

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

WINK K

*Die Behandlung der arteriellen Hypertonie mit
Angiotensin-Rezeptorblockern*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2007;
11 (2), 7-11*

Homepage:

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.

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Angiotensin-Rezeptorblockern

K. Wink

Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten sind die neueste Gruppe zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Pharmakologisch ergeben sich bei den sieben zur Verfügung stehenden Angiotensin-Rezeptorblockern Unterschiede bezüglich der Halbwertszeit und der Rezeptorbindung. Die pharmakologischen Unterschiede bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie sind hinsichtlich Blutdrucksenkung vernachlässigbar, hinsichtlich Mortalität und Morbidität sind aber nur Losartan und Valsartan in Vergleichsstudien mit Atenolol bzw. Amlodipin untersucht worden. Da vergleichbare Ergebnisse der Angiotensin-Rezeptorblocker mit den Vergleichssubstanzen vorliegen, kann aufgrund der in placebokontrollierten Studien nachgewiesenen mortalitäts- und morbiditätssenkenden Wirkung von Atenolol davon ausgegangen werden, daß diese Wirkungen auch bei Losartan erzielt werden und, da bei den placebokontrollierten Studien keine ausreichenden Hinweise für eine Mortalitätssenkung bestehen, der morbiditätssenkende Effekt von Amlodipin auch bei Valsartan besteht. Bei den übrigen Angiotensin-Rezeptorblockern wurden keine Mortalitäts- und Morbiditätsstudien durchgeführt, sodaß nur aufgrund des Verhaltens des Surrogatendpunktes Blutdrucksenkung auf einen günstigen Einfluß auf die Mortalität und Morbidität geschlossen werden kann. Hilfsweise kann noch hinzugezogen werden, daß bei den Angiotensin-Rezeptorblockern günstige Wirkungen auf die diabetische Nephropathie und eventuell auf die Entstehung eines Diabetes mellitus bestehen. Es gibt auch Hinweise darauf, daß Angiotensin-Rezeptorblocker bei Patienten nach zerebrovaskulären Ereignissen weiter kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse reduzieren.

Angiotensin II-type-1 receptor antagonists are the newest agents for the treatment of hypertension. The pharmacologic properties of the seven substances available in Germany show no differences regarding half-life time and receptor binding. The pharmacologic differences regarding treatment of hypertension are negligible for lowering the blood pressure, however, only losartan and valsartan were compared with atenolol and amlodipine as regards the influences on mortality and morbidity. No comparable trials exist between different angiotensin receptor blockers. Therefore, lower mortality and morbidity rates proven for hypertension treated with atenolol in placebo-controlled studies can be assumed to be reproducible for losartan as well as lowering of morbidity (but not mortality) for amlodipine and valsartan. For other angiotensin receptor blockers, there were no trials with mortality and morbidity endpoints. Therefore, only lowering of the blood pressure can be a surrogate for a favorable effect on mortality and morbidity. As an additional benefit, angiotensin receptor blockers have a favorable effect in patients with diabetic nephropathy and perhaps for the prevention of diabetes. There are also hints that angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular and cerebrovascular events in patients after cerebrovascular events. *J Hyperton* 2007; 11 (2): 7–11.

Die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts hat erhebliche Fortschritte bei der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung der arteriellen Hypertonie gebracht, die es heute ermöglichen, den Blutdruck auf Normalwerte einzustellen. Entsprechende Studien haben auch gezeigt, daß dadurch die Mortalität und Morbidität eindeutig gesenkt, jedoch nicht normalisiert werden kann [1–36]. Eine weitere Entwicklung der Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie ist somit notwendig, und so ist es zu begrüßen, daß heute die medikamentöse Möglichkeit besteht, Angiotensin II direkt zu blockieren und somit die Angiotensin-II-Konzentration erheblich zu reduzieren.

Die medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern und Kalziumantagonisten wurde bereichert um die Gruppe der Angiotensin-II-Rezeptorblocker (Sartane). Es erhebt sich nun die Frage, ob die Sartane zu vergleichbaren Blutdrucksenkungen, aber auch zur Senkung der Mortalität und Morbidität führen.

Pharmakologie der Sartane

Eine Stimulation der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren führt vorwiegend zu Vasokonstriktion, Blutdruckerhöhung, positiv inotroper Wirkung am Herzmuskel, Reabsorption des Natriums, vaskulärer und myokardialer Hypertrophie, zu inflammatorischen Effekten, Zellproliferation und oxidativem Streß, während die Stimulation der Typ-2-Rezeptoren zu Vasodilatation, Blutdruckabfall, Reduktion des Zellwachstums, Rückbildung der Hypertrophie und Hemmung der Zellproliferation führt.

Beim Menschen finden sich in erster Linie die Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren, so daß es sich für Hyper-

toniker günstig auswirken könnte, wenn die Typ-1-Rezeptoren blockiert werden könnten. Dies ist durch die Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (Sartane) möglich. Nachstehende Sartane, die folgende Halbwertszeiten (HWZ) und Stärke der Bindung (überwindlich/unüberwindlich) an den Sartanrezeptor aufweisen, stehen uns heute zur Hochdruckbehandlung zur Verfügung:

- Eprosartan (HWZ 5–9 h, überwindlich)
- Losartan (HWZ 6–9 h, überwindlich)
- Valsartan (HWZ 9 h, überwindlich)
- Candesartan (HWZ 9 h, unüberwindlich)
- Olmesartan (HWZ 10–15 h, überwindlich)
- Irbesartan (HWZ 11–15 h, unüberwindlich)
- Telmisartan (HWZ > 20 h, unüberwindlich)

Sartane mit unüberwindlicher Bindung reduzieren eine Angiotensin-II-induzierte Vasokonstriktion praktisch immer auf 0 % [37].

Studien

Wie wirken sich die pharmakologischen Unterschiede bei der klinischen Anwendung aus? Dazu sind die Ergebnisse von mehreren Studien hilfreich. Alle genannten Sartane sind für die Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen. Eine Blutdrucksenkung scheint bei Berücksichtigung der Dosen bei den verschiedenen Sartanen vergleichbar [38], wobei von allen Sartanen Kombinationen mit Hydrochlorothiazid (HCTZ) vorliegen. Kontrollierte Studien, die über den Surrogatendpunkt Blutdrucksenkung hinausgehen und auch klinisch relevante Endpunkte wie Mortalität und Morbidität berücksichtigen, wurden hingegen nur mit Losartan, Valsartan und Candesartan durchgeführt.

Losartan wurde in den LIFE-Studien untersucht [33]. Verglichen wurde Losartan 50–100 mg/d mit 50–100 mg/d Atenolol und anderen Antihypertensiva. In der rando-

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Konrad Wink, Medizinische Fakultät der Universität Freiburg, D-77723 Gengenbach, Victor-Kretz-Strasse 11/13, E-Mail: kwink@t-online.de

misierten, doppelblinden Vergleichsstudie an 9193 behandelten und unbehandelten Hypertonikern mit einer linksventrikulären Hypertrophie wurde der Blutdruck – wenn notwendig – durch zusätzliche Gabe von 12,5–25,0 mg/d HCTZ und anderen Antihypertensiva außer Betablockern, ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten unter 140/90 mmHg gesenkt. Der kombinierte primäre Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurde über eine Studiendauer von 4,8 Jahren signifikant gesenkt (11,03 % / 12,82 %), wobei allerdings die Reduktion des Risikos unter Losartan gegenüber Atenolol durch signifikante Verminderung der Schlaganfälle und nicht der kardiovaskulären Mortalität oder Myokardinfarkte entstand. Auch waren in der Losartan-Gruppe die 100-mg-Dosis und auch die Kombination mit anderen Antihypertensiva häufiger als in der Atenolol-Gruppe eingesetzt worden.

Die Gesamtmortalität wurde durch Losartan gegenüber Atenolol tendenziell gesenkt (8,3 % / 9,4 %). Die Morbidität war unter den beiden Prüfpräparaten vergleichbar, jedoch traten neue Diabetesfälle in der Losartan-Gruppe weniger häufig auf (5,23 % / 6,95 %). Bei den 1195 Diabetikern [34] war das Ergebnis vergleichbar, wobei allerdings die Unterschiede im primären kombinierten Endpunkt in beiden Gruppen durch eine niedrigere Inzidenz der kardiovaskulären Mortalität in der Losartan-Gruppe bedingt waren und die Gesamtmortalität und die Häufigkeit des Auftretens einer Herzinsuffizienz in der Losartan-Gruppe signifikant niedriger waren als unter Atenolol.

Bei den 1326 Patienten der LIFE-Studie [35] mit isolierter systolischer Hypertonie (> 160 – 200 mmHg / < 90 mmHg) kam es ebenfalls zu einem signifikanten Unterschied zugunsten der Losartan-Gruppe gegenüber Atenolol beim primären kombinierten Endpunkt durch signifikant stärkere Reduktion des Risikos für die kardiovaskuläre Mortalität bzw. für Schlaganfälle. Ebenfalls ergab sich eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität unter Losartan gegenüber Atenolol. Im Trend bestand eine niedrigere Inzidenz neuer Diabetesfälle unter Losartan. Morbiditätsendpunkte wie Hospitalisation wegen Angina pectoris oder Herzinsuffizienz und Revaskularisation zeigten keine Unterschiede.

In der VALUE-Studie [36] wurden 15.245 behandelte und unbehandelte Hypertoniker mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen untersucht. In dieser randomisierten, doppelblinden, referenzkontrollierten Studie wurden 80–160 mg/d Valsartan mit 5–10 mg/d Amlodipin verglichen, wobei gegebenenfalls noch weitere Antihypertensiva zur Senkung des Blutdrucks unter 140/90 mmHg notwendig wurden. Der primäre Endpunkt eines ersten Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses, wie z. B. plötzlicher Herztod, tödlicher Myokardinfarkt, Tod bei oder nach Revaskularisation, trat nach 4,2 Jahren nicht statistisch signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen auf, mit Ausnahme tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte (sekundäre Endpunkte), die unter Amlodipin signifikant weniger häufig auftraten. Ein Trend zuungunsten von Amlodipin bestand beim Erscheinen einer Herzinsuffizienz. Ein neuer Diabetes trat signifikant weniger häufig unter Valsartan auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

In der SCOPE-Studie [39] wurden 4964 70- bis 89jährige therapierte und untherapierte Hypertoniker mit Blutdruckwerten zwischen 160 und 179 mmHg systolisch und/oder

90–99 mmHg diastolisch ohne frische Folgen einer arteriellen Hypertonie in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie als Basistherapie mit 8–16 mg/d Candesartan bzw. Placebo behandelt. Bei ungenügender Blutdruckeinstellung (systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg) waren andere Antihypertensiva außer Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern erlaubt. Während der Studie erhielten 49 % in der Candesartan- und 66 % in der Placebogruppe zusätzliche Antihypertensiva.

Größere kardiovaskuläre Ereignisse (primärer kombinierter Zielparameter) zeigten nach einer mittleren Therapie-dauer von 3,7 Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (9,8 % / 10,9 %), und bei den Einzelendpunkten des kombinierten primären Endpunktes ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Candesartan nur bei den nicht tödlichen Schlaganfällen (2,7 % / 3,8 %), nicht aber bei der kardiovaskulären Mortalität und den nicht tödlichen Myokardinfarkten. Tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle, die häufiger als Myokardinfarkte auftraten, sowie die Gesamtmortalität waren in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ein Diabetes mellitus trat nicht signifikant weniger häufig in der Candesartangruppe auf. Die kognitive Funktion (sekundärer Endpunkt) unterschied sich nicht signifikant in den beiden Gruppen.

Die SCOPE-Studie war zwar als placebokontrollierte Studie angelegt, jedoch nahmen nur noch 16 % der Patienten in der Placebogruppe ausschließlich Placebo ein. Somit liegt mit der SCOPE-Studie eher eine referenzkontrollierte Studie vor, in der die Basistherapie mit Candesartan mit nicht speziell auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirkenden Antihypertensiva verglichen wurde.

Da in der Candesartan-Gruppe die Blutdrucksenkung systolisch um 3,2 mmHg bzw. diastolisch um 1,6 mmHg deutlicher als in der „Placebogruppe“ ausfiel, kann das etwas bessere Ergebnis der klinischen Endpunkte in der Candesartan-Gruppe auch z. T. auf die deutliche Blutdrucksenkung unter Candesartan zurückgeführt werden.

In der IDNT-Studie [15] wurden 1715 30- bis 70jährige Patienten mit einer therapierten oder untherapierten Hypertonie und Nephropathie infolge eines Typ-2-Diabetes mellitus und Blutdruckwerten von über 135 mmHg systolisch oder über 85 mmHg diastolisch in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie über im Mittel 2,6 Jahre mit 75–300 mg/d Irbesartan, 2,5–10 mg Amlodipin oder Placebo behandelt. Die Verschlechterung der Nierenfunktion (primärer kombinierter Zielparameter) war in der Irbesartan-Gruppe signifikant geringer ausgeprägt als in der Placebo- und Amlodipin-Gruppe, was aber in erster Linie auf die Zielvariable „Ver-dopplung des Kreatininwertes“ zurückzuführen und weniger durch das Erreichen eines Endstadiums bedingt ist. Bei den sekundären Endpunkten (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte, stationäre Behandlung wegen einer Herzinsuffizienz, neurologische Ausfälle infolge zerebraler Ereignisse, Amputation der unteren Extremität über dem Knöchel) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den drei Behandlungsgruppen. Die Gesamtmortalität, die auch Anteil des kombinierten primären Endpunktes war, unterschied sich nicht signifikant unter Irbesartan, Amlodipin und Placebo (15,0 %, 14,6 % und 16,3 %).

Diskussion

Placebokontrollierte Monotherapiestudien zur absoluten Bewertung der Risikoreduktion von Mortalität und Morbidität liegen für Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane) nicht vor, sind jedoch auch beim heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis medizinisch und ethisch nicht mehr vertretbar. Lediglich die SCOPE-Studie [39] und die IDNT-Studie [15] verwendeten Placebo, wobei allerdings in der SCOPE-Studie nur 16 % der Patienten ausschließlich mit Placebo behandelt wurden und auch in der IDNT-Studie die Patienten in der Placebogruppe durchschnittlich 3,3 Nicht-Studienmedikamente erhielten.

Die Blutdrucksenkung hat sich allerdings als hinreichend aussagekräftiger Surrogatendpunkt für die Mortalität und Morbidität erwiesen, so daß vertretbar war, Studien durchzuführen, bei denen der Blutdruck unter 140/90 mmHg zunächst mit der Monotherapie (Studienmedikation), ergänzt durch eine weitere antihypertensive Therapie, gesenkt wurde. So sind aber auch andere Antihypertensiva, deren relativer Anteil unbekannt bleibt, an der Beeinflussung der Endpunkte beteiligt gewesen. Genauso ist es aber auch möglich, daß die Endpunkte durch eine Basistherapie, die den hauptsächlichen Anteil ausmachte, beeinflusst wurden.

Verglichen wurden in den Studien die Antihypertensiva Atenolol und Amlodipin, von deren Wirksamkeit auf klinische Endpunkte aufgrund früherer placebokontrollierter Studien ausgegangen werden konnte. Losartan wies gegenüber Atenolol in der LIFE-Studie Vorteile auf, die jedoch nicht kohärent alle Endpunkte betrafen und auch

vom eingeschlossenen Kollektiv (Diabetiker, Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie) abhingen. Man kann aber davon ausgehen, daß 50–100 mg/d Losartan mindestens so wirksam wie 50–100 mg/d Atenolol sind. Atenolol als Basistherapie hat gegenüber Placebo in der STOP-Studie eine signifikante Überlegenheit bei der Mortalität und Morbidität gezeigt. Dies wurde für die Morbidität in der MRC-Studie [7] bestätigt.

Für Amlodipin liegt nur eine Studie vor [15], die an Patienten mit Nephropathie und Diabetes mellitus Typ 2 keine signifikante Senkung der Mortalität (Anteil eines kombinierten primären Endpunktes) gegenüber Placebo zeigte (14,6 % / 16,3 %). Hinsichtlich der Ca-Antagonisten wies nur die Syst-China-Studie [14] eine signifikant niedrigere Mortalität in der Nitrendipin-Gruppe gegenüber Placebo auf (4,9 % / 7,2 %), wobei allerdings diese Studie erhebliche Mängel zeigt. Weder die STONE-Studie [12] noch die Syst-EUR-Studie [13] besserer Qualität zeigten eine Mortalitätssenkung. Lediglich die Zusammenfassung der Studien wies eine signifikante Mortalitätssenkung von Kalziumantagonisten gegenüber Placebo auf. Die Kalziumantagonisten zeigten allerdings übereinstimmend eine Verbesserung von kardiovaskulären Ereignissen und Schlaganfällen. Man kann somit davon ausgehen, daß die Sartane bezüglich der kardiovaskulären Morbidität mindestens so wirksam sind wie die Kalziumantagonisten.

Streng genommen sind aufgrund der genannten Studien diese Aussagen nur für Losartan hinsichtlich Mortalität und Auftreten von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen verbindlich, bei Valsartan für kardiovaskuläre Ereignisse und bei Candesartan für nicht tödliche Schlaganfälle. Zu be-

denken ist auch, daß es bei der Behandlung der Herzinsuffizienz mit Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten bisher nicht überzeugend gelungen ist, gegenüber Placebo und ACE-Hemmern nachzuweisen, daß die Mortalität gesenkt werden kann [40–46].

Bei der CHARM-Alternative-Studie [44] wurden 2028 Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Auswurfraction $\leq 40\%$, die keinen ACE-Hemmer vertrugen, in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie über 33,7 Monate (Median) mit 1×32 mg Candesartan täglich bzw. Placebo behandelt. Der kombinierte primäre Zielparameter kardiovaskulärer Tod oder stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz war in der Candesartan-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe (33,0 % / 40 %), was in erster Linie auf den Rückgang der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (20,4 % / 28,2 %) und weniger auf die kardiovaskuläre Mortalität (21,6 % / 24,8 %) zurückzuführen ist. Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant reduziert (26,2 % / 29,2 %). Ein günstiges Ergebnis aus dieser Studie ist nur für die Subgruppe der Herzinsuffizienzpatienten ableitbar, die nicht mit einem ACE-Hemmer wegen Unverträglichkeit behandelt werden konnten.

Günstig haben sich die Sartane zum Teil bei der Behandlung der diabetischen Nephropathie [15, 17, 18, 47, 48] ausgewirkt; weiter zu erforschen wäre auch das Ergebnis, daß ein Typ-II-Diabetes unter Sartanen weniger häufig als unter Atenolol und Amlodipin neu aufgetreten war. Hier wird zu klären sein, ob es sich dabei um günstige Effekte der Angiotensin-II-Rezeptorblocker oder um eine ungünstige Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker oder Kalziumantagonisten auf den Kohlenhydratstoffwechsel gehandelt hat. Bei einer Vergleichsstudie (MOSES) [49] von 600 mg/d Eprosartan und 10 mg/d Nitrendipin bei 1352 Patienten nach zerebrovaskulärem Ereignis kam es zur Reduktion des kombinierten primären Endpunktes Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre bzw. zerebrovaskuläre Ereignisse (30,2 % / 38,0 %). Tödliche kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich auf (2,9 % / 3,6 % bzw. 1,5 % / 1,2 %) [50]. Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant gesenkt (8,3 % / 7,8 %).

Literatur:

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA 1967; 202: 116–22.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. JAMA 1970; 213: 1143–52.
3. U. S. Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. Circ Res 1977 (Suppl I); 40: I-98–105.
4. Reader R, Bauer GE, Doyle AE. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980; 1: 1261–7.
5. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial (EWPHE). Lancet 1985; 1: 1349–54.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.
7. MRC Working Group. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Brit Med J 1992; 304: 405–12.
8. Holme I, Helgeland A, Hjermann I et al. Correlates of blood pressure change in middle-aged male mild hypertensives: results from the untreated control group in the Oslo hypertension trial. Am J Epidemiol 1988; 127: 742–52.
9. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–5.
10. Berglund G, Sannerstedt R, Andersson O et al. Coronary heart-disease after treatment of hypertension. Lancet 1978; 1: 1–5.
11. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in the elderly in primary care. Brit Med J 1986; 293: 1145–51.
12. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). J Hypertens 1996; 14: 1237–45.
13. Staessen J, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–64.
14. Liu L, Wang J, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998; 16: 1823–9.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–60.
16. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–9.
18. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870–8.
19. Hansson L. Editorial note on the HAPPHY trial: primary prevention against coronary heart disease with β -blockers ruled out by HAPPHY? J Hypertens 1987; 5: 573–4.
20. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G et al. Primäre Prävention mit Metoprolol bei Patienten mit Hypertonie (Angaben zur Mortalität in der MAPHY-Studie). Therapiewoche 1988; 38: 51–61.
21. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). JAMA 1996; 276: 785–91.
22. Rosei EA, Palu CD, Leonetti G et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. J Hypertens 1997; 15: 1337–44.
23. Brown M, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
24. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967–75.
25. The GLANT Study Group. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension – the GLANT study. Hypertens Res 1995; 18: 235–44.
26. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
27. Wing LMH, Reid CM, Ryan Ph et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly (ANBP2). N Engl J Med 2003; 348: 583–92.
28. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106: 2422–7.
29. Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289: 2073–82.
30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
31. The IPPPSH Collaborative Group. The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH): objectives and methods. Eur J Clin Pharmacol 1984; 27: 379–91.
32. Hansson L, Hedner Th, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.
33. Lindholm LL, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For

- Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
34. Lindholm LL, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE-DM): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
 35. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE-ISH) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–8.
 36. Stevo J, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
 37. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13: 18–24.
 38. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens* 2005; 18: 287–94.
 39. Lithell H, Hansson L, Skoog T et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
 40. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–75.
 41. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
 42. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
 43. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
 44. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
 45. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
 46. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
 47. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus (a blood pressure-independent effect). *Circulation* 2002; 106: 672–8.
 48. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.
 49. Schrader J, Lüders St, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
 50. Lüders St. Persönliche Mitteilung (s.lueders@kh-clp.de).

Prof. Dr. med. Konrad Wink

Medizinstudium in Tübingen und Freiburg. 25jährige klinische Tätigkeit am Klinikum Essen der Ruhruniversität Bochum, an der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg und als Chefarzt der Inneren Abteilung im Kreiskrankenhaus Aurich auf internistischem und kardiologischem Gebiet mit Schwerpunkt invasive und nichtinvasive Diagnostik. Ab 1989 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn. Seit 1996 ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Berlin, seit 2000 Vorsitzender des Ärztensausschusses „Arzneimittelsicherheit“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stetige Lehrtätigkeit an der Universität Freiburg mit Seminaren über klinische Arzneimittelprüfung sowie Bewertung und Interpretation von wissenschaftlichen Publikationen. Autor zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen und Bücher.



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