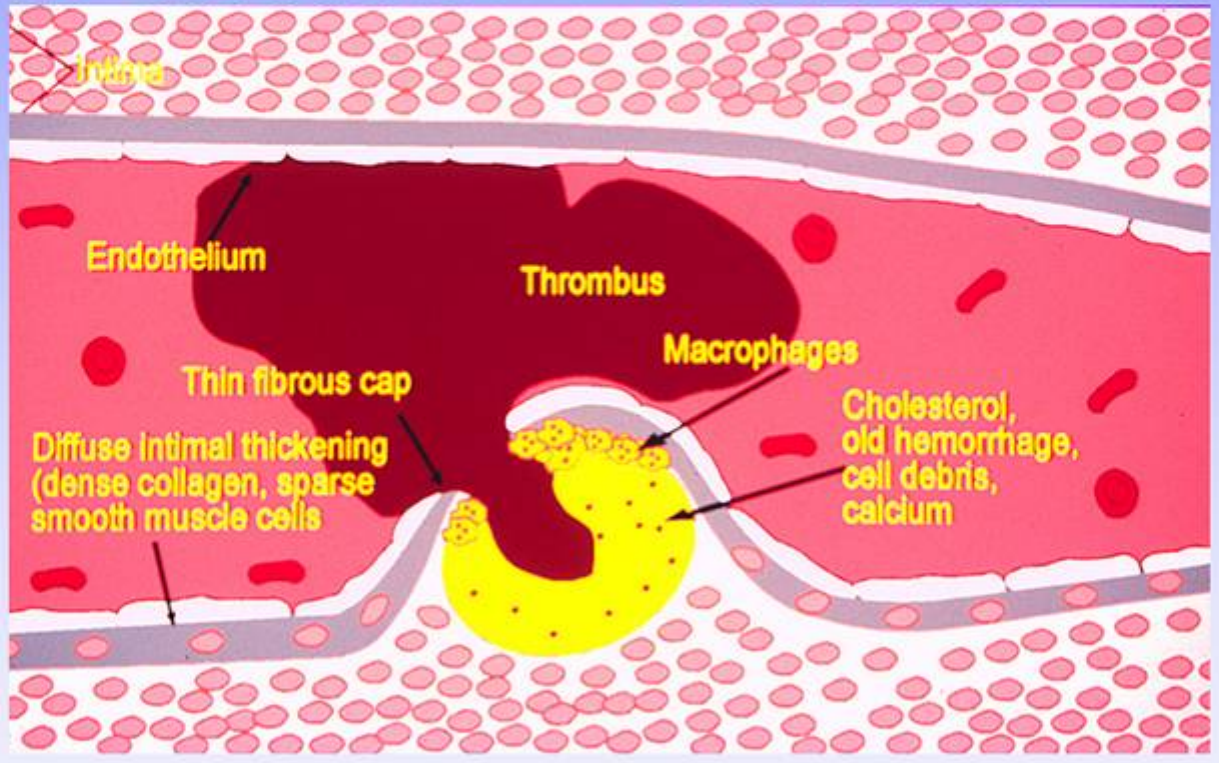
<u>Beispiel Herz</u>
- Akuter Herzinfarkt
- Mikroembolisation: Arrhythmien (plötzlicher Herztod), Mikroinfarkte (CK-Erhöhung), eingeschränkte kontraktile Funktion

Stary VI: Instabiler fibröser Plaque bei Atherosklerose

TEE

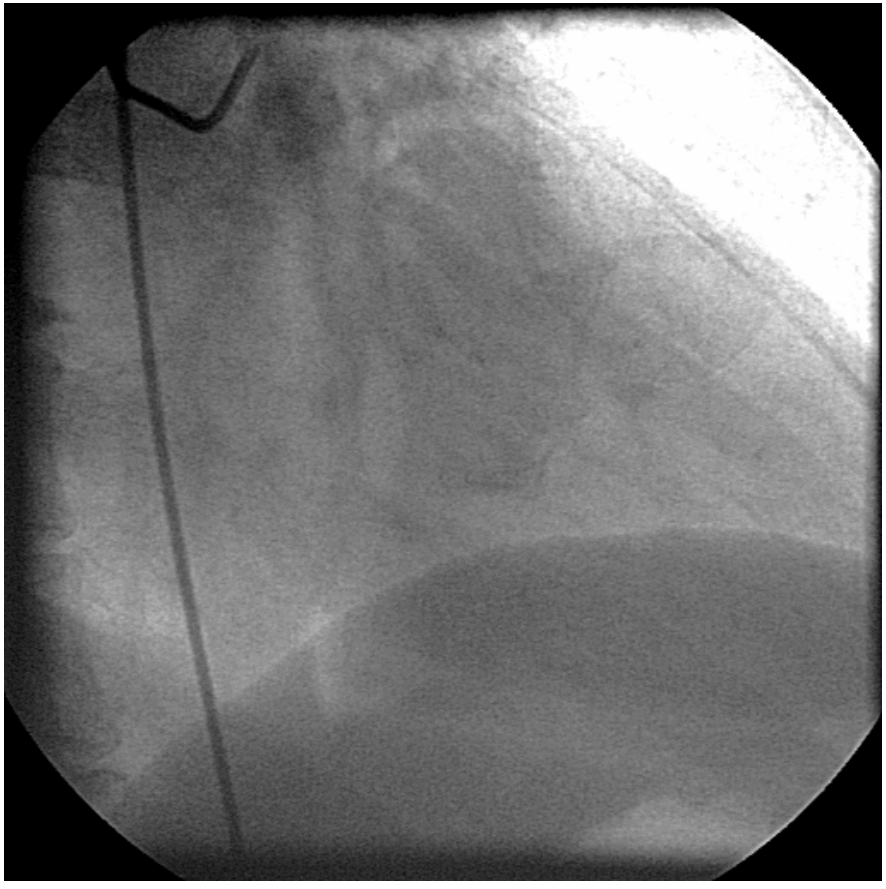
Atherogenese und Atherothrombose

Plaque-Ruptur

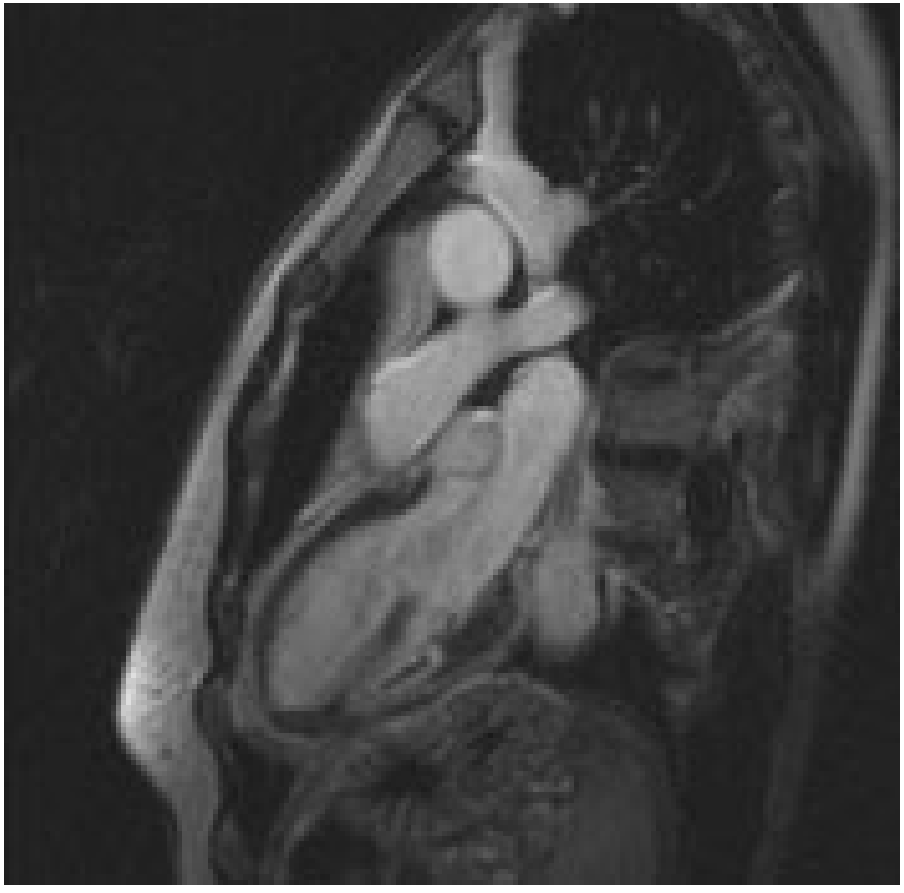


www.vp.org, 2002

Fallbeispiel: Akuter (spontanlysierter) Hinterwandinfarkt, 2-Kammerblick



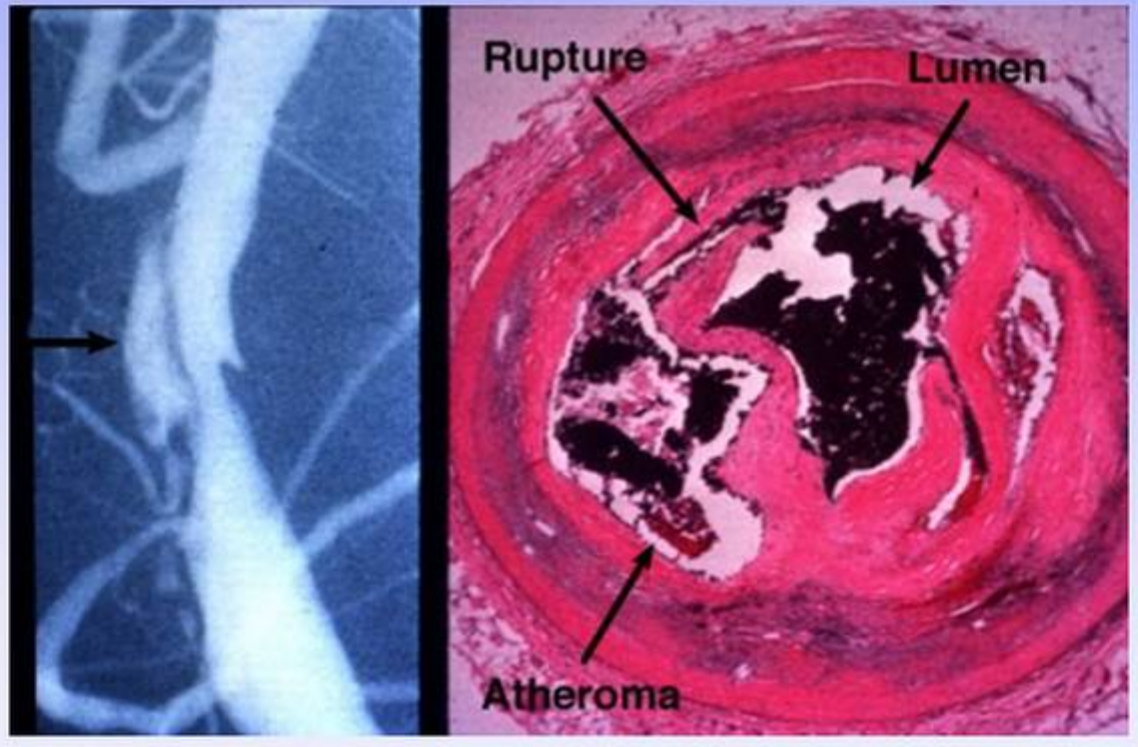
RAO 30



T1-TFL 10 Min. nach Gd-DTPA
Late Enhancement mit
mikrovaskulärer Obstruktion

Atherogenese und Atherothrombose

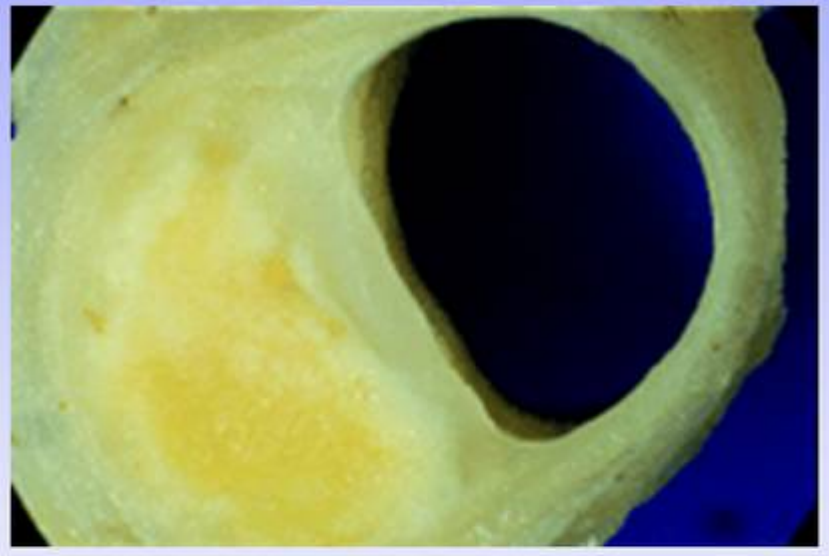
Plaque-Ruptur

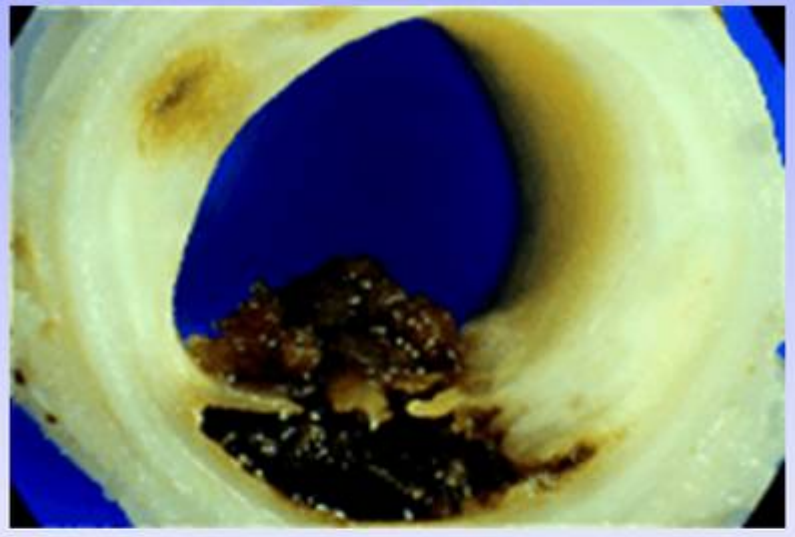


http://danilhammoudimd_1.tripod.com/cardio1/id57.htm

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Plaque-Ruptur





Ruptierter vulnerabler Plaque

Dünne fibröse Kappe, grosses Lipiddepot, Schaumzellen

www.vp.org, 2002

Thrombus-Aspiration

Fallbeispiel: 54-jähriger Lehrer

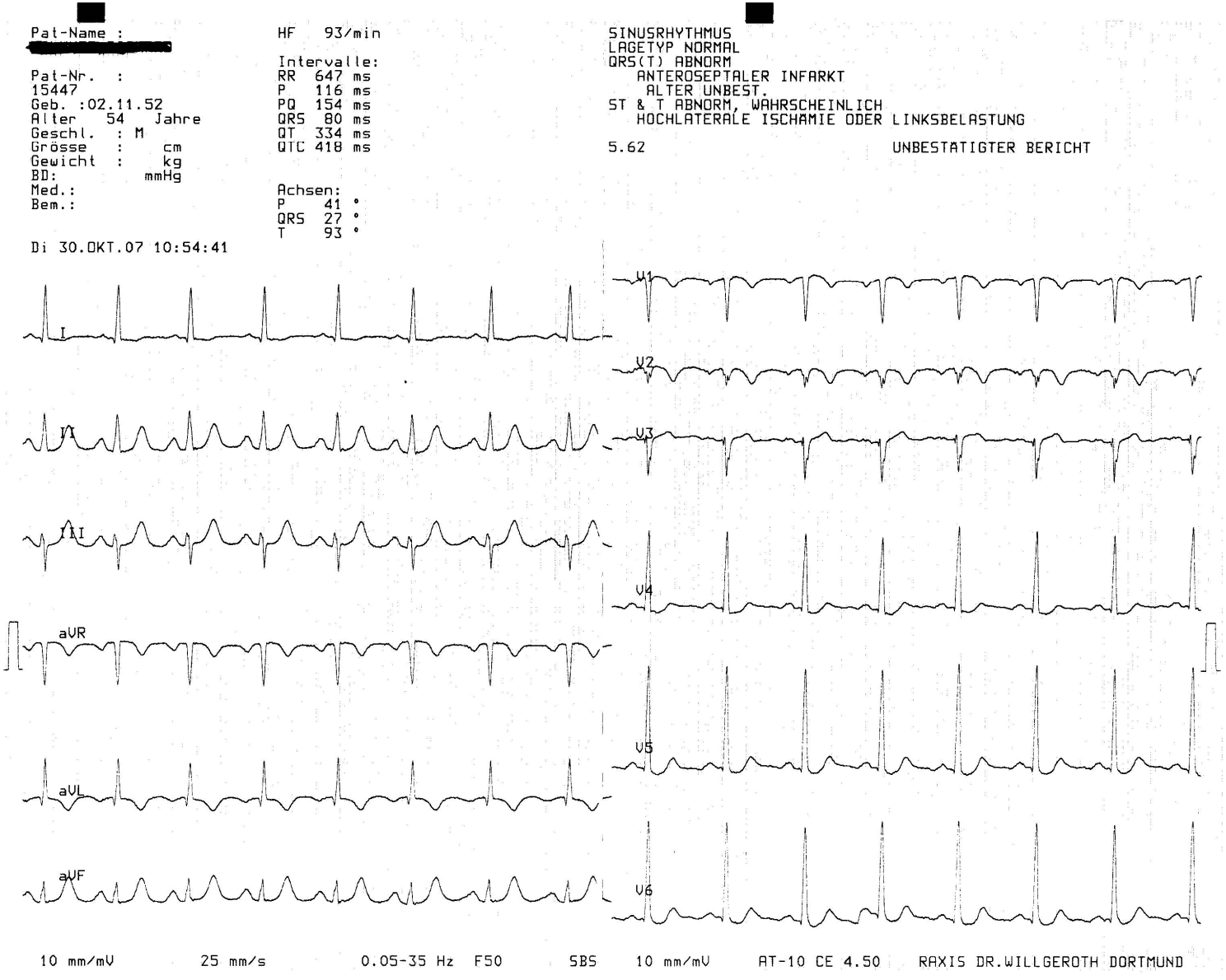
Seit ca. 3 Wochen Ziehen in der Brust (Gang zum Parkplatz), teilweise auch nächtlich aus Ruhe heraus aufgetreten (CCS IV)

- RF: RR (Bisoprolol 5 mg/die)
- HLP (Simvastatin 20 mg/die)
- FD (Mutter: HWI; Bruder: mit 49 J. am HI verstorben!)

Fallbeispiel: 54-jähriger Lehrer

- NB: deg. HWS- und BWS-Veränderungen
- Keine kardiale Vorgeschichte
- KU: unauffällig
- EKG

Fallbeispiel: 54-jähriger Lehrer

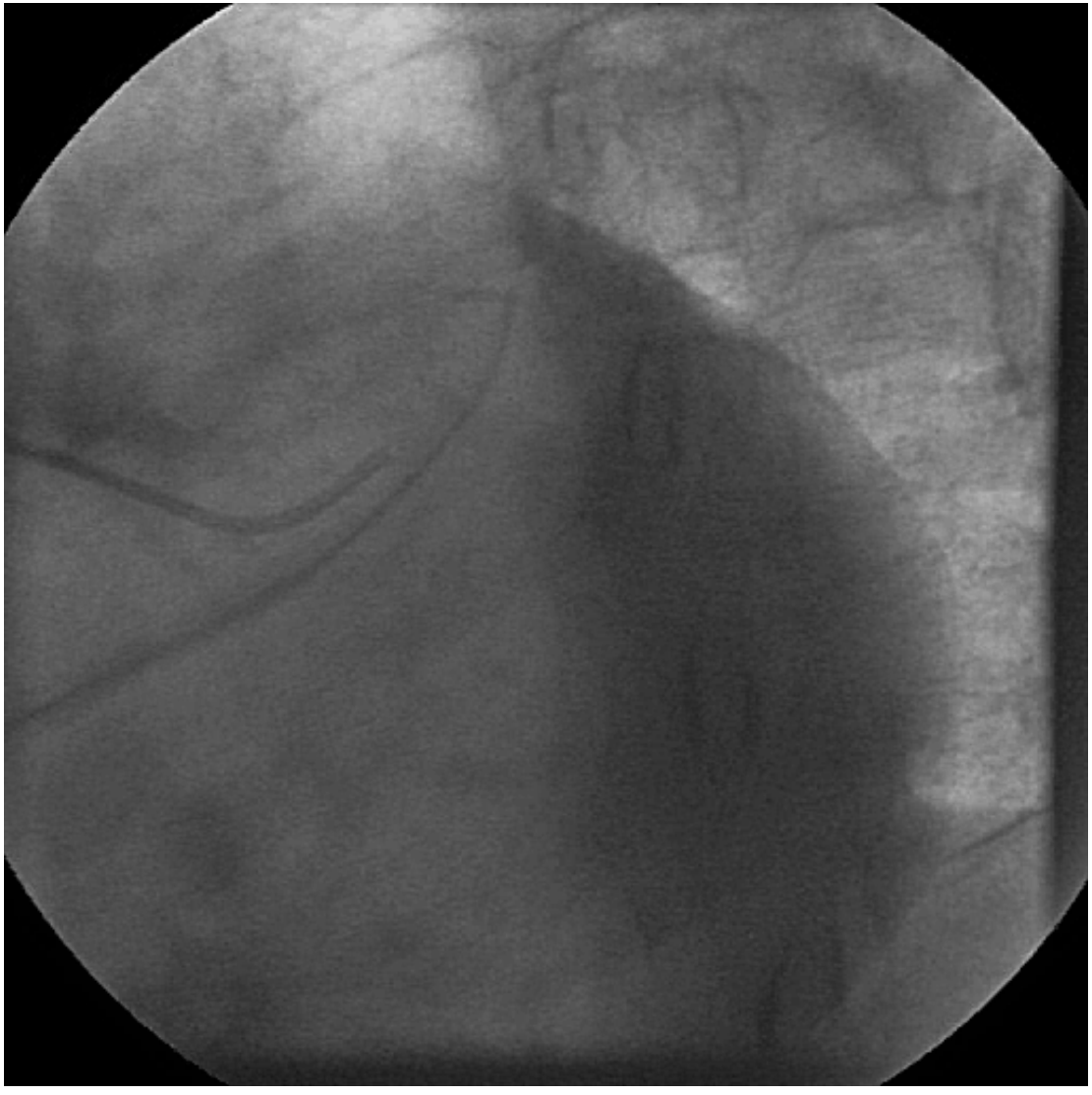


Fallbeispiel: 54-jähriger Lehrer

- Echo: Leichtgradig eingeschränkte LV-Funktion mit Akinesie der Vorderwandspitze

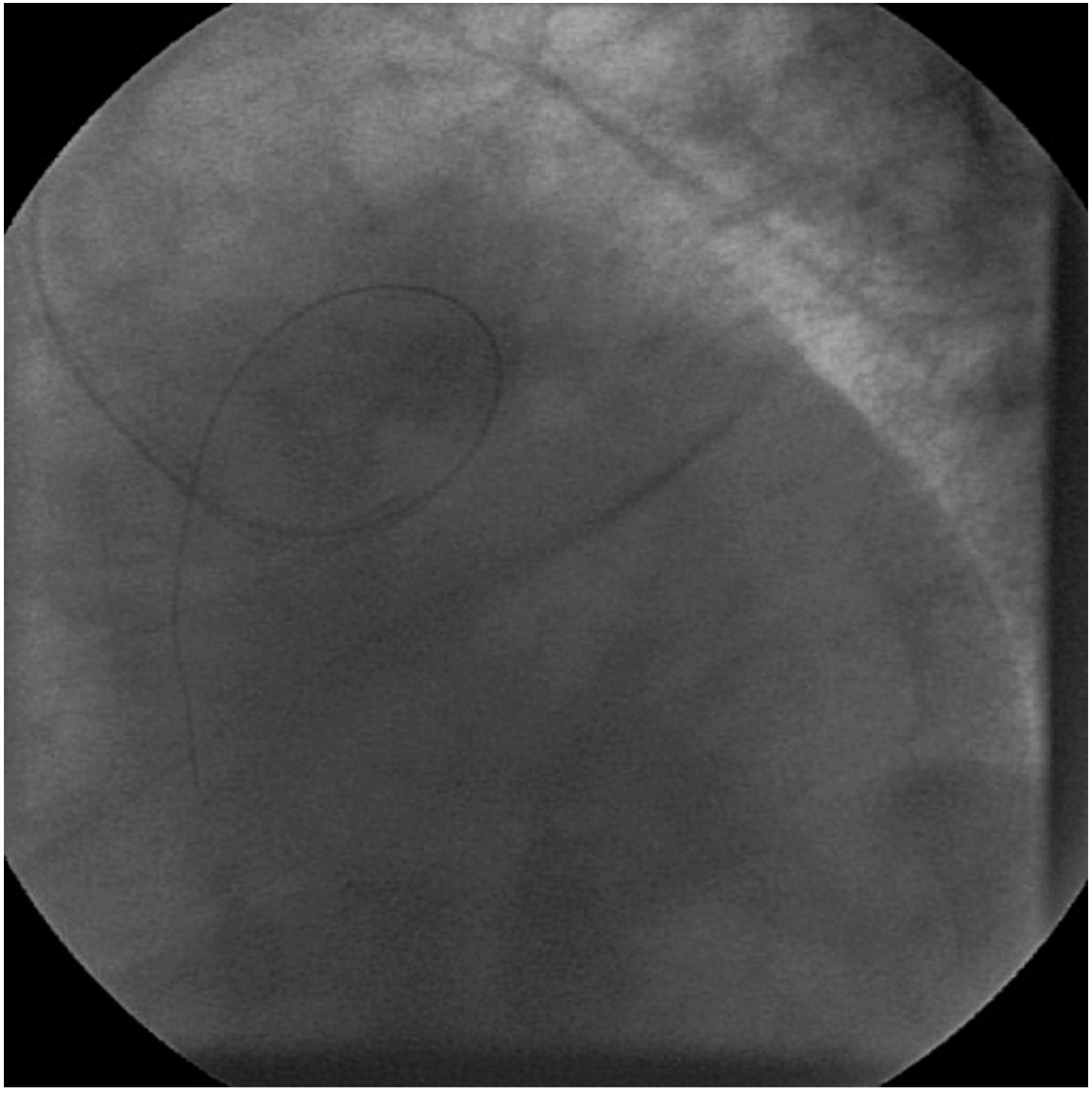
Dg.: Akutes Koronarsyndrom (akuter VW-Nicht-ST-Hebungsinfarkt), CK max. 2033 U/l

Akuter VW-Nicht-ST-Hebungsinfarkt

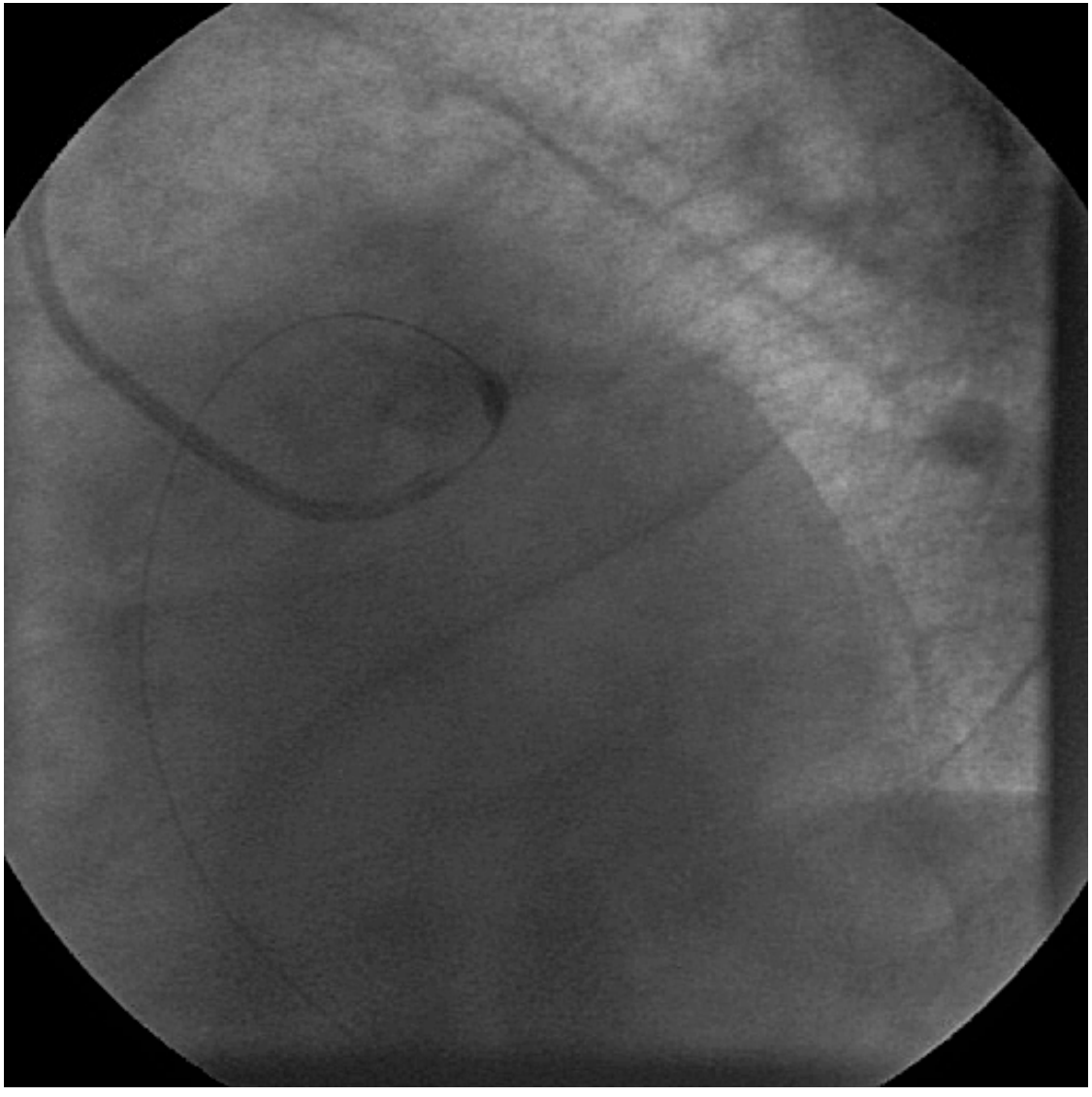


Filiforme hauptstammnahe RIVA-Stenose

Akuter VW-NSTEMI

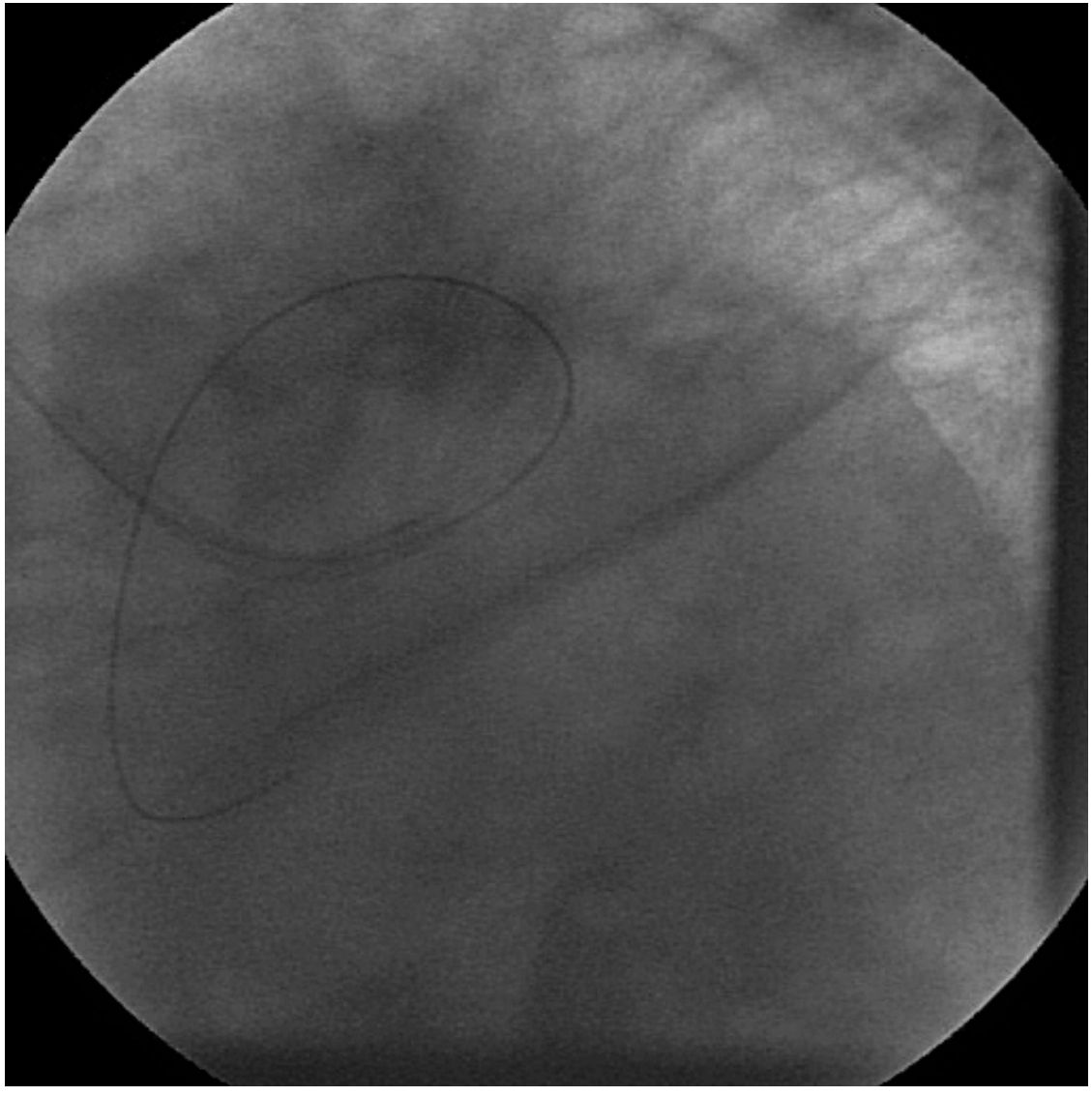


Akuter VW-NSTEMI

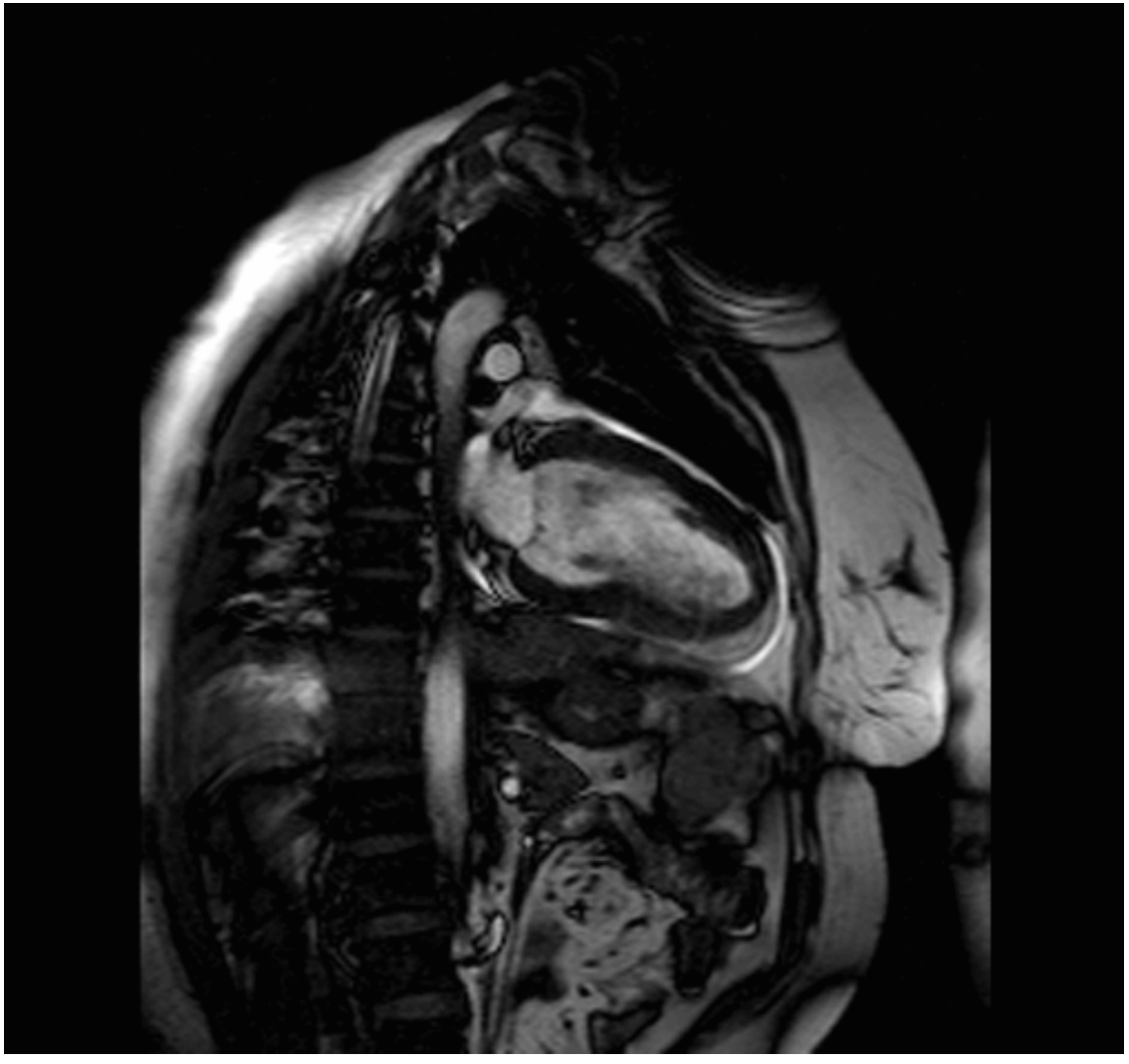


RIVA-PTCA und Stentimplantation

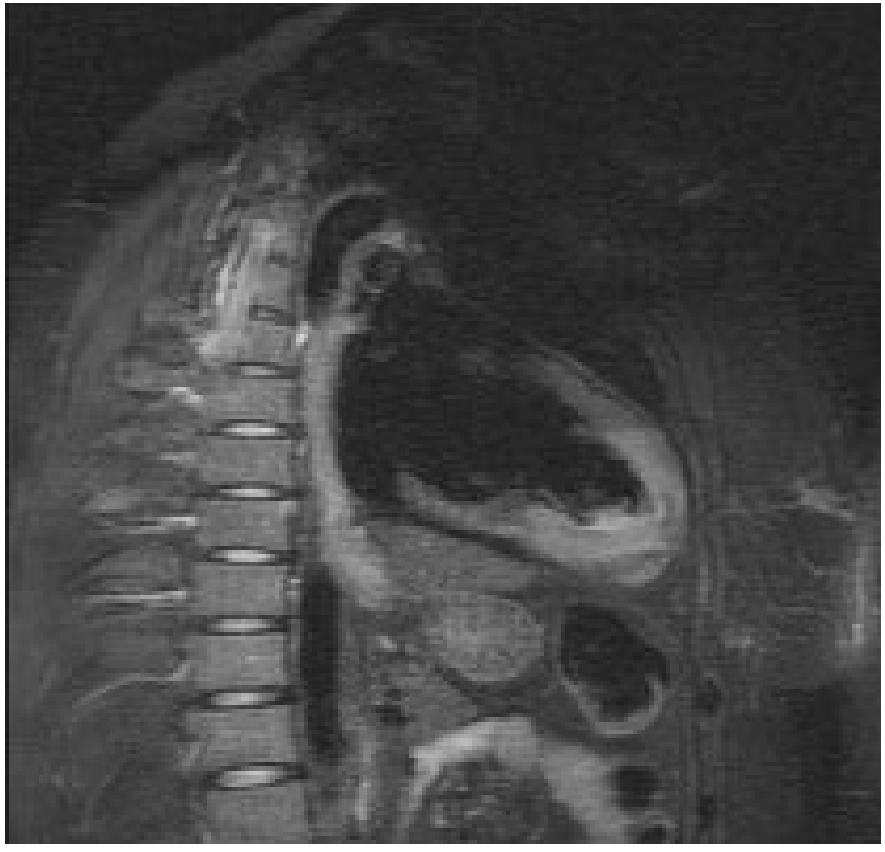
Akuter VW-NSTEMI



Akuter VW-NSTEMI

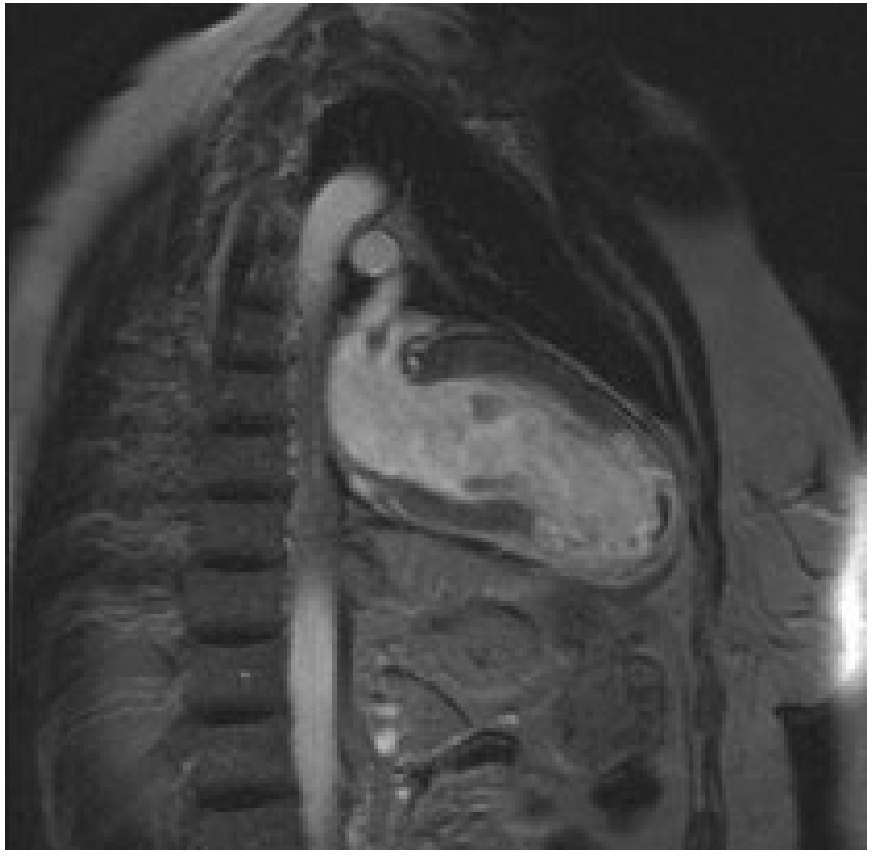


Akuter VW-NSTEMI



T2-TIRM

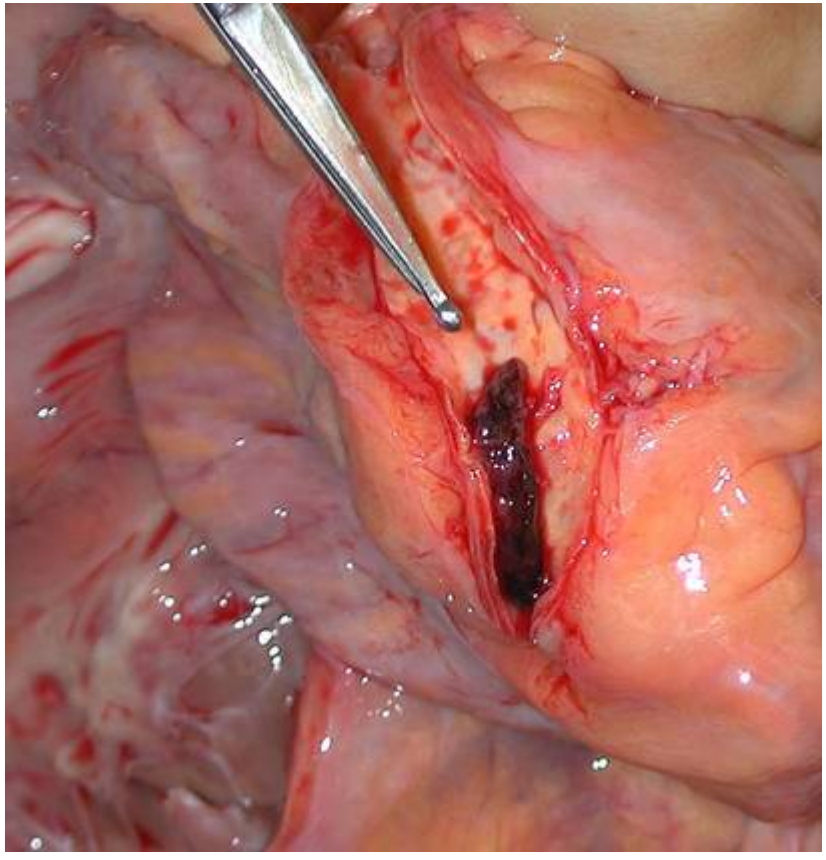
Myokardödem



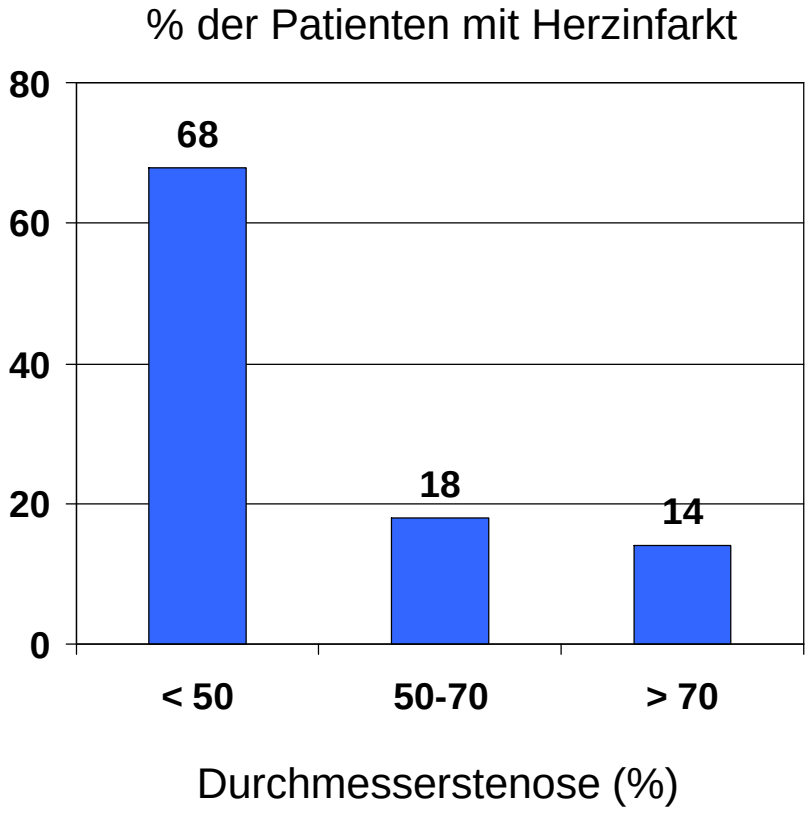
T1-TFL 10 Min. nach Gd-DTPA

Late Enhancement mit mikrovaskulärer Obstruktion

Konsequenz der Atherosklerose



Verschlossenes Gefäß bei Myokardinfarkt



nach Falk E. et al. Circulation 1995; 92: 657-71

Konsequenz der Atherosklerose

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Beginn einer Atherosklerose
sog. fatty streaks (weisslich gelb)

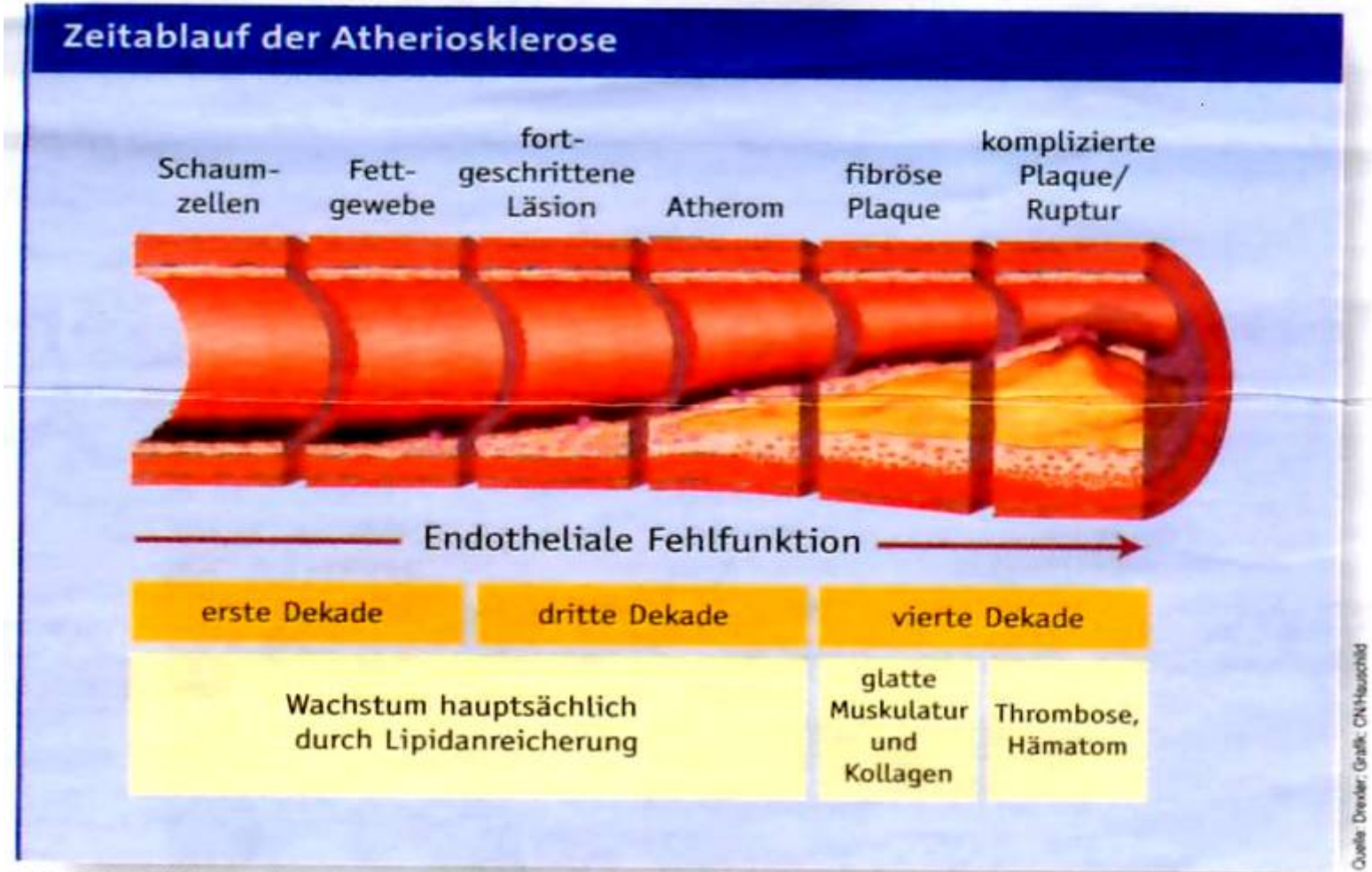
Aortensklerose

Ausprägung exzessiv

Ausprägung mittel

Ausprägung gering

Atherosklerose-Entwicklung



Die Entwicklung einer Atherosklerose erfolgt in vier Zeitabschnitten.

Atherosklerose-Entwicklung

3D-Darstellung

Kardiale Hypertoniefolgen

Hypertensives Herz

- Linker Ventrikel durch Druckbelastung verdickt
- Eingeschränkte Pumpfunktion

Massive Linksherz- Hypertrophie

- Elastizitätsverlust
- Minimale Pumpfunktion

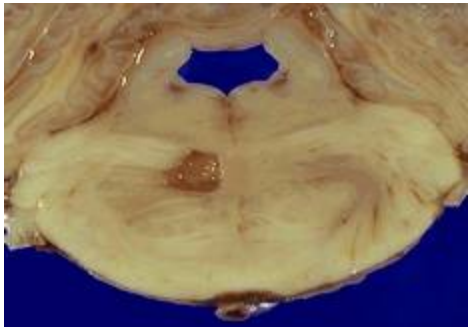
Ausgedehnter transmuraler Infarkt

- Septumbeteiligung
- Hohe Letalität

Cerebrale Hypertoniefolgen

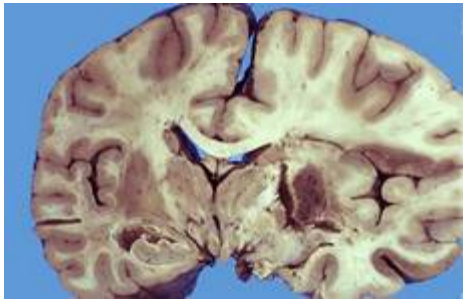
Lacunärer Infarkt der Pons

Arterioläre Sklerose bei chronischer Hypertonie
Kleiner lacunärer Infarkt
Oft: Pons, Basalganglien, weiße Substanz



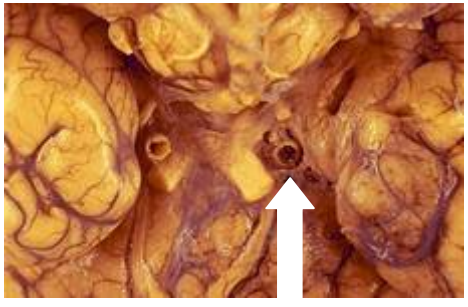
Akuter Cerebralinfarkt

Ödembildung
Mittellinie verschoben



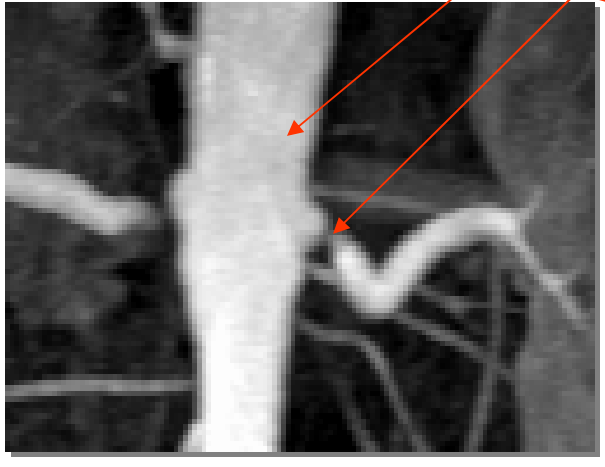
Thrombose der Arteria Carotis interna

Minderperfusion im Versorgungsgebiet
Hohes Infarktrisiko



Höchstgradige A. carotis interna-Stenose rechts

Kontrastmittelverstärkte Angiographie der Nierenarterien

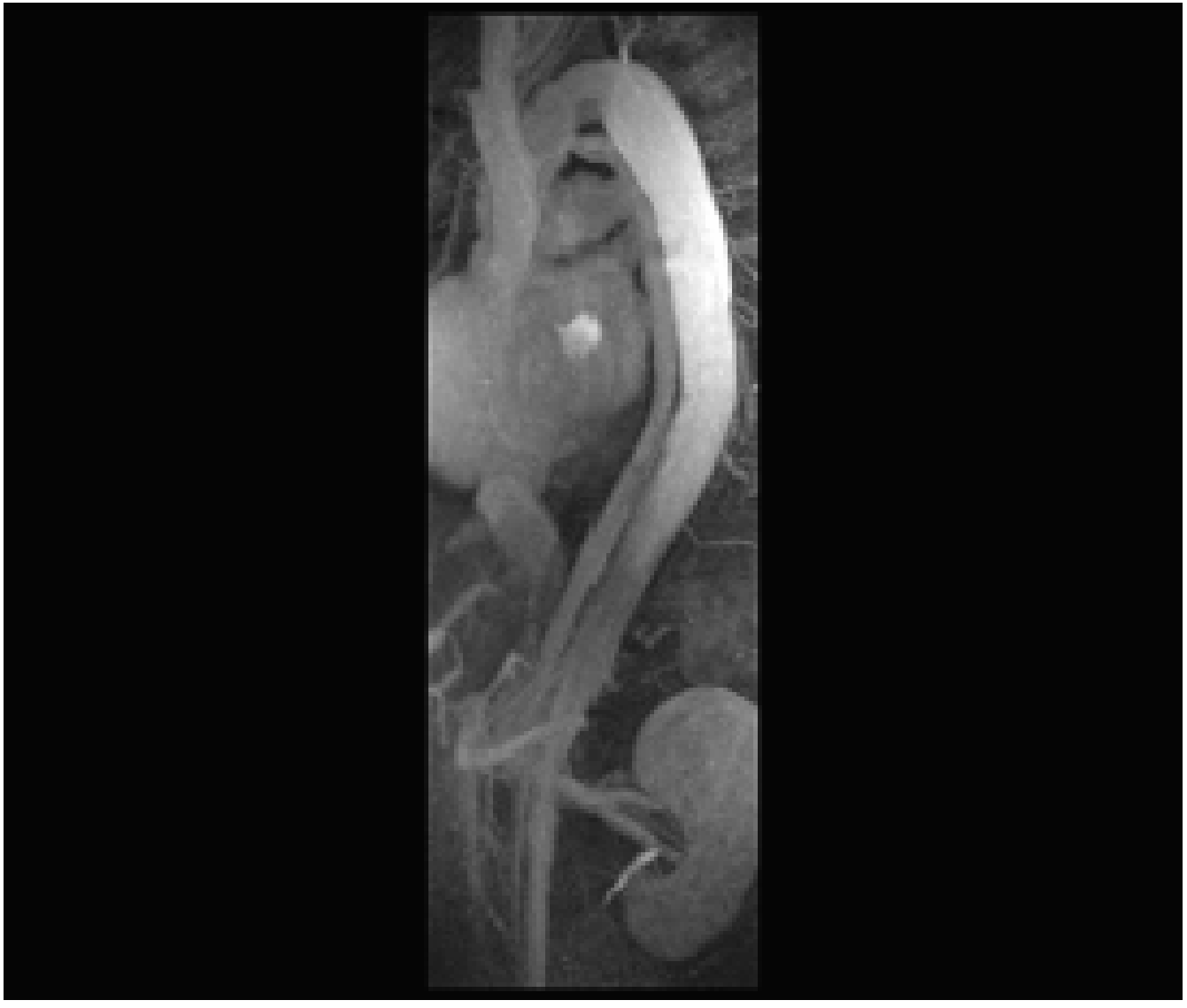


Darstellung der Bauchaorta und der Nierenarterien sowie ein Teil der Oberen Beingefässe.

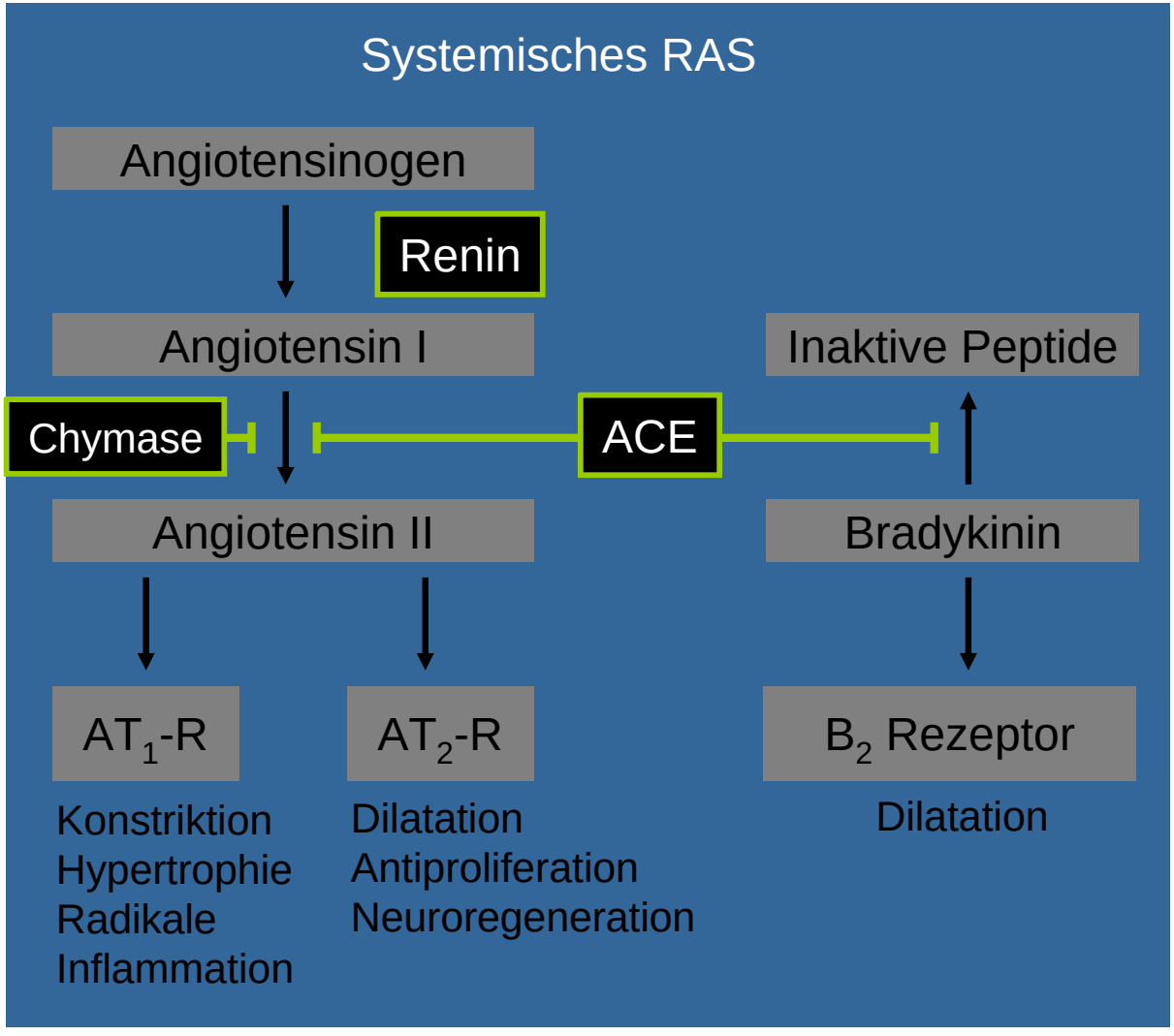
Dg.:

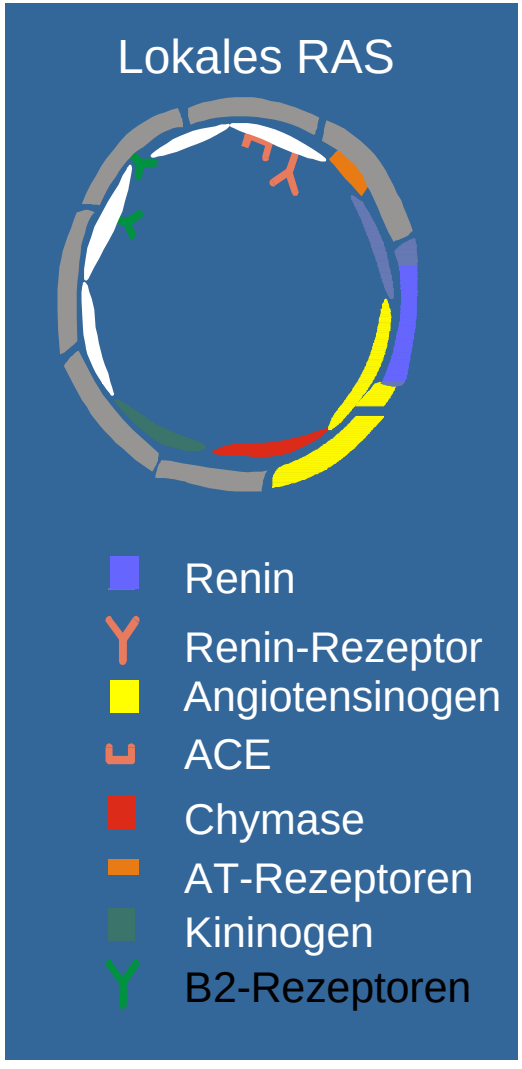
- Nierenarterien-Stenose beidseits
- Leriche-Syndrom

Akute Aortendissektion

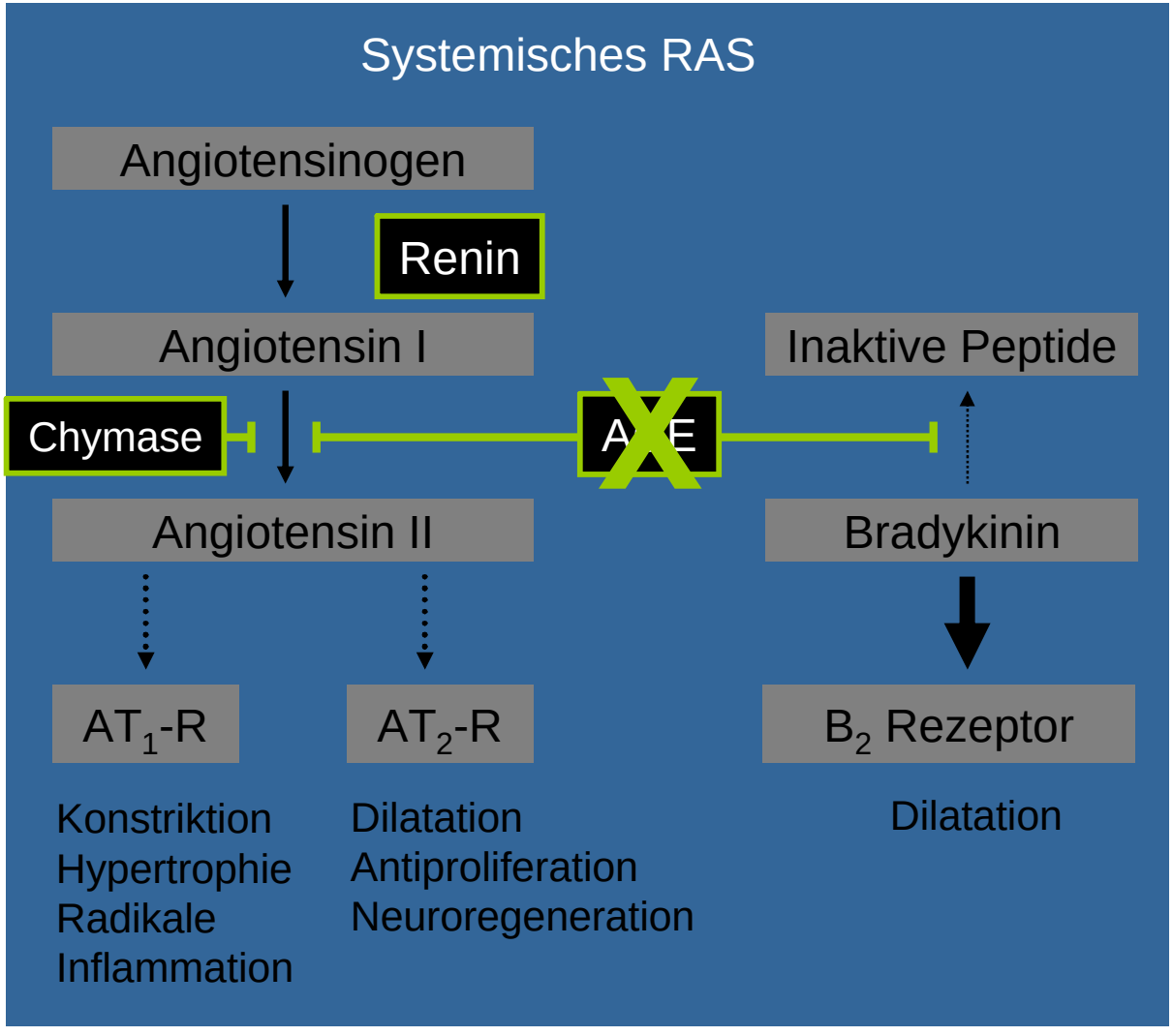


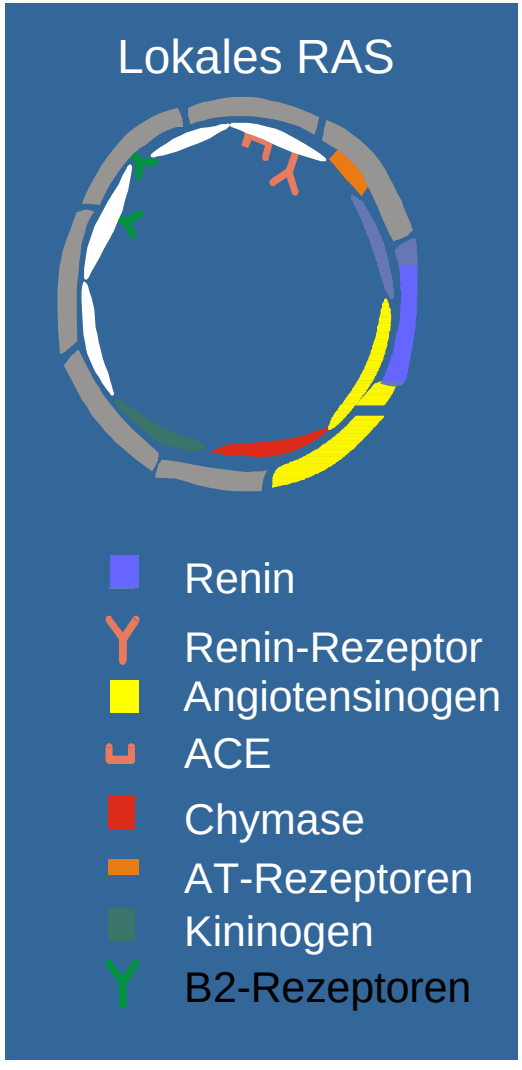
Rationale für den Einsatz von Hemmern des Renin-Angiotensin Systems (RAS)





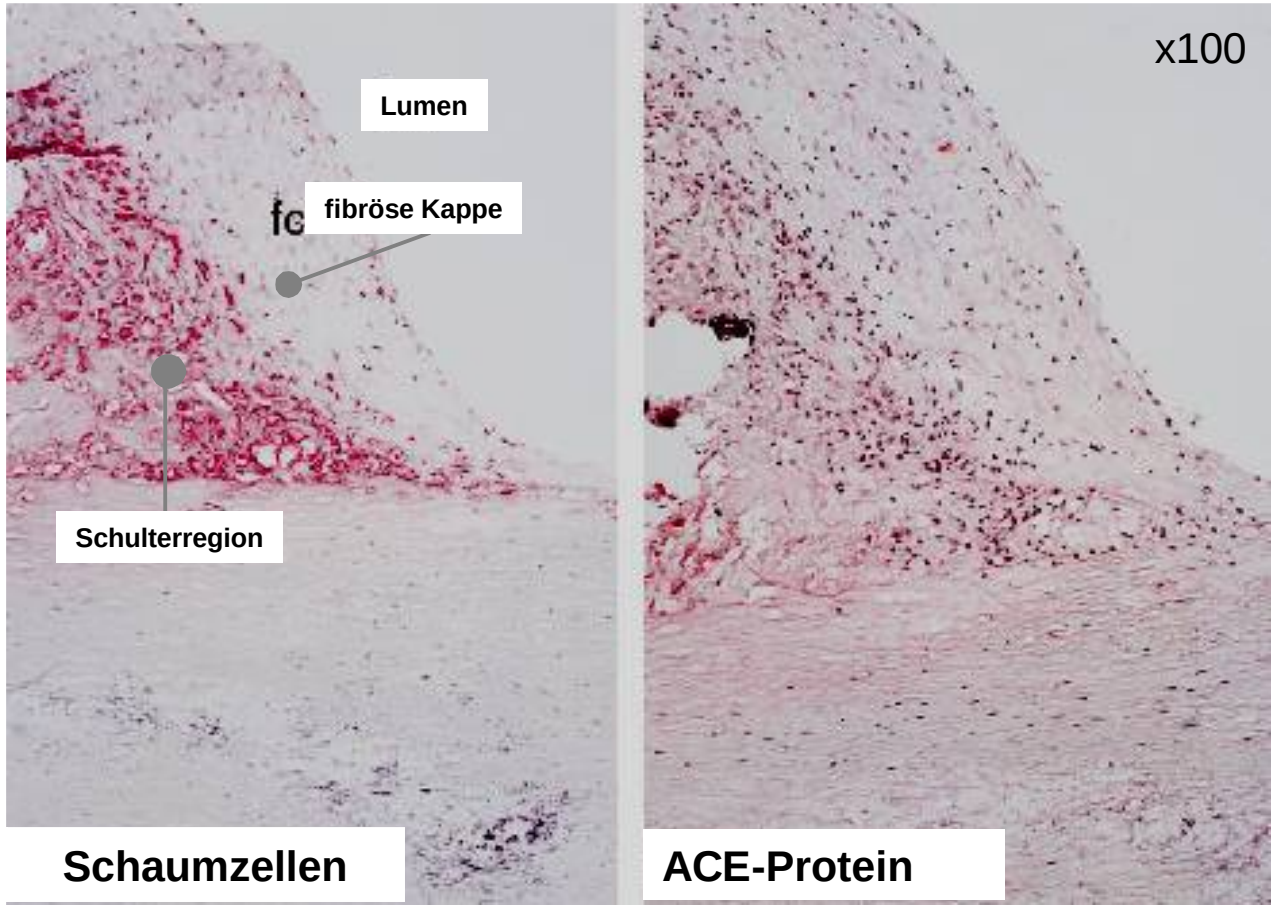
Rationale für den Einsatz von Hemmern des Renin-Angiotensin Systems (RAS) – ACE-Hemmer





Schmieder et al. Lancet 2007

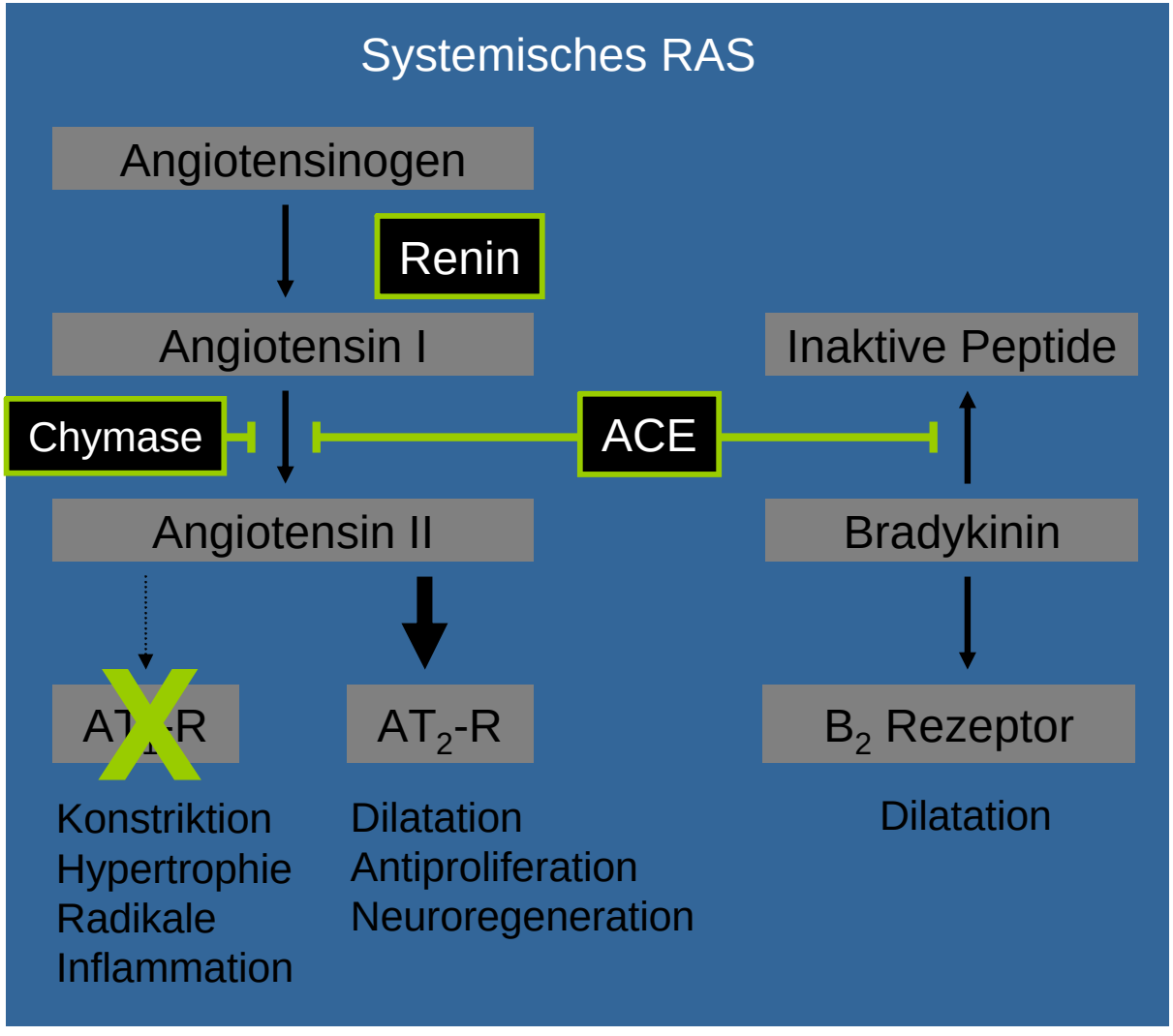
Anreicherung von ACE-*Protein* in Schaumzellen in der Schulterregion der fibrösen Kappe

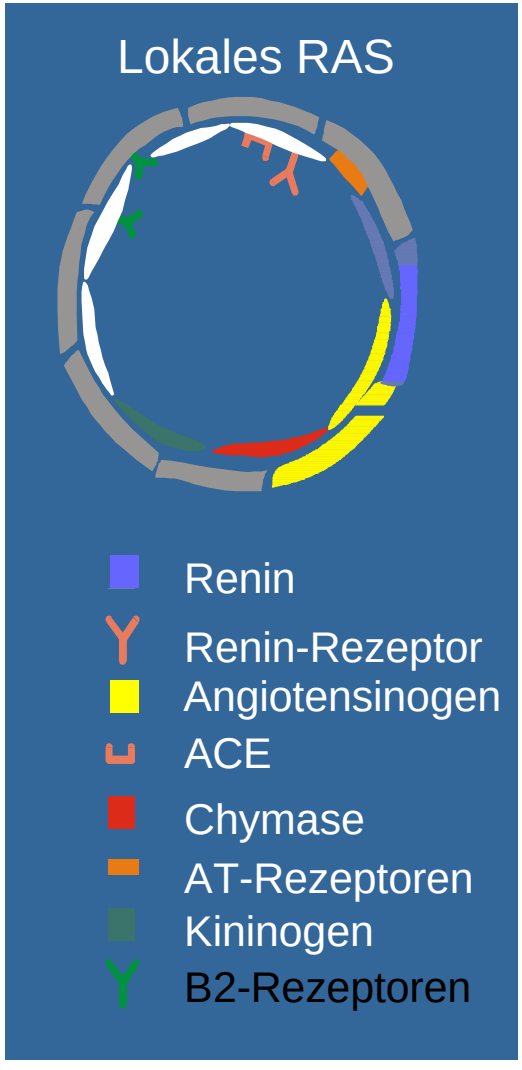


Immunhistochemische Anfärbung atherosklerotischer Plaques
von Patienten mit schwerer Carotisstenose nach Endartherektomie

mod. nach Fukuhara, Hypertension 2000, 35

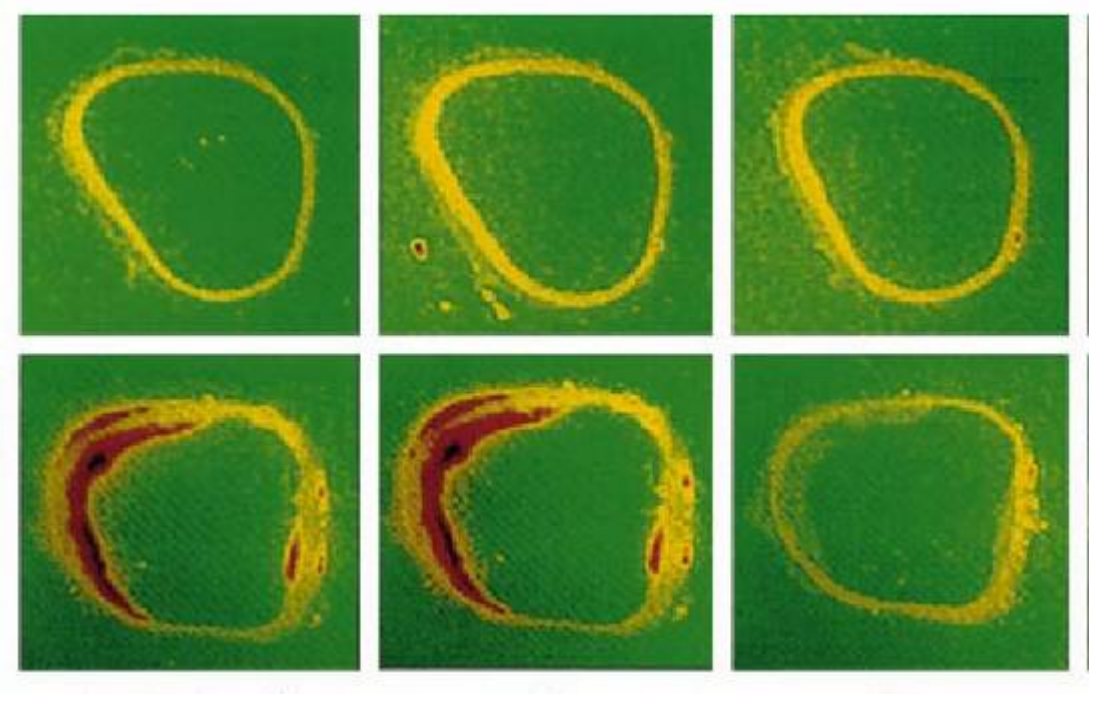
Rationale für den Einsatz von Hemmern des Renin-Angiotensin Systems (RAS) – AT1-Antagonisten (ARB)



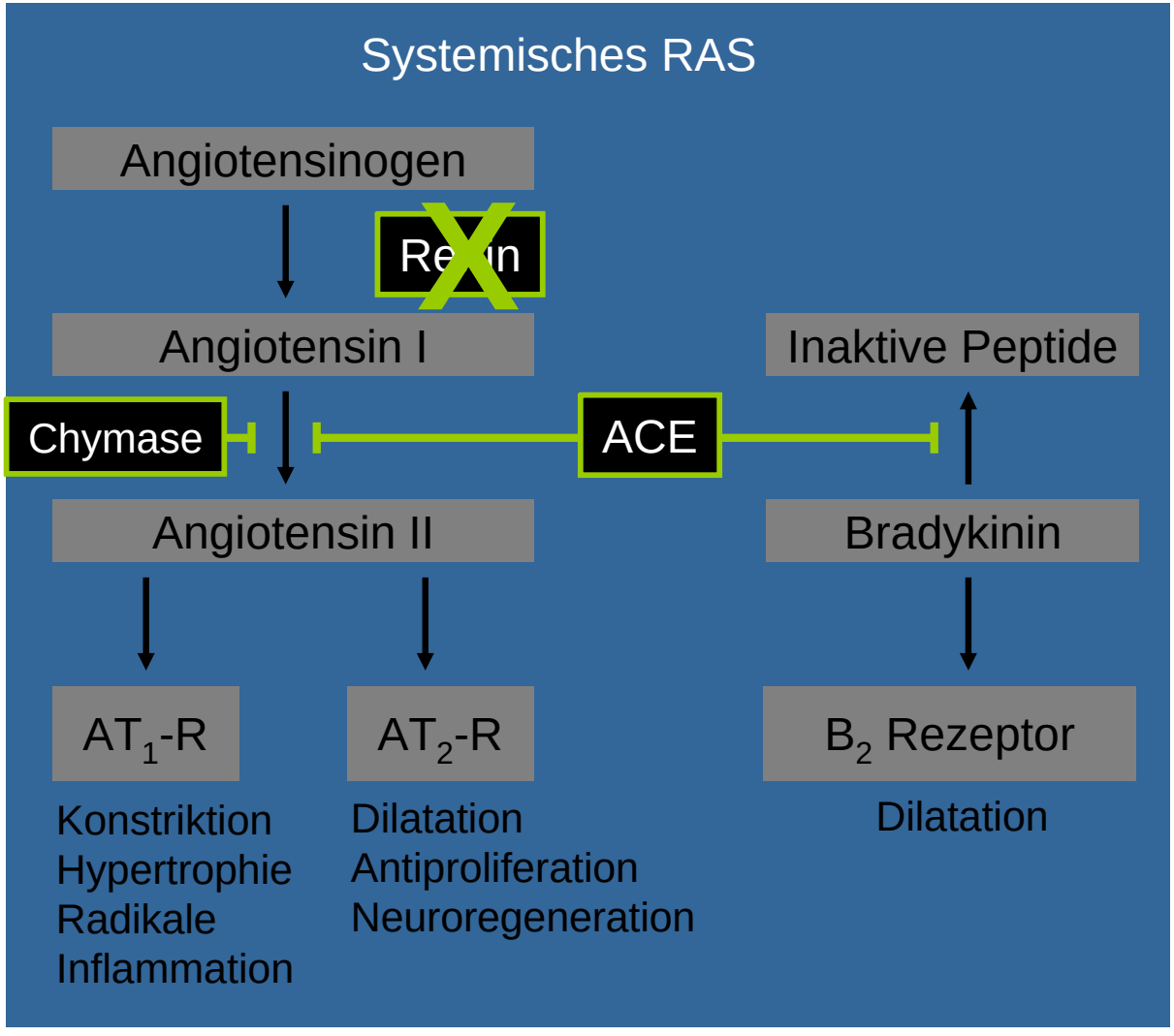


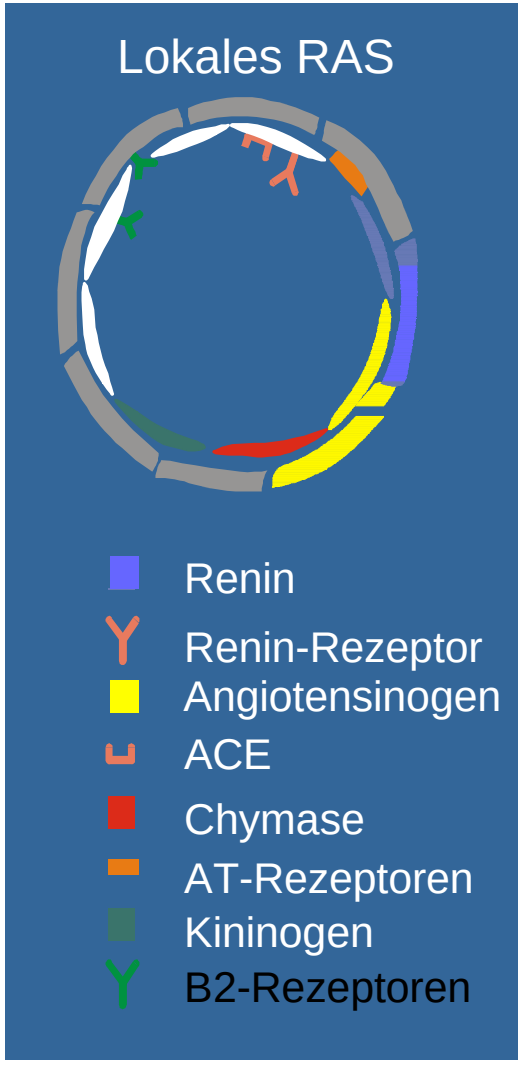
Atherosklerotisches Gefäß: lokales Angiotensin II und Angiotensin-Rezeptoren

	K. vs. A: 6x ↑	K. vs. A: 6x ↑	K. vs. A: 1,4x =
Kontrolle (K) *(Kaninchen)*			
Atheroklerose (A) *(Hypercholesterinämie, Kaninchen)*			
	Angiotensin II	**Angiotensin II Rezeptor 1**	**Angiotensin II Rezeptor 2**



Rationale für den Einsatz von Hemmern des Renin-Angiotensin Systems (RAS)





RAS-Inhibitoren

Direkte Renin-Inhibitoren (DRI): Aliskiren (Rasilez)

Add-on-Therapie: ACE-I oder ARB plus DRI

AVOID (11/2007): plus Losartan (100 mg/die): Proteinurie ⬇

ALOFT (ESC 2007): plus ACE-I oder ARB: NT-proBNP⬇

Oparil et al. Lancet 2007: plus Valsartan: RR⬇

Aktuelle Studienlage

Bedeutung von Antihypertensiva für die Atherosklerose

SECURE

Studie

- Study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E (Substudie aus HOPE)
- Lonn et al.: Effects of Ramipril and Vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). Circulation. 2001; 103: 919-925.

Methodik

- 693 Patienten mit erhöhtem Risiko für Herzkreislauferkrankungen
- Therapie: Ramipril (2,5 mg/d oder 10 mg/d) oder Placebo sowie Vitamin E (und 400 IU/d) oder Placebo
- Behandlungsdauer: 4,5 Jahre
- IMT (mm)

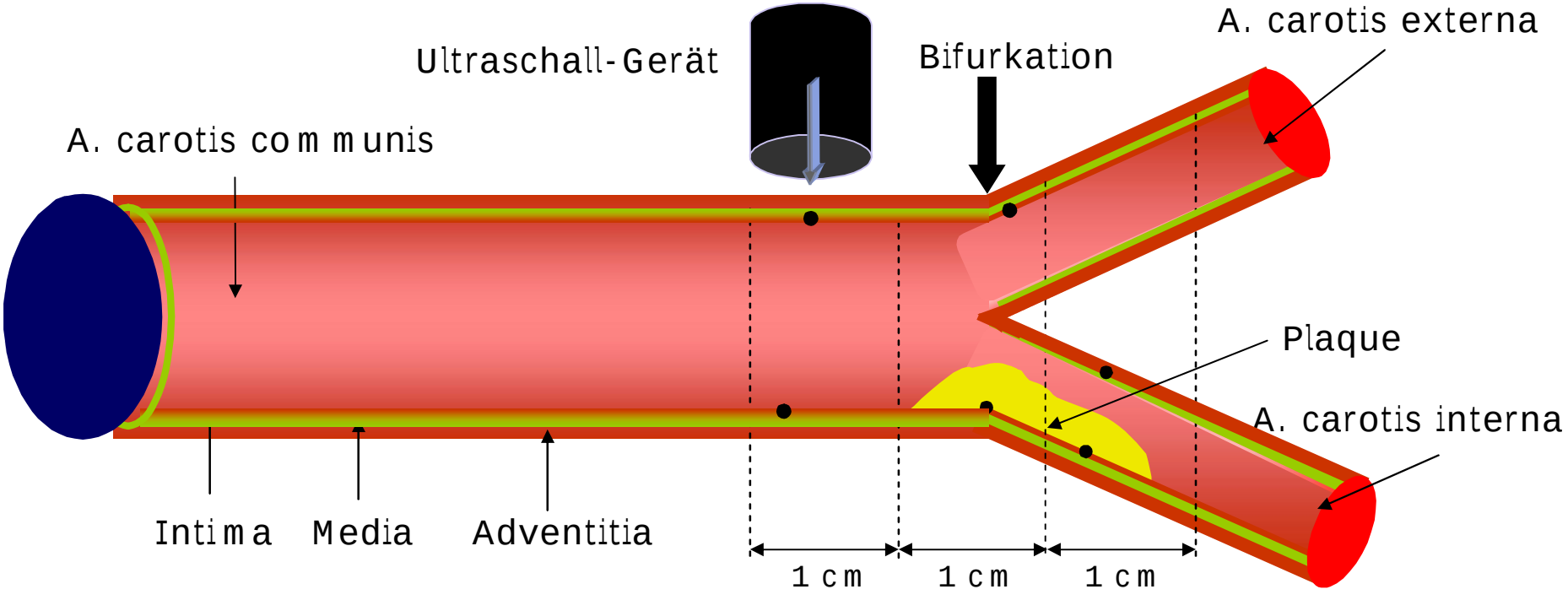
SECURE - Methodik

- Einschlußkriterien
  - ≥ 55 Jahre plus Gefäßerkrankung oder Diabetes plus mindestens ein weiterer Risikofaktor für Herzkreislauferkrankungen
- IMT-Messung
  - Zeitpunkte
    - zu Beginn
    - nach 1,5 - 2,2 Jahren und
    - bei Studienende (nach 4 - 5 Jahren)
  - Definition von 12 je 1 cm langen Carotis-Abschnitten
  - Bestimmung der maximalen IMT in jedem Abschnitt und des Mittelwerts der maximalen IMT aller 12 Abschnitte

Diagnostik der Carotis-Atherosklerose durch 2D-Ultraschallmessung

Messung der max. Intima/Media-Dicke, IMT (12 Segmente):

(IMT = Index für die durchschnittl. maximale Dicke der Arterienwand)



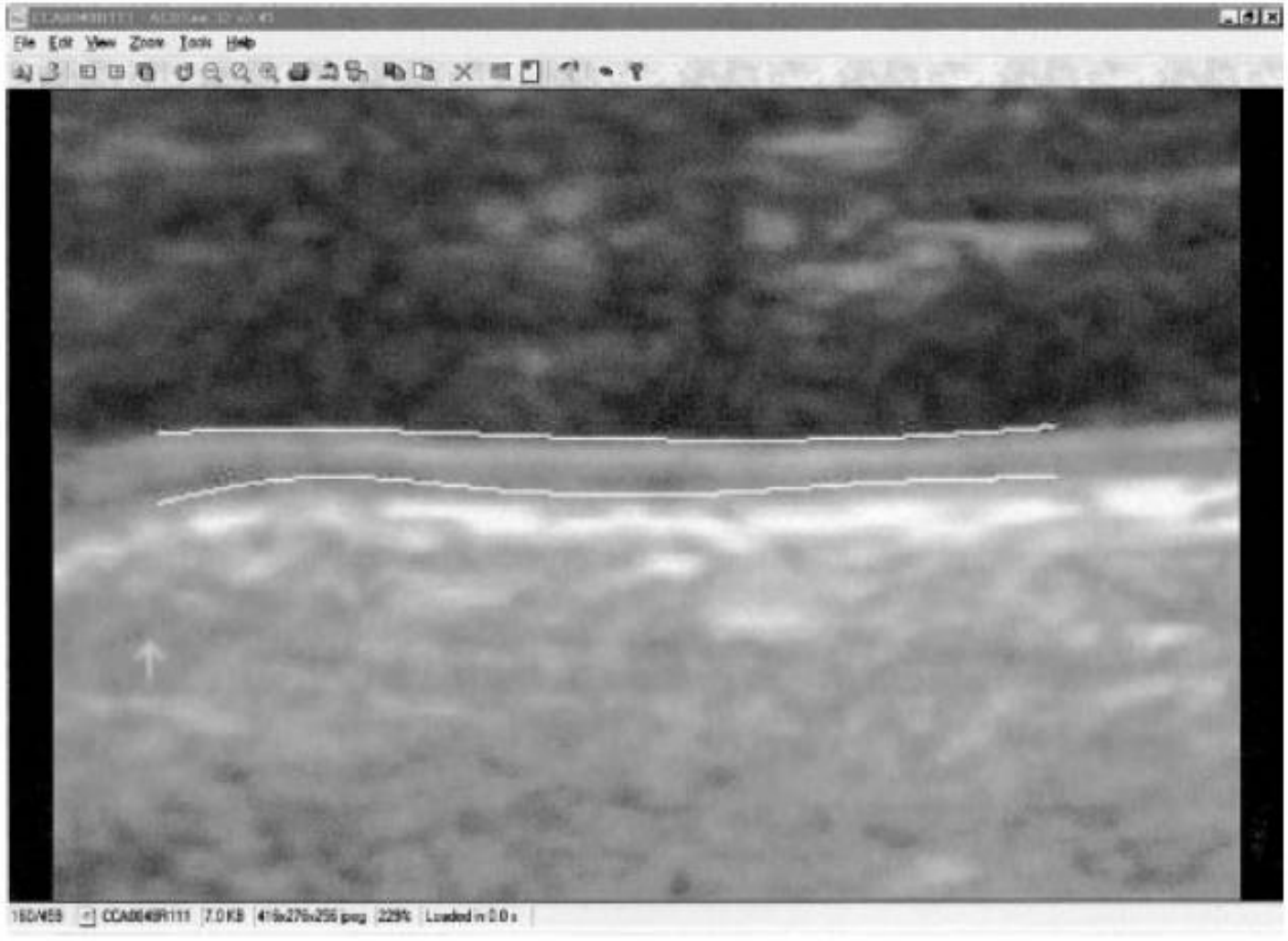
IMT ≥ 1 mm = systemische Atherosklerose

nach Lonn E.M. et al. Am J Cardiol 2001; 103: 919-25

Diagnostik der Carotis-Atherosklerose durch 2D-Ultraschallmessung

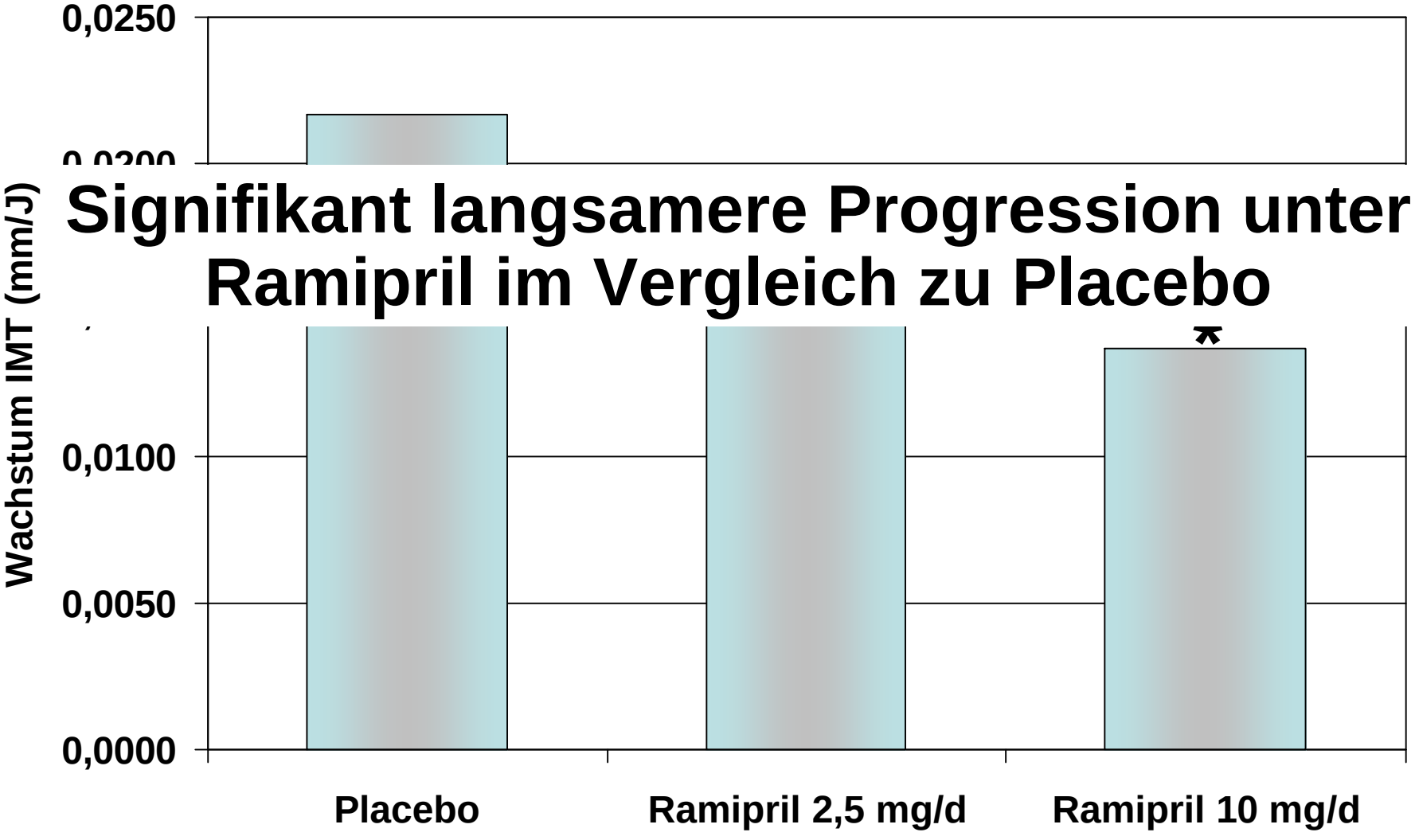
Gesund

Diagnostik der Carotis-Atherosklerose durch 2D-Ultraschallmessung



nach de Groot E. et al. Circulation 2004; 109: 33-8

SECURE - Ergebnisse



Signifikant langsamere Progression unter Ramipril im Vergleich zu Placebo

* P=0,028 vs. Placebo

SECURE – ergänzende Ergebnisse

- Ausgangswerte: keine Unterschiede
- Begleitmedikation: vergleichbar
  - Lipidsenkung: 34%
  - Betablocker: 43%
  - Diuretika: 9%
  - Kalziumantagonisten: 43%
- Blutdruckwerte
  - Ausgangswerte gleich (132/76 mm Hg)
  - Senkung im Studienverlauf in den beiden Ramipril-Gruppen vs. Placebo
    - Systolisch: 131 vs. 134 mm Hg
    - Diastolisch: 72,6 vs. 73,4 mm Hg

EUTOPIA

- **EU**ropean **T**rial on **O**lmesartan and **P**ravastatin in **I**nflammation and **A**therosclerosis
- Prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen Phase III b Studie
- in 26 Studienzentren in Deutschland, Polen und Tschechien

Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

EUTOPIA - Einschlußkriterien

- Essentielle Hypertonie und Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin zwischen 150 und 250 mg/dl), und/oder Typ 2 Diabetes mellitus (HbA1C zwischen 8 und 12%), und/oder atherosklerotische Erkrankung (manifeste KHK, cerebrovaskuläre Erkrankung oder pAVK)
- Bestehende Mikroinflammation: hoch-sensitives CRP (hsCRP) > 3 mg/l, und/oder erhöhtes Interleukin-6 (IL-6) und/oder interzellulärer Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1)
- Diastolischer Blutdruck zwischen 95 und 110 mmHg

Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

EUTOPIA - Studiendesign

- Olmesartan (20 mg/d) oder Plazebo-Therapie für 6 Wochen; zusätzlich Pravastatin in beiden Therapiearmen für weitere 6 Wochen
- Zusätzliche Therapie von HCT in beiden Therapiearmen, um eine ausreichende Blutdruckeinstellung zu erzielen
- Messung von hsCRP, hoch-sensitiven Tumornekrosefaktor-α (hsTNF-α), IL-6, monocyte chemotactic factor 1 (MCP-1), ICAM-1 und Serumlipiden nach 6 und 12 Wochen Therapie

Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

EUTOPIA - Ausgangswerte

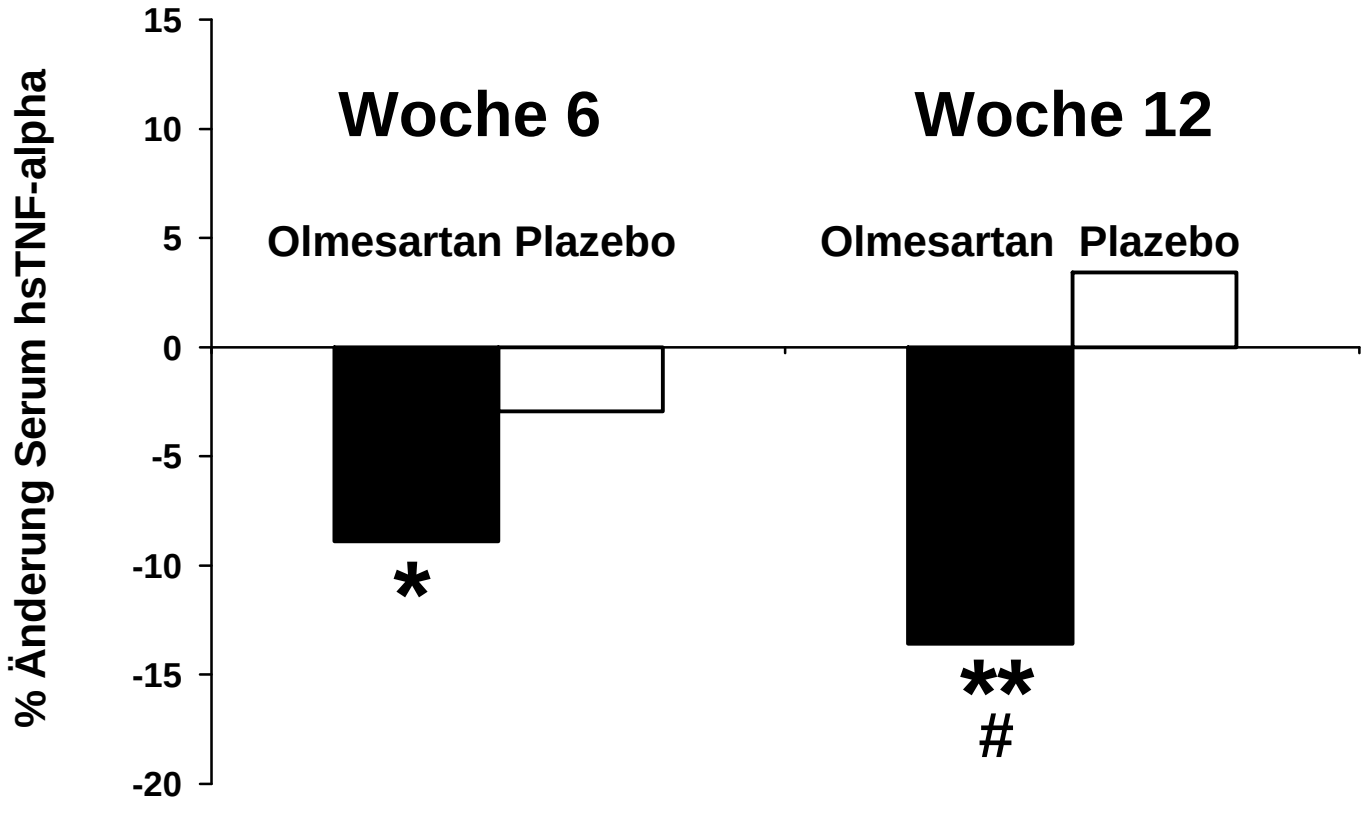
	Olmesartan	Plazebo
Geschlecht (M/F)	47 / 53	52 / 47
Alter (Jahre)	58,0 ± 9,8	58,0 ± 8,6
Body mass index (kg/m²)	30,0 ± 4,7	29,5 ± 4,8
Systolischer Blutdruck (mmHg)	158 ± 9	159 ± 9
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	100 ± 3	100 ± 3
hsCRP (mg/L)	4,69 ± 4,07	4,51 ± 3,95
Atherosklerotische Erkrankung (%)	66	71
Hypercholesterinämie (%)	57	53
Typ 2 Diabetes mellitus (%)	4	12 *
Auffälliges EKG (%)	25	31

*p<0,05

Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

EUTOPIA - Ergebnisse

Hoch-sensitives TNF-alpha

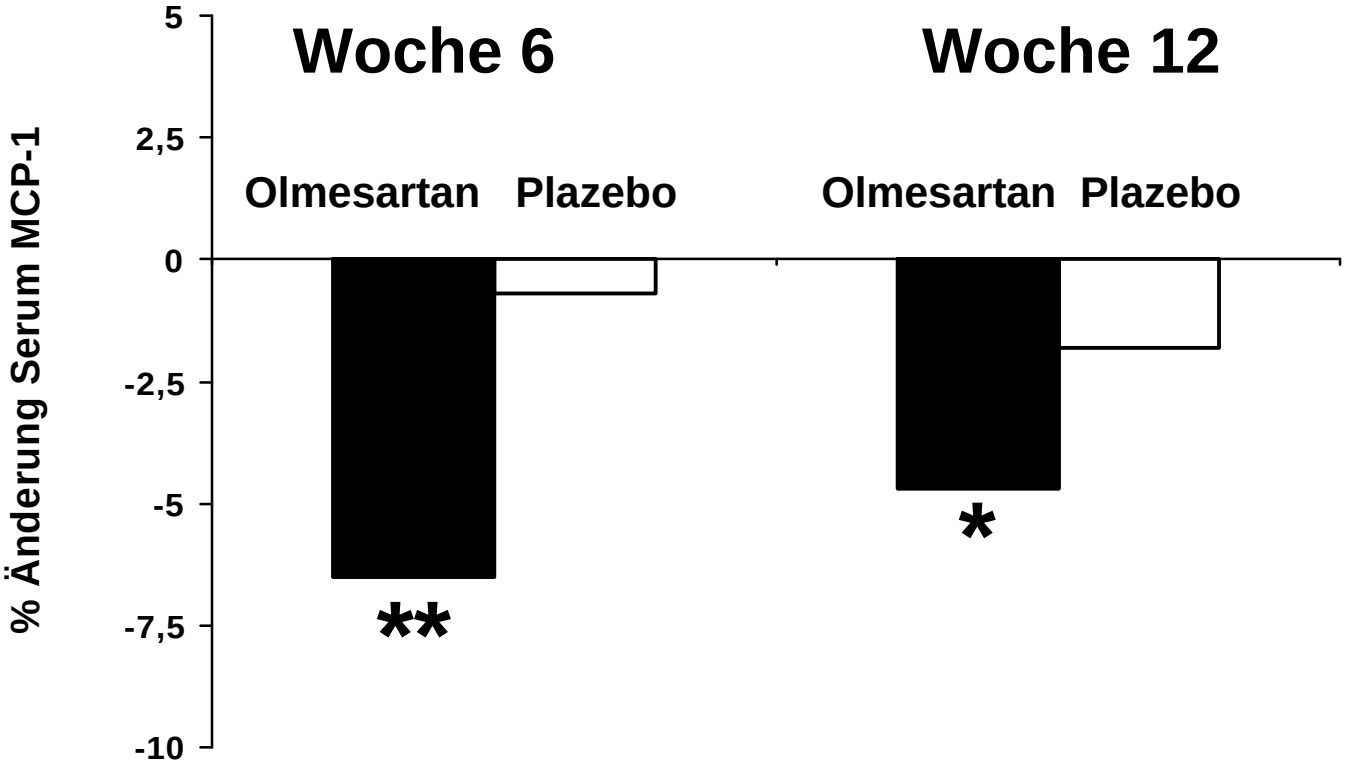


* p<0,05
**p<0,02
vs. baseline
\# p<0,05
vs. Placebo

Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

EUTOPIA - Ergebnisse

Monocyte chemotactic factor-1

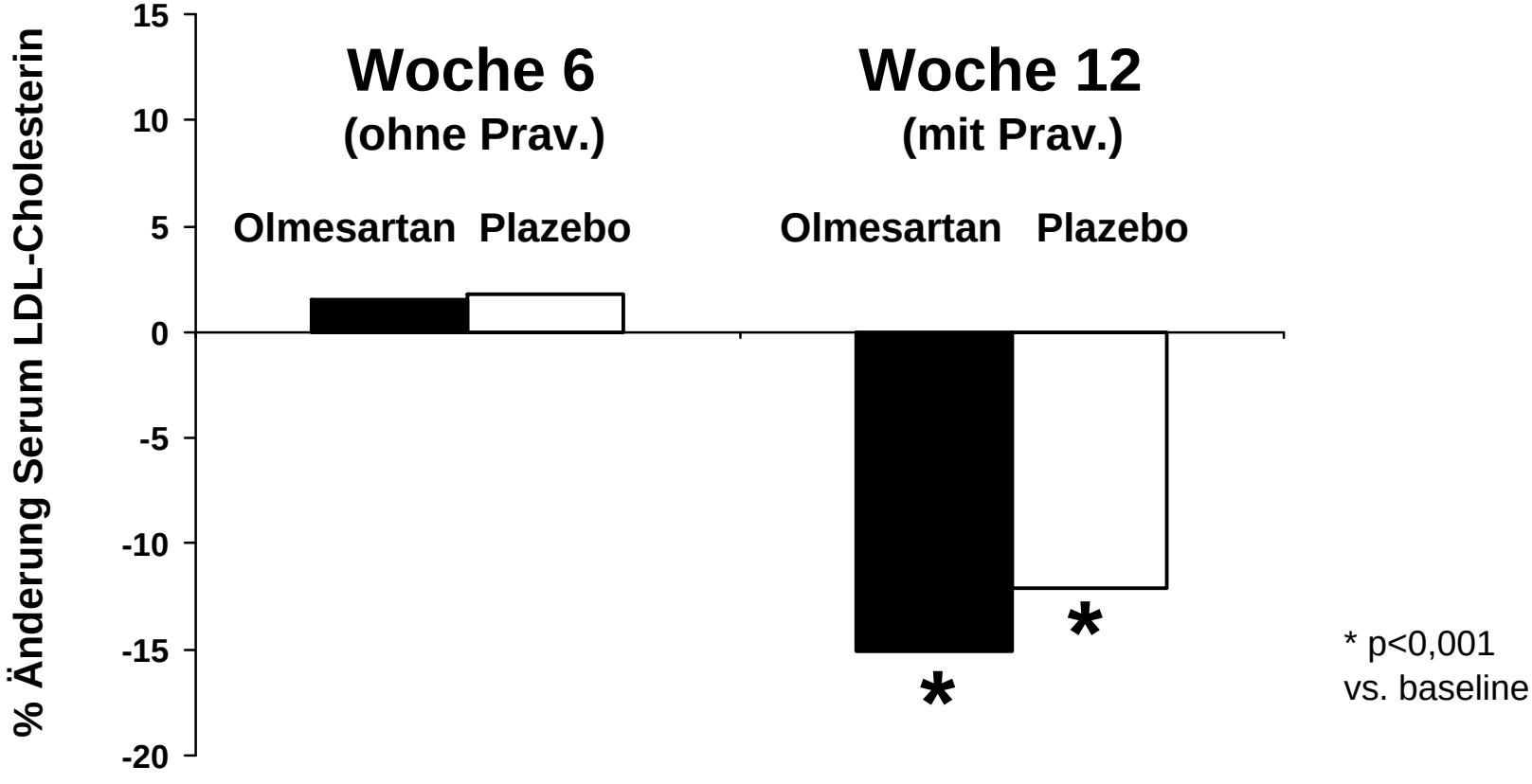


* p<0,05
**p<0,01
vs. baseline

Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

EUTOPIA - Ergebnisse

Serum LDL-Cholesterin



Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

EUTOPIA - Zusammenfassung

- Angiotensin II Rezeptorblockade mit Olmesartan senkte bereits nach 6-wöchiger Therapie signifikant die vaskuläre Mikroinflammation bei Patienten mit essentieller Hypertonie
- Die anti-inflammatorische Wirkung von Angiotensin II Rezeptor Antagonisten könnte einen günstigen kardio-vaskulären Effekt zusätzlich zur blutdrucksenkenden Wirkung haben

Fliser D et al Circulation. 2004;110:1103-1107

MORE (*M*ulticentre *O*lmesartan Atherosclerosis *R*egression *E*valuation): Hintergrund

- Carotis Intima media Dicke (IMT) ist in ein starker und unabhängiger CV-Risikofaktor
- Angiotensin II ist ein wichtiger Wachstumsfaktor und korreliert mit der Mortalität
- selektive AT1-Rezeptor Blockade (Olmesartan) könnte effektiver als Atenolol die Carotis intima media Dicke (IMT) oder das Plaquevolumen über eine Blutdrucksenkung hinaus vermindern.

MORE-Studie: Ziele

- Vergleich der antihypertensiven Wirksamkeit des AT1- Rezeptor Antagonisten Olmesartan Medoxomil mit dem Betablocker Atenolol im Hinblick auf:
  - eine Veränderung der Carotis Intima Media Dicke
  - das Volumen der atherosklerotischen Plaque (quantitative 2- und 3-dimensionale B-mode Ultraschall Sonographie)
- der A. carotis communis bei hypertensiven Patienten mit erhöhten kardiovaskulären Risiko über 24 Monate

MORE-Studie: Design

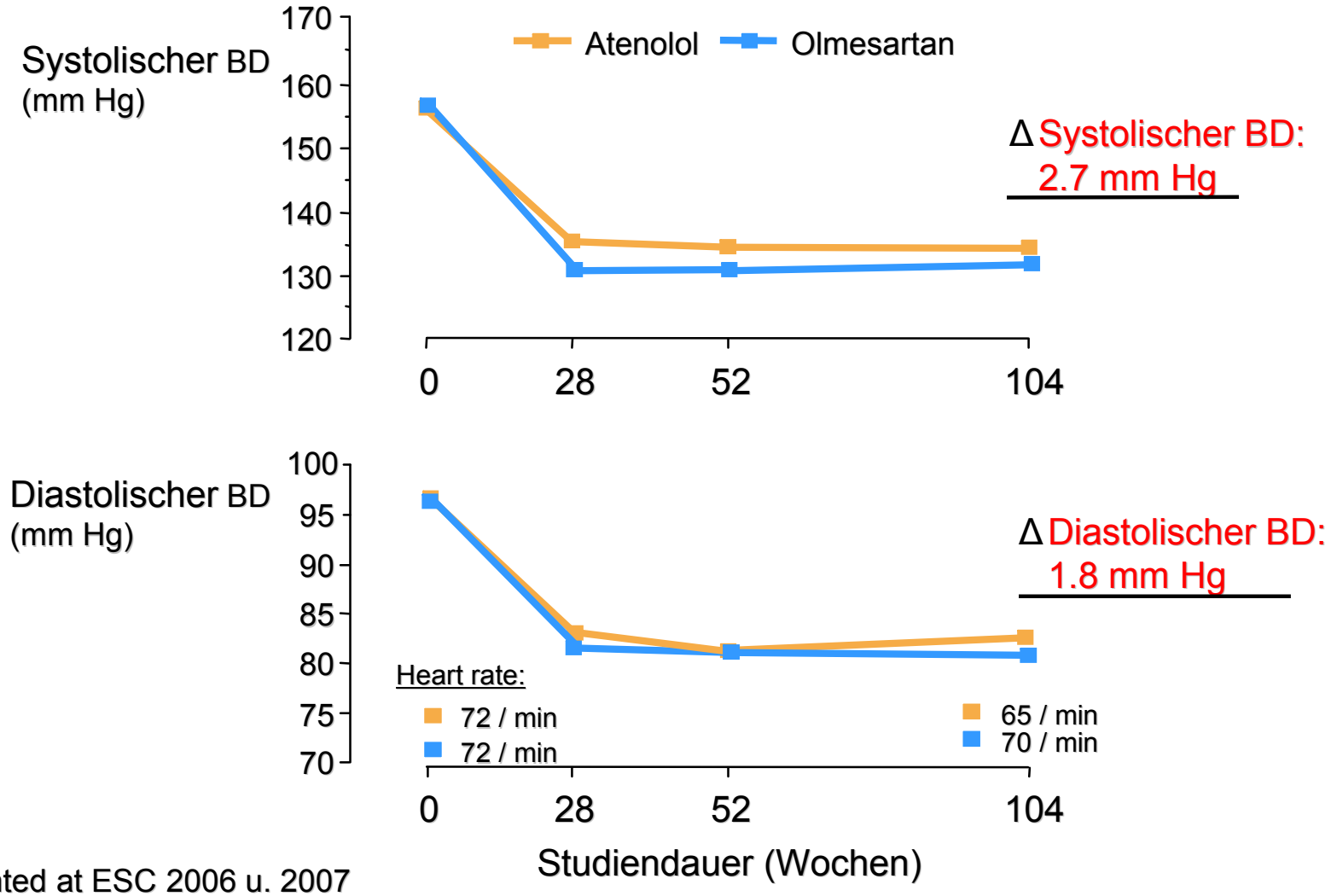
- Multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie
- Therapie:
  - Olmesartan (20 bis 40 mg / Tag) vs.
  - Atenolol (50 bis 100 mg / Tag)
  - zusätzlich HCT (12.5 bis 25 mg), wenn zur Erreichung der Blutdruckziele notwendig
  - Blutdruckziel: DBD < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg
- Dauer: 24 Monate
- Population: 165 hypertensive Patienten
- Zentren: 31 klinische Zentren in 5 Ländern
  14 Sonographie Zentren,
  1 zentrale Auswertung

MORE-Studie: Endpunkte

- Primärer Endpunkt
  - Veränderungen der Intima Media Dicke (IMT) auf der führenden Seite (d.h. die Seite mit der am weitesten fortgeschrittenen IMT) im Carotis Hauptstamm nach 52 Wochen Behandlung

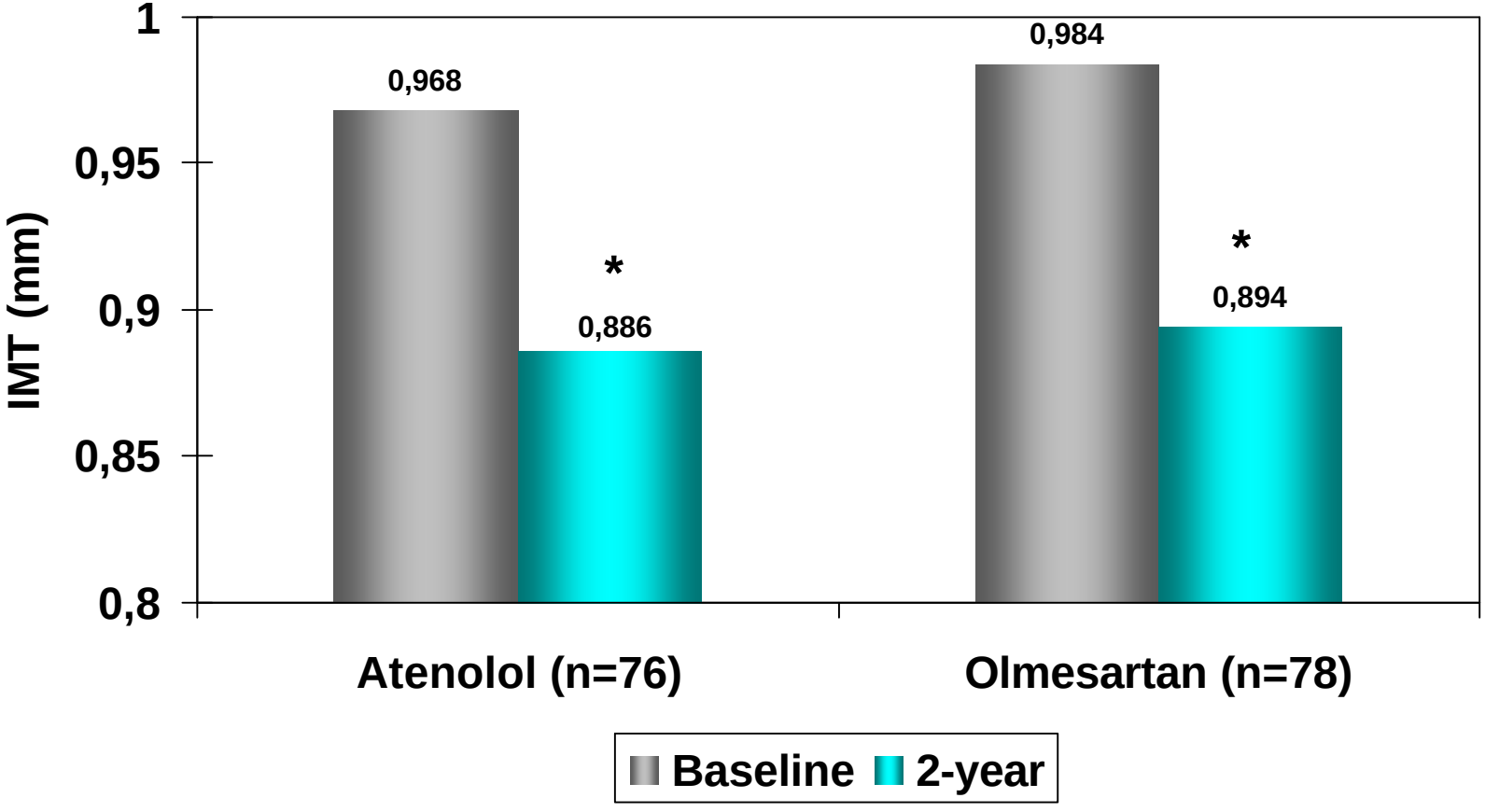
- Sekundärer Endpunkt
  - Veränderungen im Volumen der atherosklerotischen Plaque (ohne Schatten durch Mineralisierung) in der 3D Ultraschallmessung im Hauptstamm der Carotis oder in der Bifurkation (Plaque Volumen > 4 und < 500 µl)

MORE-Studie: Ergebnisse



Presented at ESC 2006 u. 2007

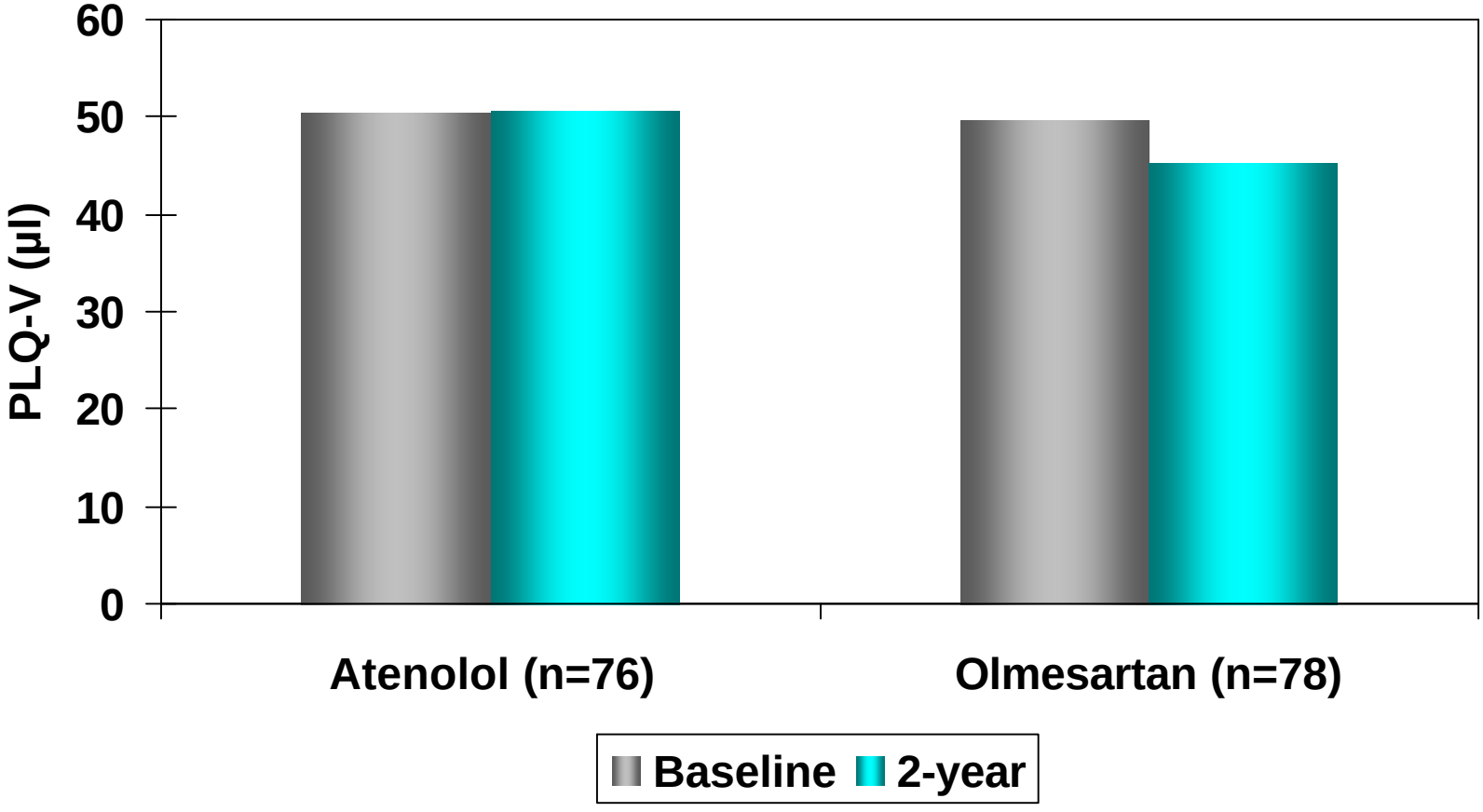
MORE-Studie: Veränderungen IMT nach 2-jähriger Behandlung mit Olmesartan oder Atenolol



•p < 0.0001

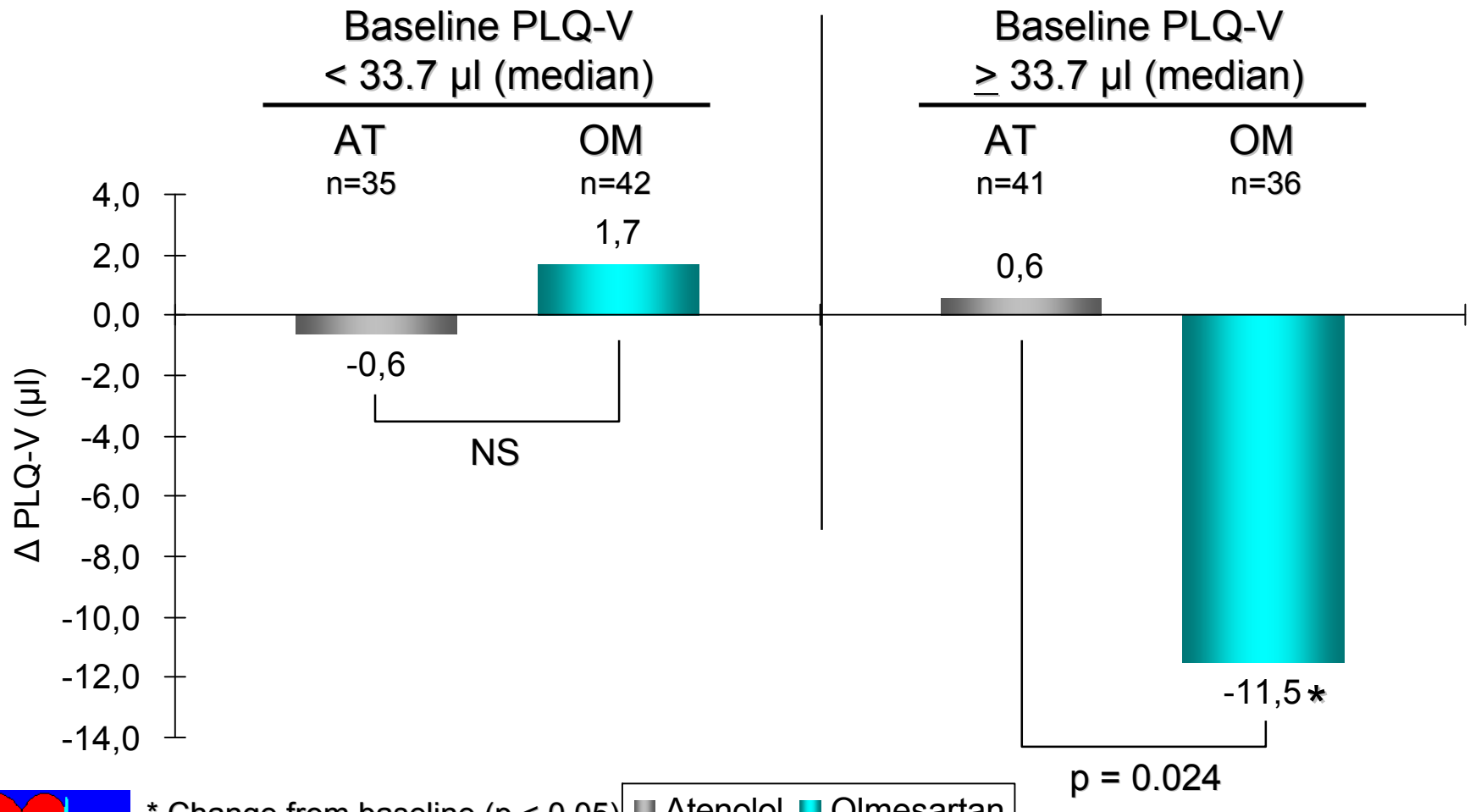
Presented at ESC 2006 u. 2007

MORE-Studie: Veränderungen Plaquevolumen nach 2-jähriger Behandlung mit Olmesartan oder Atenolol



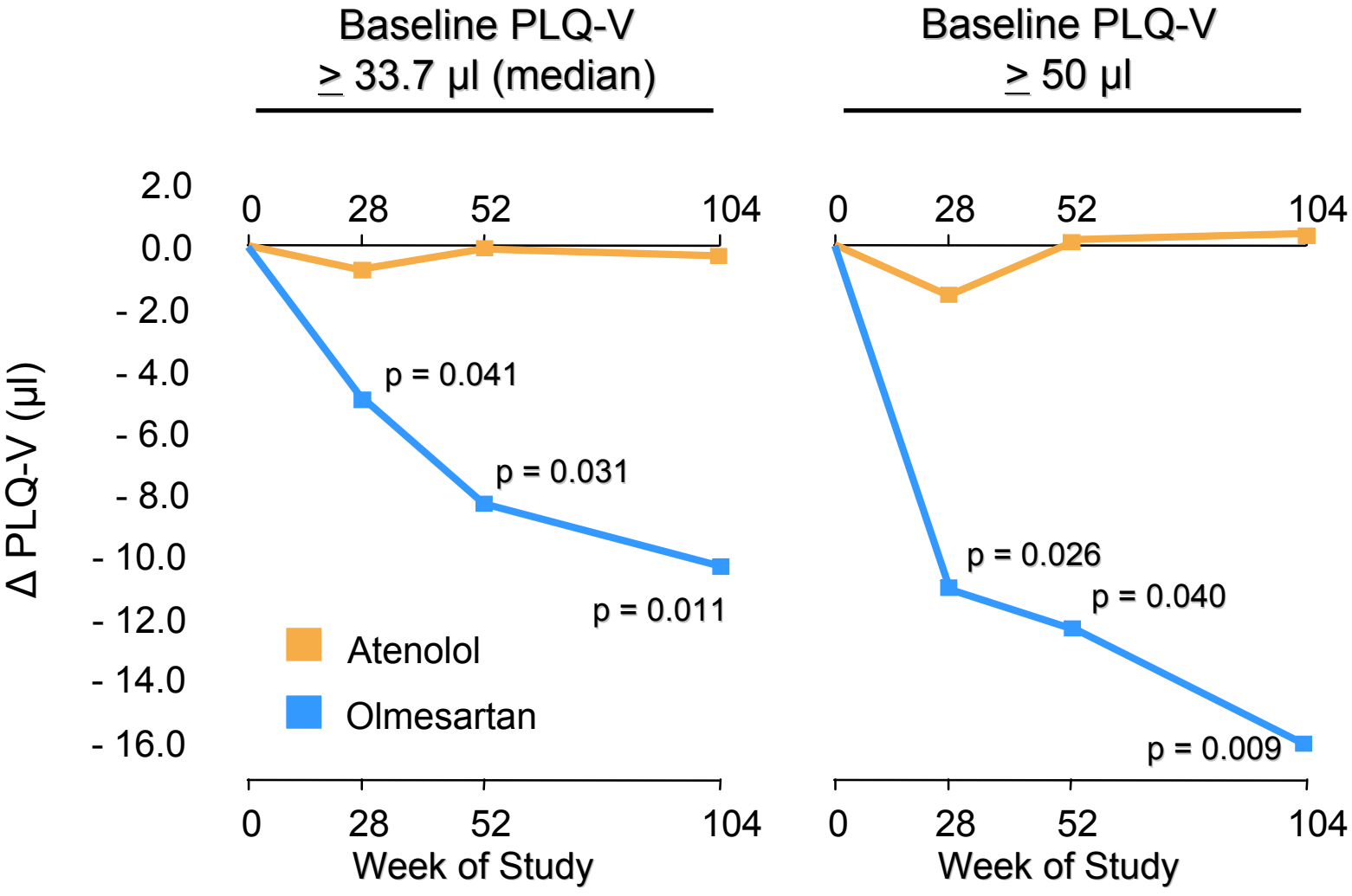
Presented at ESC 2006 u. 2007

MORE: Veränderungen Plaquevolumen nach 2jähriger Behandlung mit Olmesartan oder Atenolol; Subgruppen-auswertung Ausgangsplaquevolumen



* Change from baseline ($p < 0.05$)
Presented at ESC 2006 u. 2007

MORE: Veränderungen Plaquevolumen nach 2jähriger Behandlung mit Olmesartan oder Atenolol im Zeitverlauf



Presented at ESC 2006 u. 2007

MORE-Studie: Schlussfolgerungen

- Vergleichbare RR-Senkung und Reduktion der IMT unter Atenolol und Olmesartan

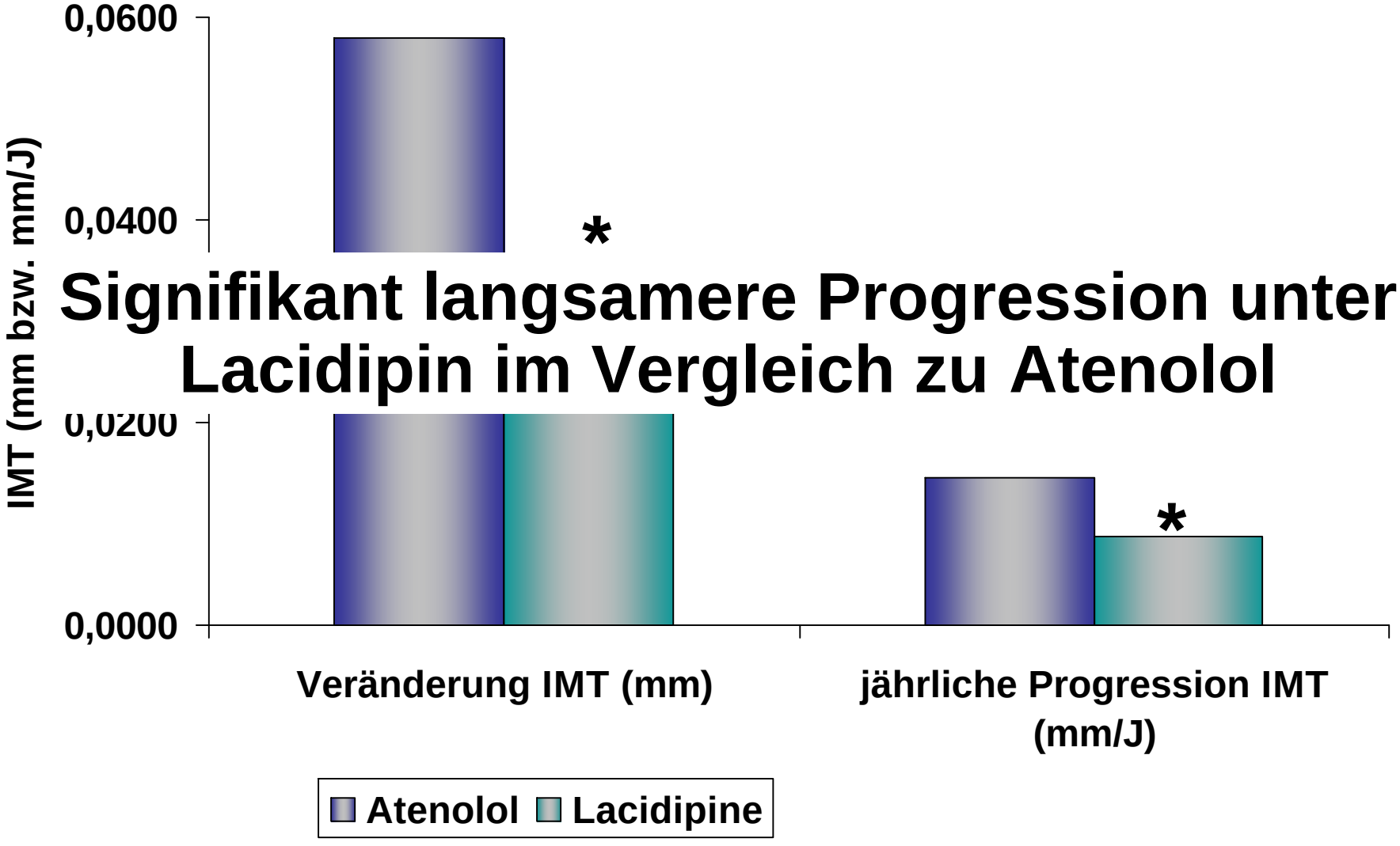
- Keine signifikante Reduktion des Plaquevolumens (aller Plaques)

- Signifikante Reduktion des Volumens mittlerer und großer Plaques nur unter Olmesartan (antiathero-sklerotischer Effekt unabhängig von antihyper-tensiver Wirkung)

ELSA - Methodik

- Einschlußkriterien
  - Hypertonie (150-210/ 95-115 mm Hg)
  - 45-75 Jahre
- IMT Messung
  - Zeitpunkte
    - zu Beginn
    - während Studiendauer: jährlich
  - Messung an 4 definierten Carotis-Abschnitten
  - Bestimmung der maximalen IMT in jedem Abschnitt und des Mittelwerts der maximalen IMT aller 4 Abschnitte

ELSA - Ergebnisse



Signifikant langsamere Progression unter Lacidipin im Vergleich zu Atenolol

* P<0,01 Lacidipin vs. Atenolol

ELSA – ergänzende Ergebnisse

- Ausgangswerte: keine Unterschiede
- Begleitmedikation
  - Nicht-randomisierte kardiovaskuläre Therapien sehr selten (zusätzliche Antihypertensiva 1,0 bzw. 1,1%, lipidsenkende Therapie 6,3 bzw. 5,6 %)
- Blutdruckwerte
  - Ausgangswerte gleich (163-164/101 mm Hg)
  - Manschettenblutdruck: Senkung in beiden Gruppen vergleichbar (-22/-16 mm Hg)
  - 24h-Blutdruck: deutlichere Senkung unter Atenolol (-10,3/ -8,7 mm Hg) vs. Lacidipin (-6,8/ -4,9 mm Hg)

Meilensteine der Atherosklerose-Studien
Regression
(Olmesartan; 2007) MORE
Regression
(Rosuvastatin; 2006. In Deutschland nicht zugelassen)
STOP
Stopp der Progression
(Atorvastatin; 2003)
30
Verlangsamung der Progression
(Ramipril; 2001 und Lacidipin; 2002)

REVERSAL

Studie

- Reversal of atherosclerosis with agressive lipid lowering
- Nissen et al.: Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004; 291: 1071-1080

Methodik

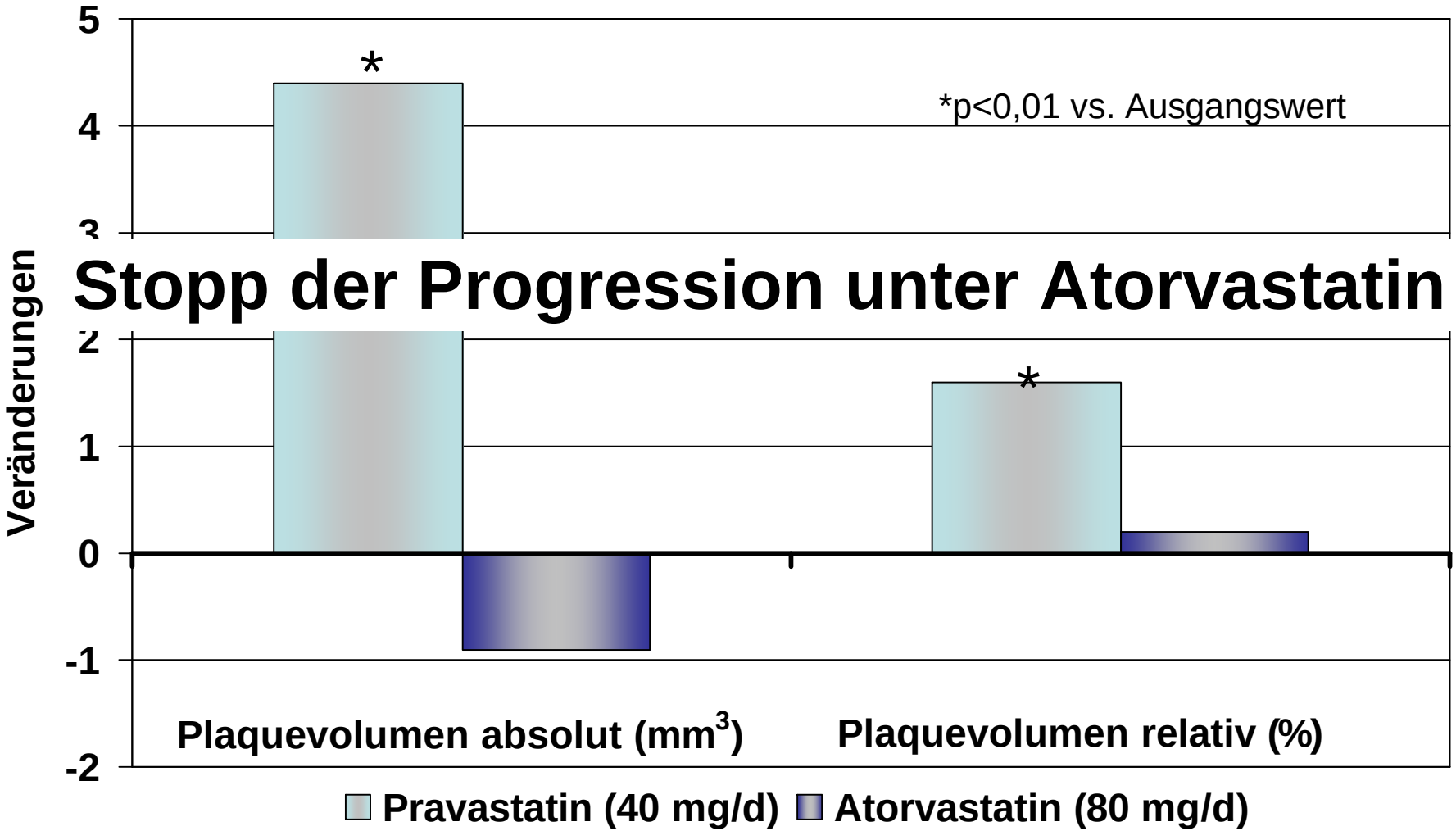
- 502 Patienten
- Therapie: moderate (40 mg/d Pravastatin) bzw. intensive (80 mg/d Atorvastatin) Lipidsenkung
- Behandlungsdauer: 18 Monate
- IVUS (intravaskulärer Ultraschall)

REVERSAL - Methodik

- Einschlußkriterien
  - Patienten, bei denen eine Koronarangiographie indiziert ist
  - Mindestens eine Verengung, Lumeneinengung von 20-50%
  - 30-75 Jahre
- IVUS* Messung
  - Zeitpunkte
    - zu Beginn
    - nach 18 Monaten
  - Atherom-Volumen
  - Mindest-Segmentlänge: 30 mm

* IVUS – intravaskulärer Ultraschall

REVERSAL - Ergebnisse



Stopp der Progression unter Atorvastatin

REVERSAL – ergänzende Ergebnisse

- Ausgangswerte: keine Unterschiede
- Veränderung Laborwerte
  - Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Apolipoprotein B, CRP signifikant niedriger in der Atorvastatingruppe

Meilensteine der Atherosklerose-Studien
Regression
(Olmesartan; 2007) MORE
Regression
(Rosuvastatin; 2006. In Deutschland nicht zugelassen)
STOP
Stopp der Progression
(Atorvastatin; 2003)
30
Verlangsamung der Progression
(Ramipril; 2001 und Lacidipin; 2002)

ASTEROID

Studie

- A study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden
- Nissen et al.: Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis The ASTEROID Trial. JAMA 2006; 295: 1556-1565.

Methodik

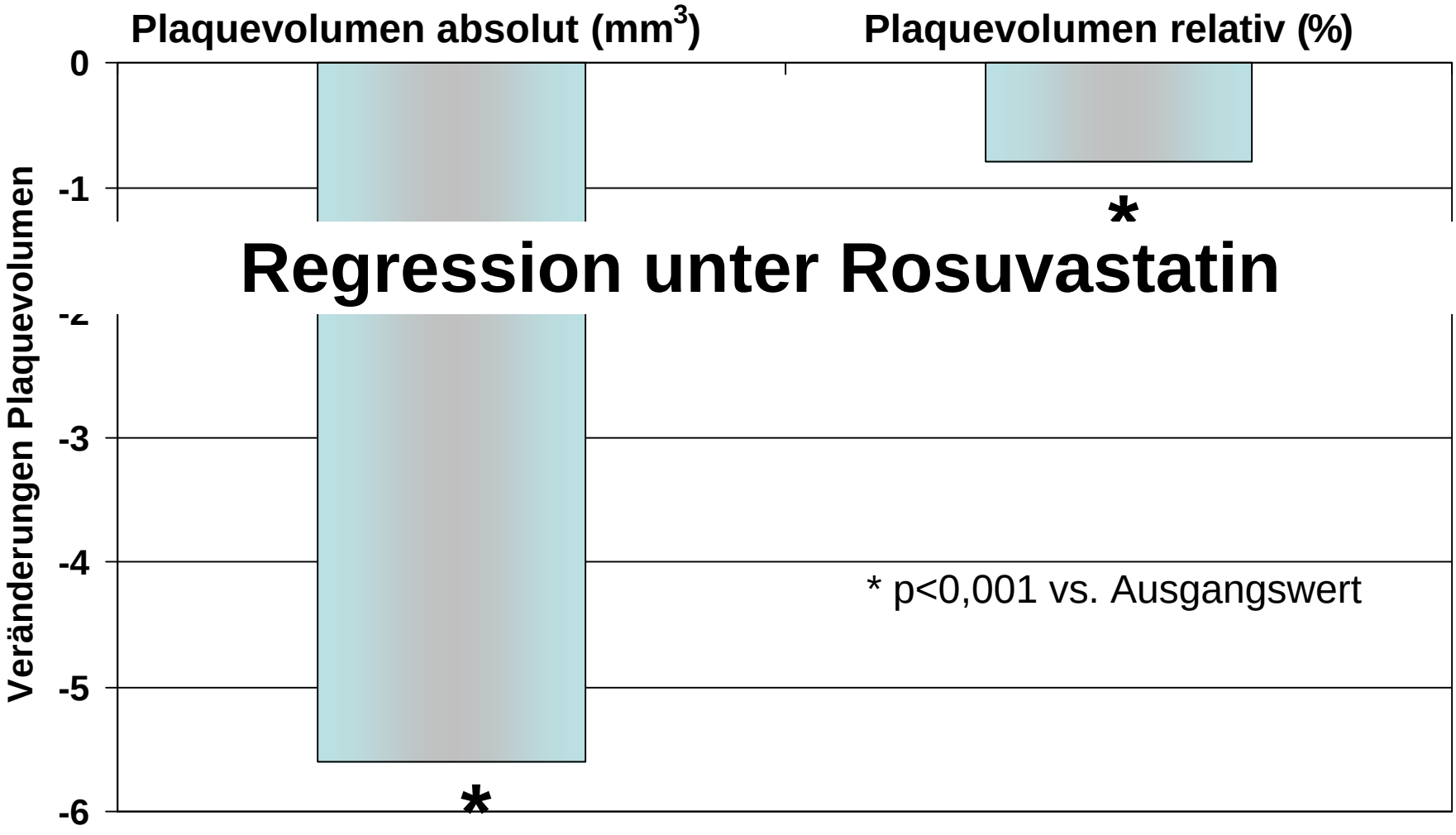
- 349 Patienten
- 40 mg/d Rosuvastatin
- Behandlungsdauer: 2 Jahre
- IVUS (intravaskulärer Ultraschall)

ASTEROID - Methodik

- Einschlußkriterien
  - Patienten, bei denen eine Koronarangiographie indiziert ist
  - Mindestens eine Verengung, Lumeneinengung von 20-50%
  - ≥ 18 Jahre
- IVUS* Messung
- Zeitpunkte
    - zu Beginn
    - nach 24 Monaten
  - Atherom-Volumen
  - Mindest-Segmentlänge: 40 mm

* IVUS – intravaskulärer Ultraschall

ASTEROID - Ergebnisse



ASTEROID – ergänzende Ergebnisse

- Ausgangswerte: keine Unterschiede
- Veränderung Laborwerte
  - LDL-Cholesterin: 60,8 mg/dl (-53,2%)

Meilensteine der Atherosklerose-Studien
Regression
(Olmesartan; 2007) MORE
Regression
(Rosuvastatin; 2006. In Deutschland nicht zugelassen)
STOP
Stopp der Progression
(Atorvastatin; 2003)
30
Verlangsamung der Progression
(Ramipril; 2001 und Lacidipin; 2002)

Regression der Atherosklerose

3 aktuelle Studien:

- **Atherosklerose-Modell bei Affen (Aorta):**
  Reduktion der Intima-Hyperplasie (3-D-intravaskulärer US)
  Senkung der MCP-1-Spiegel im Serum
  (Monozyten Chemotaktisches Protein-1)

- **VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan Medoxomil Study)** (WCC/ESC 2006, Barcelona):
  Methode: 97 Hypertoniker
  20 – 40 mg Olmesartan vs. 50 – 100 mg Atenolol
  (ggf. plus weitere Antihypertensiva)

Regression der Atherosklerose

Subkutane Glutealbiopsie: mittlere Wand-zu-Volumen-Verhältnis
Dauer: 1 Jahr
Ergebnisse: Signifikante Senkung von 14,9 % auf 11,1 %. Normwert der gesunden Kontrollgruppe: 11 %.

- **MORE (Multicentre Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation):**
  Erste Ergebnisse: WCC/ESC 2006, Barcelona

MORE Studie - Design

- Multizentrische, doppel-blinde, randomisierte Studie
- Therapie:
  - Olmesartan* (20 bis 40 mg / Tag) vs.
  - Atenolol* (50 bis 100 mg / Tag)

    * zusätzlich HCT (12.5 bis 25 mg), wenn zur Erreichung der Blutdruckziele notwendig (Blutdruckziel: DBD < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg)
- Dauer: 24 Monate
- Population: 165 hypertensive Patienten
- Zentren: 31 klinische Zentren in 5 Ländern
  14 Sonographie Zentren,
  1 zentrale Auswertung

MORE Studie - Endpunkte

- Primärer Endpunkt
  - **Veränderungen der Intima Media Dicke** (IMT) auf der führenden Seite (d.h. die Seite mit der am weitesten fortgeschrittenen IMT) im Hauptstamm der Carotis nach 52 Wochen Behandlung

- Sekundärer Endpunkt
  - **Veränderungen im Volumen der atherosklerotischen Plaque** (ohne Schatten durch Mineralisierung) in der 3D Ultraschallmessung im Hauptstamm der Carotis oder in der Bifurkation (Plaque Volumen > 4 und < 500 µl)

MORE Studie - Methodik

Ultraschall:

- 3-D Messung der IMT (distales Gefäß)und
- Bestimmung des Volumens der Plaque in der distalen Carotis communis oder am Karotisknoten

zu Beginn, nach 6, 12 und 24 Monaten

MORE Studie - Methodik

Gesund

Endotheliale Progenitorzellen (Vorläuferzellen, EPC)

- Prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen Studie
- Medizinische Hochschule Hannover

Bahlmann F. et al. Hypertension 2005; 45: 526-529.

EPCs - Einschlußkriterien

- Typ 2 Diabetes
- Blutdruck: normal bis mäßig erhöht (dBD < 105 mm Hg)

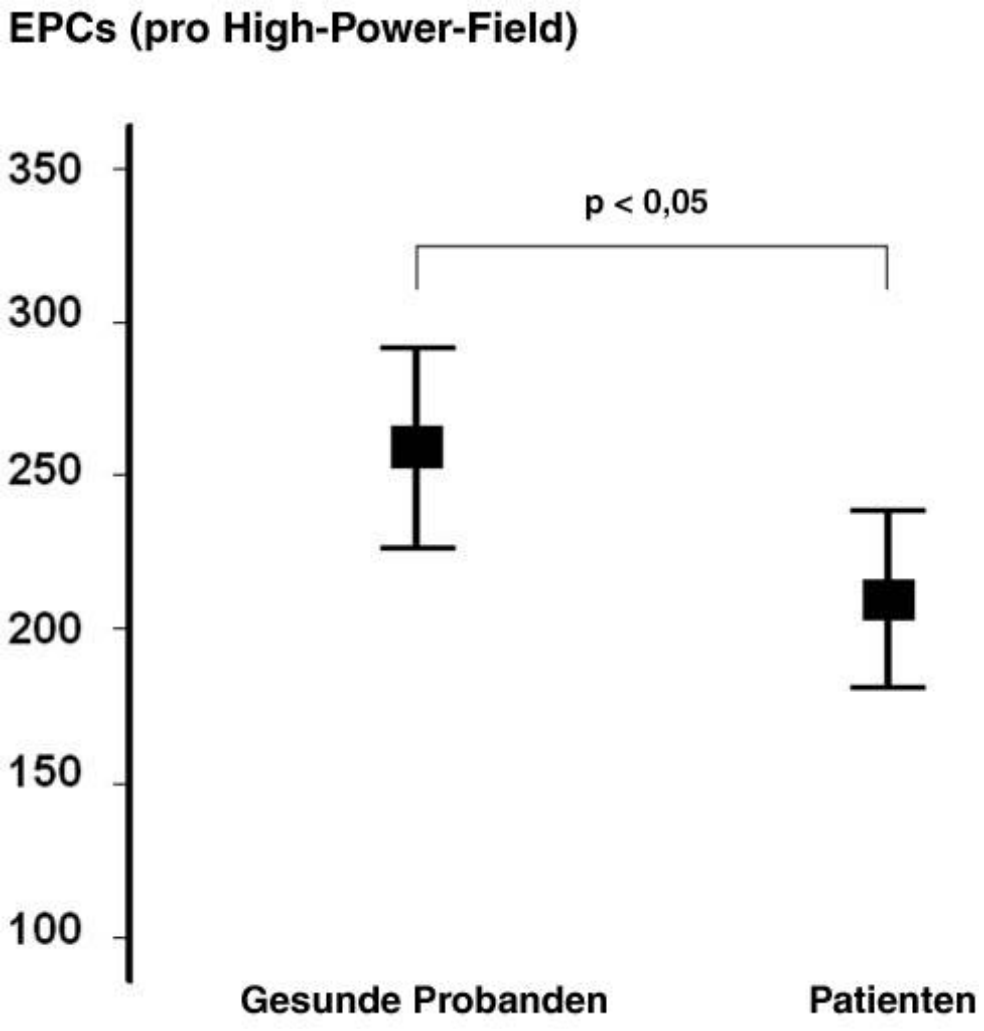
Bahlmann F. et al. Hypertension 2005; 45: 526-529

EPCs - Studiendesign

- Olmesartan (40 mg/d) oder Plazebo-Therapie für 12 Wochen
- Zusätzliche Therapie von HCT und Atenolol in beiden Therapiearmen, um eine ausreichende Blutdruckeinstellung zu erzielen
- Bestimmung der endothelialen Progenitorzellen

Bahlmann F. et al. Hypertension 2005; 45: 526-529.

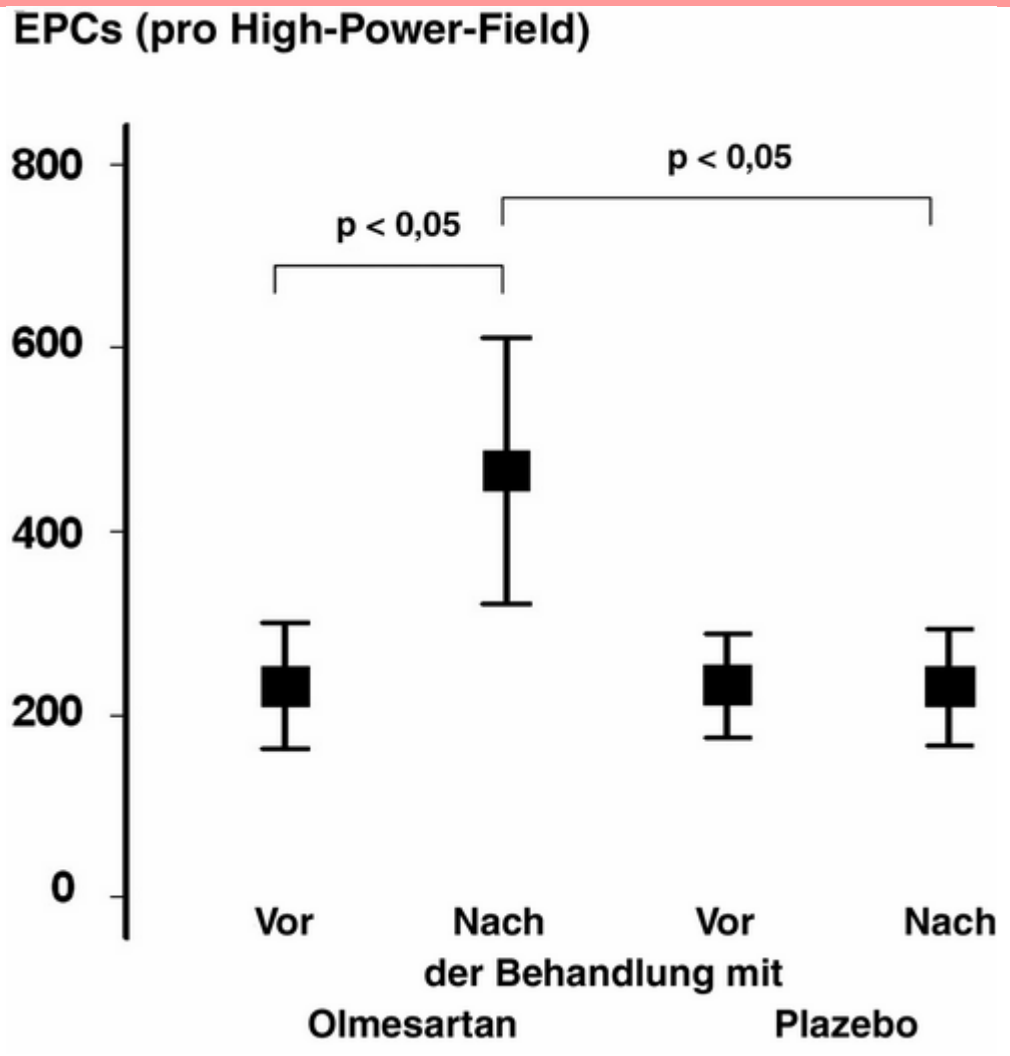
EPCs - Ergebnisse



Bahlmann F. et al. Hypertension 2005; 45: 526-529

Absolute Zahl der endothelialen Progenitorzellen (EPCs) bei 38 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und 38 gesunden Probanden entsprechenden Alters und Geschlechts.

EPCs - Ergebnisse



Bahlmann F. et al. Hypertension 2005; 45: 526-529

Wirkung von Olmesartan (n = 9) und Plazebo (n = 9) auf die endothelialen Progenitorzellen (EPCs) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

EPCs - Zusammenfassung

- Angiotensin II Rezeptorblockade mit Olmesartan erhöhte bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus nach 12-wöchiger Therapie die Anzahl der regenerativ wirkenden EPCs signifikant
- Diese Wirkung könnte zu den positiven kardiovaskulären Wirkungen von Olmesartan beitragen.

Bahlmann F. et al. Hypertension 2005; 45: 526-529

Vielen Dank

für Ihre Aufmerksamkeit!