

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Für Sie gelesen:

Angiotensin-Converting Enzyme

Inhibitors Reduce Mortality in

Hypertension

Baminger H

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2012; 16

(4), 35-38

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Für Sie gelesen

Dr. H. Baminger

■ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Mortality in Hypertension: A Meta Analysis of Randomized Clinical Trials of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Involving 158,998 Patients

van Vark LC, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.

Studienziel

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System- (RAAS-) Inhibitoren sind gängige Medikamente bei der Reduktion kardiovaskulärer Morbidität, aber ihr Einfluss auf die allgemeine Mortalität bei Hypertonikern ist ungewiss. Ziel der Studie war daher die Analyse der Wirkung von RAAS-Inhibitoren als Medikamentenklasse, ebenso wie jene von ACE-Hemmern (ACE) und AT1-Rezeptorblockern (ARBs) jeweils für sich, auf die allgemeine Mortalität.

Einleitung

Die WHO beschreibt Bluthochdruck als den größten Risikofaktor für Mortalität. Der Tod von weltweit ca. 7,5 Millionen Menschen (13 % aller Sterbefälle) wird Erkrankungen zugeschrieben, die mit Bluthochdruck in Zusammenhang stehen. Dies betrifft speziell kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) [1].

Bluthochdruck wird oft auch als „lautloser Killer“ bezeichnet, da sein Vorhandensein meist symptomlos ist. Aus diesem Grund ist die Compliance bei der antihypertensiven Medikation eine Herausforderung. Es besteht daher die Notwendigkeit einer potenten Medikation mit positiven Wirkungen hinsichtlich Mortalität.

Die Vorteile der antihypertensiven Behandlung sind hauptsächlich auf den blutdrucksenkenden Effekt *per se* zurückzuführen, unabhängig von der verwendeten Medikamentenklasse, wie etwa Betablocker, Diuretika, Kalziumkanalblocker oder RAAS-Inhibitoren. Die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist eines der Haupttherapieziele bei Hypertonikern, da ein überaktives RAAS in einem starken Zusammenhang mit hohem Blutdruck steht. RAAS-Inhibitoren sind die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse bei der Bluthochdruckbehandlung, die relevantesten Pharmazeutika sind dabei ACE und ARBs.

Eine Reduktion von sowohl kardiovaskulärer Morbidität als auch Mortalität wurde für RAAS-Inhibitoren bei Studien demonstriert, bei welchen nicht der Bluthochdruck *per se* das Untersuchungsziel war, z. B. SOLVD (Enalapril bei Herzschwäche) [2] oder HOPE (Ramipril bei hohem CVD-Risiko) [3]. In diesen Studien zeigte weniger als die Hälfte der Patienten eine prävalente Hypertonie. Die positiven Effekte von

RAAS-Inhibitoren auf die (Gesamt-) Mortalität wurden in diesen Studien für die Indikation Bluthochdruck nicht überzeugend dargestellt. Die vorliegende Meta-Studie wurde durchgeführt, um die Auswirkung von RAAS-Inhibitoren auf die allgemeine und die kardiovaskuläre Mortalität bei Bluthochdruck zu evaluieren. Es wurden sowohl RAAS-Hemmer als Medikamentenklasse als auch ACE und ARB für sich untersucht.

Methoden und Ergebnisse

Eine gepoolte Analyse von 20 kardiovaskulären Morbiditäts-Mortalitäts-Studien wurde durchgeführt. In jeder Studie wurde bei zumindest $\frac{2}{3}$ der Teilnehmer eine Hypertonie entsprechend der studienspezifischen Definition diagnostiziert. Diese Hypertoniepatienten wurden randomisiert und der Behandlung mit RAAS-Inhibitoren oder dem Kontrollarm zugeteilt. Die Kohorte umfasste 158.998 Patienten (RAAS: 71.401; Kontrollarm: 87.597). Die Inzidenz für die Gesamtsterblichkeit lag bei 20,9 (RAAS) bzw. 23,3 (Kontrolle) pro 1000 Patientenjahre. Die Behandlung mit RAAS-Inhibitoren war mit einer 5%igen Reduktion bei der Gesamtsterblichkeit (HR: 0,95; $p = 0,032$) und einer 7%igen Reduktion bei der kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,93; $p = 0,018$) verbunden. Die beobachteten Behandlungseffekte resultierten ausschließlich aus der Gabe von ACE-Hemmern, welche sich durch eine 10%ige Reduktion bei der Gesamtmortalität auszeichneten (HR: 0,90; $p = 0,004$), während sich bei der ARB-Behandlung keine Reduktion der Gesamtmortalität zeigte (HR: 0,99; $p = 0,683$). Der Unterschied im Behandlungseffekt zwischen ACE und ARBs hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit war signifikant ($p = 0,036$).

Konklusion

Die große Fallzahl (158.998 Patienten) sowie die hohe Anzahl an Patientenjahren (677.005) und Endpunkten (15.061 Todesfälle) unterstreichen die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse. Die Resultate sind relevant für die klinische Praxis, da sie auf Daten von gut designierten randomisierten Studien basieren, welche eine breite Population von Patienten mit hohem Blutdruck erfassen.

Die Metaanalyse mit beinahe 160.000 Patienten zeigt, dass die Behandlung mit RAAS-Inhibitoren assoziiert ist mit einer 5%igen Reduktion der Gesamtsterblichkeit in Populationen mit einer hohen Prävalenz für Hypertonie. Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass beinahe die gesamte Reduktion der Gesamtmortalität auf die Behandlung mit ACE-Hemmern zurückzuführen war. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der ARB-Gabe und einer Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden. Im Hinblick auf die hohe Prävalenz von Bluthochdruck könnte eine verbreitete Behandlung mit ACE-Hemmern zu einem erheblichen Zugewinn hinsichtlich der Lebenserwartung führen. Die Ergebnisse der Studie liefern ein überzeugendes Argument zur Verbesserung der Behand-

lungssadhärenz bei den vielen Millionen Menschen, die an Bluthochdruck und seinen Folgekrankheiten leiden.

Literatur:

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.
2. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD In-

vestigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.

3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

■ Kommentare der Experten

Die vorliegende Arbeit versucht die Frage zu beantworten, ob die Verwendung eines RAAS-Blockers für die Therapie der arteriellen Hypertonie einer antihypertensiven Behandlung mit anderen Substanzen überlegen ist. Basierend auf den durchgeführten Analysen kommen die Studienautoren zu der Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer signifikanten weiteren Reduktion der Gesamtmortalität führt.

Die in diese Metaanalyse inkludierten Einzelstudien lieferten diesbezüglich keine einheitlichen Resultate. Während etwa die ASCOT- und ADVANCE-Studie einen signifikanten Mortalitätsbenefit unter einer ACE-Hemmertherapie demonstrieren konnten, gelang dies in der ALLHAT-Studie nicht.

Die gepoolte Analyse demonstrierte nun einen moderaten, allerdings statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit zugunsten der RAAS-Blockade (ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker zusammen), wobei dieser Benefit ausschließlich durch ACE-Hemmer-Studien zustande kam. Eine isolierte Analyse für Studien mit Angiotensin-Rezeptorblockern zeigte im Gegensatz zu den ACE-Hemmer-Studien keinen signifikanten Mortalitätsbenefit.

Diese Daten unterstreichen die derzeitigen Richtlinien und die gegenwärtige Praxis einer sehr breiten Anwendung von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Hemmern in der Therapie von Patienten mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Allerdings weist die vorliegende Metaanalyse wesentliche, vor allem methodische Limitationen auf:

1. Die für die Metaanalyse herangezogenen individuellen Studien zeigen eine erhebliche Variabilität hinsichtlich der untersuchten Studienpopulation, aber auch der angewendeten Definition für arterielle Hypertonie und der verwendeten Antihypertensiva-Dosierungen (sowohl der RAAS-Blocker als auch der in der Kontrollgruppe angewendeten antihypertensiven Therapeutika). Die Ziel-Blutdruckwerte wurden in den einzelnen Studien unterschiedlich definiert und die Nachbeobachtungszeiträume unterschieden sich wesentlich in den Einzelstudien.
2. Diese Metaanalyse verwendete keine individuellen Patientendaten aus den Studien, sondern lediglich die in den Einzelstudien publizierten Gesamtergebnisse. Damit fehl-

ten detaillierte individuelle Informationen hinsichtlich Begleittherapie und Komorbiditäten.

3. Sowohl für ACE-Hemmer als auch für Angiotensin-Rezeptorblocker wurden Klasseneffekte angenommen, eine individuelle Analyse der einzelnen verwendeten Substanzen erfolgte nicht.
4. Eine systematische Korrektur für Unterschiede im erreichten Blutdruckniveau zwischen den einzelnen Therapiearmen erfolgte nicht. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine eventuell stärkere Blutdrucksenkung unter RAAS-Inhibitoren zu dem beobachteten Mortalitätsbenefit beigetragen haben könnte.

Trotz dieser Limitationen unterstreicht die durchgeführte Metaanalyse von Studien, die insgesamt fast 160.000 Patienten inkludierten, dass die derzeit in der klinischen Praxis sehr stark verbreitete Verwendung von RAAS-Blockern bei Patienten mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gerechtfertigt ist und zu einem besseren Outcome der Patienten beitragen kann. Dennoch ist zu betonen, dass eine adäquate Blutdruckkontrolle *per se* die vordergründige Rolle in der Verbesserung der Prognose spielt. Um eine optimale Blutdruckkontrolle zu erreichen, ist für die Mehrzahl der bluthochdruckkranken Patienten eine Kombinationstherapie bestehend aus RAAS-Blocker, Kalziumantagonist und/oder Diuretikum erforderlich. Bedarfsweise kommen darüber hinaus zur Optimierung der Blutdruckeinstellung sowohl Betablocker als auch Mineralokortikoidrezeptorblocker zur Anwendung.

Interessant an der publizierten Metaanalyse von Laura van Vark und Mitarbeitern ist zweifellos die Beobachtung, dass der zusätzliche Benefit einer RAAS-Blockade allein durch vorteilhafte Effekte der ACE-Hemmer bedingt war, wobei aufgrund der Methodik und der Limitationen der Studie diese Beobachtung allenfalls als Hypothese generierend und nicht als definitiv angesehen werden kann.

Um tatsächliche Mortalitätsunterschiede zwischen ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern zu beweisen, wären prospektive „Head-to-head“-Studien mit sehr großen Patientenzahlen erforderlich (die es vermutlich auch zukünftig nicht geben wird). Bisher vorliegende randomisierte Daten zu dieser Frage liefern keinen eindeutigen Beweis einer Überlegenheit der ACE-Hemmer im Vergleich zu den Angiotensin-Rezeptorblockern in der Therapie der arteriellen Hypertonie (z. B. ONTARGET-Studie).

Für die Praxis kann damit schlussgefolgert werden, dass RAAS-Blocker in der Therapie der arteriellen Hypertonie mit einem günstigeren Outcome assoziiert sein könnten. Als RAAS-Blocker können sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensin-Rezeptorblocker verwendet werden, wobei als wesentlicher Vorteil der Angiotensin-Rezeptorblocker gegenüber den ACE-Hemmern die geringere Inzidenz von Nebenwirkungen („ACE-Hemmer-Husten“) hervorzuheben ist.

*Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer
I. Internistische Abteilung mit Kardiologie und
Internistische Intensivmedizin
Akademisches Lehrkrankenhaus Braunau*

Im Reappraisal der Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie 2009 wird die Wichtigkeit einer Blutdrucksenkung *per se* über die Bevorzugung bestimmter Substanzklassen festgehalten. Als kleine Einschränkung bleibt der Hinweis, bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus Betablocker nicht mit Thiaziddiuretika zu kombinieren. Die nun publizierte Arbeit von van Vark et al. versucht hier in Bezug auf RAAS-Blocker Daten zu dieser wichtigen Frage zu liefern. Die Methode ist eine Metaanalyse vieler großer kontrollierter Studien. Hier stimmt schon bedenklich, dass nicht die ganze Studienpopulation aus Hypertonikern bestand, was die Aussagekraft für die beste Therapie des Hypertonikers einschränkt. Die Hypothese, alle RAAS-blockierenden Substanzen seien in der Endpunktprävention gleich effektiv, musste im Verlauf der Datenausarbeitung verlassen werden, um dann in der laufenden Aufarbeitung anders als geplant die Klasse der ACE-Hemmer getrennt von der der Angiotensin-Rezeptorblocker zu beleuchten. Ebenso muss festgehalten werden, dass Studien, die bestimmte Subpopulationen betrafen, ausgeschlossen wurden – wie z. B. solche mit Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall, Hämodialyse oder nach kardiochirurgischen Eingriffen. Dies stellt eine Positivselektion dar, weil Individuen, die weit im kardiovaskulären Kontinuum fortgeschritten sind, *per se* ausgeschlossen wurden. Andererseits wurden Studien mit einer geringen Mortalität nicht berücksichtigt. Das mittlere Beobachtungsintervall war mit 4,3 Jahren kurz.

Das Ergebnis, wonach in der Betrachtung von 160.000 Patienten mit einer hohen Hypertonieprävalenz unter einer RAAS-Blockade mit einer mit 5 % signifikanten relativen Risikoreduktion profitieren, scheint den Stellenwert der aktuellen Behandlungsempfehlungen (diese Substanzklassen sind erste Wahl zur Hypertoniebehandlung sowohl in den Empfehlungen der österreichischen als auch europäischen Leitlinien) zu unterstreichen. Die Dateninterpretation dahingehend zu erweitern, dass dieser Erfolg ausschließlich der Substanzklasse der ACE-Hemmer, aber nicht der der Angiotensin-Rezeptorblocker zuzuordnen ist, hat mich aus oben angeführten methodischen Gründen nicht überzeugt.

OA Dr. Peter Grüner
Universitätsklinik für Innere Medizin 2
Paracelsus Privatmedizinische Universität Salzburg



Die kürzlich von van Vark et al. publizierte Metaanalyse untersuchte die Auswirkung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf Mortalität bei fast 160.000 Patienten mit arterieller Hypertonie. Das Auswahlverfahren exkludierte dabei Studien, die spezifisch auf Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, Vorhofflimmern oder nach Herzoperation ausgerichtet waren, da man ausschließlich die Auswirkung durch Blutdrucksenkung evaluieren wollte. Studien mit Inhibitoren des RAAS in beiden Studienarmen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Keinen Eingang in diese Analyse fanden der direkte Renin-Inhibitor Aliskiren und Aldosteronantagonisten aufgrund fehlender Endpunktdaten in dieser Fragestellung.

Es zeigte sich, dass die RAAS-Blockade mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität (um 10 % gegenüber Placebo/anderer Antihypertensivaklasse) assoziiert, beziehungsweise die Gruppe der ACE-Inhibitoren, nicht jedoch die Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), für diesen Effekt verantwortlich war.

Als mögliche Ursache für die im Vergleich signifikante Mortalitätsreduktion der ACE-Hemmer werden Veränderungen am Bradykininsystem mit positiven Auswirkungen auf das Endothel diskutiert.

Als Limitationen dieser Metaanalyse sollte erwähnt werden, dass die Definition der Hypertonie, die Dosierung der Antihypertensiva sowie die Zielblutdruckwerte in den einzelnen Studien zum Teil unterschiedlich waren. Zwischen den einzelnen ACE-Hemmern und ARB wurde nicht unterschieden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass übereinstimmend mit kleineren Studien in dieser Metaanalyse an einer großen Patientenzahl mit arterieller Hypertonie gezeigt werden konnte, dass mittels RAAS-Blockade eine signifikante Reduktion der Mortalität erreicht werden kann. Der ACE-Hemmer kann hierbei immer noch als Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Eine aktive Umstellung von einem ARB auf einen ACE-Hemmer ist aufgrund der Limitationen dieser Studie wohl nicht indiziert. Somit ist durch diese Publikation keine Änderung der aktuell gültigen Empfehlungen zu erwarten.

Dr. Christian Koppelstätter, PhD
Universitätsklinik für Innere Medizin IV
Medizinische Universität Innsbruck



Die Behandlung des hohen Blutdrucks hat neben der Behandlung der Blutfette am meisten zur Verminderung der Morbidität und Mortalität unserer Patienten beigetragen. In den vergangenen 30 Jahren sind zunächst die ACE-Hemmer und dann die Angiotensin-Rezeptorblocker auf den Markt gekommen. Beide Substanzgruppen sind in den Händen von Stoffwechselspezialisten im Gegensatz zum Betablocker sehr beliebt, da sie zumindest stoffwechselneutral sind und mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eines der wichtigsten blutdrucksteigernden Systeme bei Weißen (nicht bei Afroamerikanern) blockiert wird.

Die Durchführung der vorliegenden Metaanalyse belegt eindeutig, dass die Therapie mit ACE-Hemmern und ARBs auf jeden Fall sicher ist und die Mortalität im Vergleich zu den Alternativen senken dürfte. Damit ist neuerlich begründet, dass sie Mittel der ersten Wahl in der antihypertensiven Therapie darstellen.

Interessant ist, dass ACE-Hemmer möglicherweise etwas besser abschneiden als ARBs, wobei die Studie nicht für eine solche Analyse ausgelegt war und das Resultat eine *Post-hoc*-Analyse darstellt, die in erster Linie zur Hypothesengenerierung geeignet ist. Die Heterogenität der Studienpopulationen und Vergleichstherapien lässt hier keine weiteren Schlüsse zu.

„Head-to-head“-Studien haben bisher kein vergleichbares Ergebnis erbracht.

In der klinischen Praxis wird sich also vorerst wohl wenig ändern. Beide Substanzgruppen werden weiterhin berechtigt entsprechend ihrer Indikation eingesetzt werden. Durch die unterschiedliche Verträglichkeit ist begründet, dass wohl kaum ein Patient mit ARBs auf ACE-Hemmer umgestellt wer-

den wird, da der theoretisch mögliche minimale Benefit eine reduzierte Verträglichkeit und eine damit assoziierte mögliche Non-Compliance wohl nicht rechtfertigen würde.

*Ao. Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz*

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

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