

# JOURNAL FÜR HYPERTONIE

MOTZ W

*Rückbildung der Linksherzhypertrophie bei hypertonen Patienten  
nach einer Behandlung mit Indapamid SR 1,5 mg im Vergleich zu  
Enalapril 20 mg: Die LIVE-Studie*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;  
6 (2), 17-20*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

## 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.

# RÜCKBILDUNG DER LINKSHERZHYPERTROPHIE BEI HYPERTONEN PATIENTEN NACH EINER BEHANDLUNG MIT INDAPAMID SR 1,5 MG IM VERGLEICH ZU ENALAPRIL 20 MG: DIE LIVE-STUDIE

RÜCKBILDUNG  
DER LINKSHERZ-  
HYPERTROPHIE  
BEI HYPERTONEN  
PATIENTEN

## Summary

*An antihypertensive therapy with indapamide SR 1.5 mg causes regression of LV hypertrophy. Since only a moderate LV hypertrophy was present at beginning of therapy, the extent of reversal of LV muscle mass was quantitatively small. Reversal of LV hypertrophy was quantitatively more*

*after indapamide SR 1.5 mg than after enalapril 20 mg once a day. Since LV hypertrophy resembles a serious and independent cardiovascular risk factor, it is likely that an antihypertensive treatment with indapamide SR 1.5 mg will improve the prognosis of hypertensive patients.*

## ZUSAMMENFASSUNG

Eine antihypertensive Therapie mit Indapamid SR 1,5 mg führte zu einer Regression der LVH. Das Ausmaß der Rückbildung der LVH war quantitativ gering, da initial nur eine geringe LVH vorlag. Die Hypertrophie-Regression war nach Indapamid SR im direkten Vergleich zu Enalapril 20 mg/Tag unter den Bedingungen der Studie quantitativ ausgeprägter. Da die LVH einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, ist zu erwarten, daß eine antihypertensive Therapie mit Indapamid SR langfristig die kardiovaskuläre Prognose von Hypertonikern verbessert.

## EINLEITUNG

Die Linksherzhypertrophie (LVH) ist ein bedeutender und unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor [1]. Eine antihypertensive Behandlung kann die Linkshypertrophie zurückbilden [2–6] und in vorliegenden Studien wurde gezeigt, daß eine Rückbildung der Linksherzhypertrophie auch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verringert. Entsprechend gibt es heute fundierte Hinweise, daß die Linksherzhypertrophie ein potenter Surrogat-Endpunkt in der Therapie kardiovaskulärer Ereignisse darstellt. Allerdings ist nicht bekannt,

welche antihypertensiven Substanzklassen hinsichtlich einer Hypertrophie regression besonders effizient sind. Insbesondere werden heute ACE-Hemmstoffe (ACE) effizienter als Diuretika hinsichtlich einer Hypertrophie regression angesehen. Diese Erkenntnisse beruhen hauptsächlich auf Meta-Analysen [2–5]. Mittlerweile ist es Standard geworden, weitreichende Therapieentscheidungen auf den Boden gesicherter Erkenntnisse zu stellen (Evidence-based Medicine). Aus diesem Grunde wurde die LIVE-Studie (Left Ventricular Hypertrophy Regression: Indapamide Versus Enalapril) durchgeführt, um die Wirksamkeit von Indapamid SR 1,5 im Vergleich zu Enalapril 20 mg hinsichtlich ihrer Effizienz einer Hypertrophie regression bei Hypertonikern zu untersuchen [7].

## PATIENTEN UND METHODEN

Die Studie wurde zwischen Januar 1995 und März 1998 durchgeführt. Hypertone Patienten ( $\geq 20$  Jahre) mit einer Linksherzhypertrophie wurden eingeschlossen. Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Linksherzhypertrophie, gemessen an einem linksventrikulären Muskelmassenindex  $> 120 \text{ g/m}^2$  für Männer und  $> 100 \text{ g/m}^2$  für Frauen.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn das M-Mode-Echokardio-

gramm nicht sicher auswertbar war oder wenn sich Hinweise für das Vorliegen einer Kardiomyopathie, Herzklappenerkrankung, abnorme Myokardbewegungen, eine asymmetrische Septumhypertrophie oder eine linksventrikuläre Dilation (enddiastolischer Durchmesser  $> 60 \text{ mm}$ ) zeigte. Zudem wurden Patienten mit einer koronaren Herzkrankung, einer symptomatischen Herzinsuffizienz, insulinabhängigem Diabetes, ACE-Hemmerunverträglichkeit oder einem Körpergewicht  $> 130 \%$  des Idealgewichtes, Kontraindikationen gegen die Studienmedikamente oder bei vorbestehender Einnahme von Diuretika und ACE-Hemmer ausgeschlossen. Der systolische Blutdruck mußte  $> 160$  und  $< 210 \text{ mmHg}$  zum Zeitpunkt der Randomisation betragen. Alle Teilnehmer an der Studie mußten schriftlich ihr Einverständnis erklären. Das Studienprotokoll wurde von den jeweiligen lokalen Ethikkommissionen begutachtet.

## BEHANDLUNG

Eine u. U. vorbestehende antihypertensive Behandlung wurde beim Screening-Besuch W-2 spätestens abgesetzt. Die Patienten wurden dann in eine einfach blinde Placebo-wash-out-Phase bis zum Einschlußbesuch (W0) eingeschleust. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Patienten doppelblind randomisiert – entweder auf eine Behandlung mit Indapamid 1,5 mg SR täglich oder Enalapril 20 mg täglich für die kommenden 48 Wochen. Alle Patienten, die nach 12 Wochen Therapie (W12) oder einem weiteren Studienbesuch eine systolische Blutdrucksenkung von  $< 20 \text{ mmHg}$  und/oder eine Senkung des diastolischen Blutdruckes von  $< 10 \text{ mmHg}$  zeigten, erhielten zusätzlich offen Prazosin 5 mg/Tag (oder Doxazosin 2 mg/Tag in Italien) bis zum Ende der Studie.

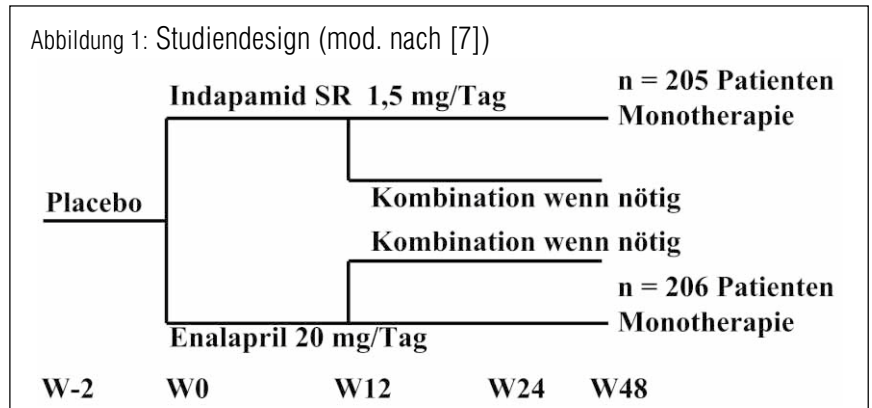
## DESIGN (ABB. 1)

Die LIVE-Studie wurde als europäische, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie in 8 Ländern und 93 Zentren durchgeführt: teilnehmende Länder waren Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, die Niederlande, Rußland, Spanien und England. Die Patienten besuchten das Studienzentrum zum Zeitpunkt W-2, W0, W6, W12, W18, W24, W36 und W48. Zu diesen Zeitpunkten wurde der Blutdruck gemessen, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und die Patienten nach dem Auftreten evtl. Nebenwirkungen befragt. Ein Elektrokardiogramm mit 12 Ableitungen wurde zum Zeitpunkt W0 und W48 durchgeführt. Zum Zeitpunkt W-2 wurden die demographischen Patientendaten, die Anamnese und frühere Medikationen erfaßt und ein Echokardiogramm durchgeführt. Weitere echokardiographische Untersuchungen wurden zum Zeitpunkt W0, W24 und W48 bei allen Patienten durchgeführt. Bei Patienten, die keine ausreichende Blutdrucksenkung zeigten (Non-Responder), wurde ein Echokardiogramm vor Einleitung einer Kombinationsbehandlung durchgeführt.

## ECHOKARDIOGRAPHIE UND BLUTDRUCK

Das Besondere an der Methodik dieser Studie ist die standardisierte Echokardiographie. Die Echokardiogramme wurden in Standardtechnik durchgeführt und entsprechend der Penn-Convention ausgewertet. Das einzigartige an dieser Studie war die zentrale Echoauswertung in Bordeaux. Sämtliche Echokardiogramme wurden verblindet und wurden einem Mitglied der Echokommission übergeben. Es war somit ausgeschlossen, daß der Auswerter des Echokardio-

Abbildung 1: Studiendesign (mod. nach [7])



gramms irgendwelche Informationen über den Studienzeitpunkt des individuellen Echokardiogramms hatte. Die Reproduzierbarkeit wurde dadurch abgeschätzt, daß jeweils ein Echokardiogramm zum Zeitpunkt W-2 und W0 bei allen randomisierten Patienten durchgeführt wurde. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen reproduzierbar die Linksherzhypertrophie beurteilt werden konnte. Weiterhin wurden nur Zentren aufgenommen, die qualitativ hochwertige Echokardiogramme ableiten konnten.

Der Blutdruck wurde als Mittelwert von 3 Untersuchungen nach 10 min liegender und sitzender Position mit einem Standard-Quecksilber-Sphygmometer gemessen, ungefähr 24 h nach Einnahme der letzten Morgendosis der Studienmedikation.

## ERGEBNISSE

Zwischen den Jahren 1995 und Februar 1997 wurden 620 Hypertoni-ker gescreent und für die Studie als geeignet eingeschätzt (Studienbesuch W-2). Von diesen Patienten wurden 505 Patienten randomisiert, entweder für eine Therapie mit Indapamid SR 1,5 mg (n = 255) oder Enalapril 20 mg (n = 250). 115 Patienten wurden nicht randomisiert, da 82 nicht die echokardiographischen Kriterien

und 33 andere Einschlusskriterien nicht erfüllten. Während der einjährigen Studienphase beendeten 27 % der mit Indapamid-Behandelten und 24 % der mit Enalapril-Behandelten die Studie vorzeitig. 411 Patienten standen für die Endauswertung nach 1 Jahr zur Verfügung.

Die Baseline-Patientencharakteristiken unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die mittlere Dauer der Monotherapie in den beiden Gruppen in der Hauptanalyse betrug 11 Monate. Eine Begleitmedikation mit Prazosin oder Doxazosin wurde bei 108 der 505 randomisierten Patienten benötigt.

Indapamid SR 1,5 mg führte zu einer ausgeprägteren Abnahme der linksventrikulären Herzmuskelmasse als Enalapril 20 mg. Der linksventrikuläre Muskelmasseindex war unter Indapamid SR 1,5 mg signifikant geringer gegenüber dem Ausgangswert ( $p < 0,001$ ), aber nicht nach Enalapril 20 mg. Beide Substanzen, Indapamid SR 1,5 mg und Enalapril 20 mg, führten zu einer signifikanten Abnahme der Hinterwanddicke, während die Dicke des Septums und der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels nur unter Indapamide SR 1,5 mg signifikant vermindert war (Abb. 2 u. 3).

Beide Substanzen, Indapamid SR 1,5 mg und Enalapril 20 mg, führten signifikant zu einer Abnahme des

Abbildung 2: Linksventrikulärer Masse-Index (LVMI) – Hauptanalyse (mod. nach [7])

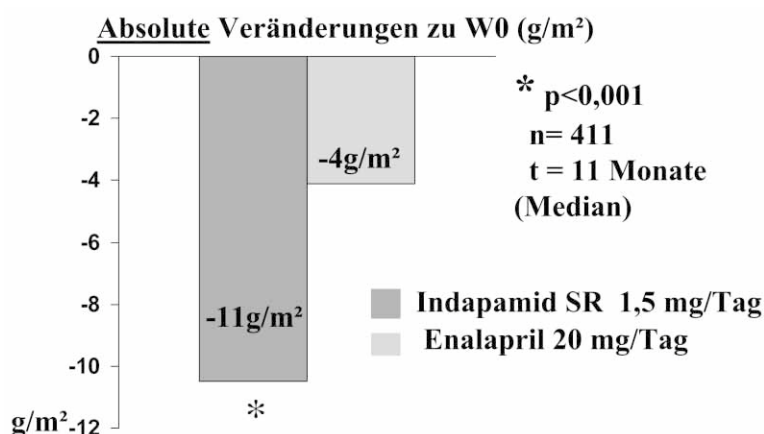


Abbildung 3: LVMI, HW, IVS, LVED – Monotherapie (mod. nach [7])

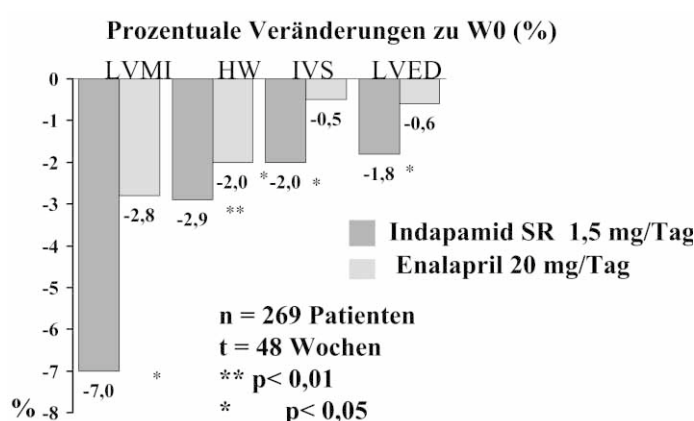
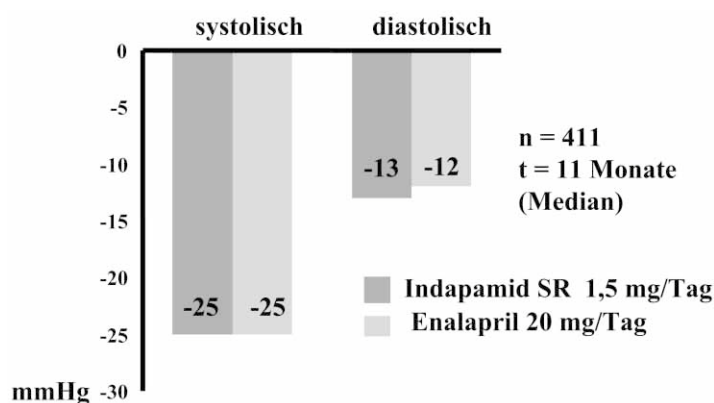


Abbildung 4: Blutdrucksenkung – Hauptanalyse (mod. nach [7])



systolischen und diastolischen Blutdruckes im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,001$ ) (Abb. 4).

## INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Die bisherigen Kenntnisse über vergleichende Effekte beruhen auf Meta-Analysen. In diesen Meta-Analysen zeigte sich, daß ACE-Hemmstoffe, Kalzium-Antagonisten und Beta-Blocker hinsichtlich einer Hypertrophie-Regression besonders und Diuretika weniger wirksam sind. Neuere Studien zeigten auch eine Regression der LVH mit Angiotensin II AT1-Rezeptorantagonisten. Vergleichende prospektive, doppelblinde Studien, die quantitativ den Einfluß der verschiedenen antihypertensiven Substanzen auf eine Hypertrophie-Regression bewerten, standen bisher aus.

Die LIVE-Studie ist die erste Studie, die wissenschaftlich korrekt 2 antihypertensiv wirksamen Substanzen hinsichtlich einer Rückbildung der LVH verglichen hat. Die LIVE-Studie konnte zeigen, daß Indapamid SR 1,5 mg hinsichtlich einer Rückbildung der LVH sogar effektiver war als der ACE-Hemmstoff Enalapril. Auch wenn die Unterschiede quantitativ gering sind, belegt die LIVE-Studie, daß Indapamid SR 1,5 mg auf jeden Fall einer ACE-Hemmer-Therapie hinsichtlich einer Hypertrophie-Regression äquivalent einzustufen ist. Für ACE-Hemmstoffe gibt es viele Hinweise, daß diese Substanzklasse antitrophe Effekte auf das Myokard hat. Eine Ursache für die quantitativ geringe Rückbildung der Linksherzhypertrophie dürfte in der geringen initialen LVH vor Therapiebeginn begründet sein. Bekanntlich ist die Rückbildung einer Hypertrophie dann am ausgeprägtesten, wenn initial eine schwere LVH vorliegt. Die in der Studie vorgegebene Fragestellung konnte nur durch einen Ver-

**Professor Dr. med. Wolfgang Motz**

Geboren 1952 in Memmingen/Bayern. Von 1972 bis 1979 Medizin-Studium an der Freien Universität Berlin. Von 1979 bis 1984 Wissenschaftlicher Assistent, Medizinische Klinik I der Universität München, Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. G. Riecker). Von 1984 bis 1986 Wissenschaftlicher Assistent, Abteilung Innere Medizin, Kardiologie der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. B. E. Strauer). Von 1986 bis 1987 Funktionsoberarzt in der Abteilung Innere Medizin, Kardiologie der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. B. E. Strauer). Von 1987 bis 1994 Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik B Abteilung für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. B. E. Strauer). Von 1994 bis 1997 Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik B der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und des Zentrums für Kardiologie, Klinikum Karlsburg. Seit 1998 Ärztlicher Direktor des Herz- und Diabeteszentrums Mecklenburg-Vorpommern, Karlsburg.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Medikamentöse der Therapie des Bluthochdruckes hinsichtlich Linksherzhypertrophie und koronarer Mikrozirkulation; Übergang Hochdruck in Herzinsuffizienz; Herzkrankheiten bei Diabetikern (insbesondere interventionelle Therapie und Hochdruckbehandlung).

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Wolfgang Motz  
Klinikum Karlsburg, Herz und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern  
D-17495 Karlsburg, Greifswalderstraße 11  
e-mail: prof.motz@drguth.de



Studie gefundenen klinischen Befunde einer Hypertrophieregression nach einer niedrig dosierten antihypertensiven Therapie mit Indapamid 1,5 mg SR.

Nachdem die Linksherzhypertrophie mit kardiovaskulären Ereignissen wie plötzlichem Herztod, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt einhergeht, kann man aus den Ergebnissen der LIVE-Studie schließen, daß es unter einer antihypertensiven Therapie mit Indapamid 1,5 mg SR zu einer Verbesserung der Prognose kommt.

**Literatur:**

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
2. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
3. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564–9.
4. Jennings G, Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analyses. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl 6): S29–S34.
5. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85–90.
6. Gosse P, Dallochio M. La régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez l'hypertendu. Editions Médecine Pratique, Paris, France, 1992.
7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz J-L, Pessina A, Motz W, Degaut J-P, Chastang C, on behalf of the LIVE investigators. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
8. Böcker W, Hupf H, Grimm D, Kurzidim K, Schunkert H. Effects of indapamide in rats with pressure overload left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 481–6.

gleich in Monotherapie beantwortet werden. Ausgeprägtere Hypertrophieformen gehen in der Regel mit einer schwereren Form einer Hypertonie einher. In der Regel läßt sich bei diesen Patienten der Blutdruck nicht mehr mit einer Monotherapie normalisieren. Aus diesem Grunde mußte man sich auf eine leichtere Form der Hypertonie und Hypertrophie beschränken.

Die hypertrophiegreduzierende Wirkung von Indapamid SR 1,5 mg beruht wahrscheinlich auf der kontinuierlichen Senkung des Blutdruckes und der Tatsache, daß Indapamid SR nicht zu einer neurohumoralen Gegensteuerung im Sinne einer Stimulation des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wie andere Diuretika führt. Böcker und Mitarbeiter [8] konnten zeigen, daß Indapamid im

Tiermodell der Aortenstenose zu einer Abnahme des Myozytenvolumens führt. Damit ging eine Zunahme des Verhältnisses der Isoenzyme V1/V3 sowie eine Abnahme der mRNA des LV natriuretischen Faktors einher. V3 repräsentiert ein Isoenzym, das mit einer langsamen Muskelfaserverkürzung einhergeht und kommt typischerweise bei hypertrophierten Herzen vor. Interessanterweise zeigten sich diese Befunde nur bei einer niedrigdosierten Therapie (1 mg/kg/Tag) der Tiere, die nicht zu einer Stimulation der Plasma-Renin-Aktivität führte. Eine Therapie mit einer hohen Dosis (10 mg/kg/Tag) führte dagegen zu einer Stimulation der Plasma-Renin-Aktivität. In dieser hohen Dosis blieben eine Hypertrophieregression und die damit assoziierten molekularen Veränderungen aus. Diese experimentellen Befunde erklären die in der LIVE-



# 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**