

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## Wozu AT1-Rezeptorantagonisten?

Berent R, Auer J, Eber B, Laßnig E

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology* 2000; 7

(11), 452-455

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

## IM FOKUS

# Patientenfälle aus der klinischen Praxis zum Thema „Antikoagulation“

Teilnahme kostenlos

Die „Direkten oralen Antikoagulantien“ (DOAKs) haben einen großen Stellenwert in der Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patient:innen mit Vorhofflimmern und der Therapie venöser Thromboembolien. Mit dem AF-CARE Konzept legen die 2024 aktualisierten ESC-Guidelines für das Management von Vorhofflimmern den Fokus auf einen patientenzentrierten, interdisziplinären Ansatz. Eine bedeutende Rolle spielt dabei das Management von Komorbiditäten. In diesem Webinar werden verschiedene klinische Situationen anhand von Patientenfällen diskutiert und Ihre Fragen zur Antikoagulation beantwortet.

**Live stream und on demand**



**13.05.2025**

18:00 – 18:45 Uhr

[link.fomf.at/daiichi-0525](https://link.fomf.at/daiichi-0525)



**Referent**

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber  
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee



**03.06.2025**

18:00 – 18:45 Uhr

[link.fomf.at/daiichi-0625](https://link.fomf.at/daiichi-0625)



**Referent**

Priv.-Doz. Dr. Sebastian Reinstadler  
Universitätsklinik Innsbruck

In freundlicher Zusammenarbeit mit



Daiichi-Sankyo

AT/AFI/03/25/0002

# WOZU AT1-REZEPTORANTAGONISTEN?

## ZUSAMMENFASSUNG

ACE-Hemmer sind nun seit fast 20 Jahren im klinischen Einsatz. Ihre Effektivität in der Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und bei nephrologischen Erkrankungen wurde durch eine große Zahl an randomisierten, prospektiven Studien belegt. Zusätzlich ist das Nebenwirkungsprofil (inklusive seltener Nebenwirkungen) dieser Substanzklasse durch die langjährige Anwendung gut dokumentiert. Unter einer AT1-Rezeptorantagonistherapie konnte bislang eindeutig gezeigt werden, daß das Auftreten von Nebenwirkungen, im speziellen des Reizhustens, deutlich seltener ist und im Placebobereich liegt, was die Compliance der Patienten sicherlich erhöht. Klinisch finden sich allerdings kaum Unterschiede in der Hämodynamik bei der Einnahme von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten. AT1-Rezeptor-

antagonisten blockieren sicherlich effektiver die AT1-rezeptorvermittelte Vasokonstriktion, währenddessen sich die ACE-Hemmwirkung aus einer partiellen Abnahme der Angiotensin-II-Bildung und der Akkumulation von Bradykinin zusammensetzt. Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann der AT1-Rezeptorantagonist nicht als Alternative zum ACE-Hemmer empfohlen werden, außer ein Absetzen des ACE-Hemmers ist wegen Nebenwirkungen notwendig. Auch die Kombinationstherapie, AT1-Rezeptorantagonist plus ACE-Hemmer, stellt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine etablierte Therapie dar.

## EINLEITUNG

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) ist ein klassisches Hormonsystem, dessen primäres Effektorhormon Angiotensin II (AT II) darstellt. AT II spielt eine entschei-

dende Rolle in der Regulation des intravaskulären Flüssigkeitshaushaltes, des Gefäßwiderstandes und somit des Blutdruckes. Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen der Niere synthetisiert und bewirkt eine Umwandlung von dem hauptsächlich in der Leber produzierten Angiotensinogen in Angiotensin I (AT I). Durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), das zum Großteil im Gefäßendothel (die Endothelzellmasse der Gefäße beträgt im Organismus etwa 1,5 kg), aber auch in der Niere, dem Herzen oder den Nebennieren synthetisiert wird, wird AT I in AT II verwandelt. Durch ACE wird zusätzlich zirkulierendes Bradykinin abgebaut, was bei einer gesteigerten Aktivität von ACE, wie im Rahmen der arteriellen Hypertonie, zu einer Abnahme des zirkulierenden Bradykinins und konsekutiv der NO-Spiegel führt (Abb. 1). Dadurch werden wichtige hormonelle Wirkungen des Bradykinins, wie die Natri- und Diurese, die Vasodilatation oder die Hem-

Abbildung 1: Das Renin-Angiotensin-System; Entstehungswege für Angiotensin II

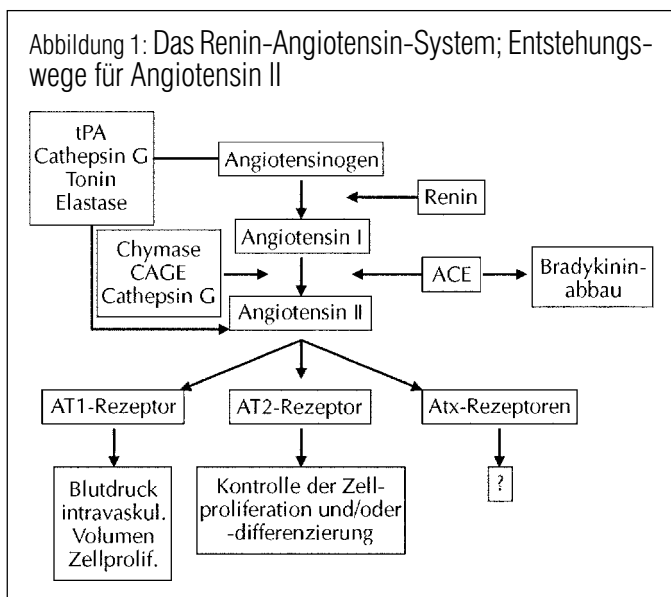
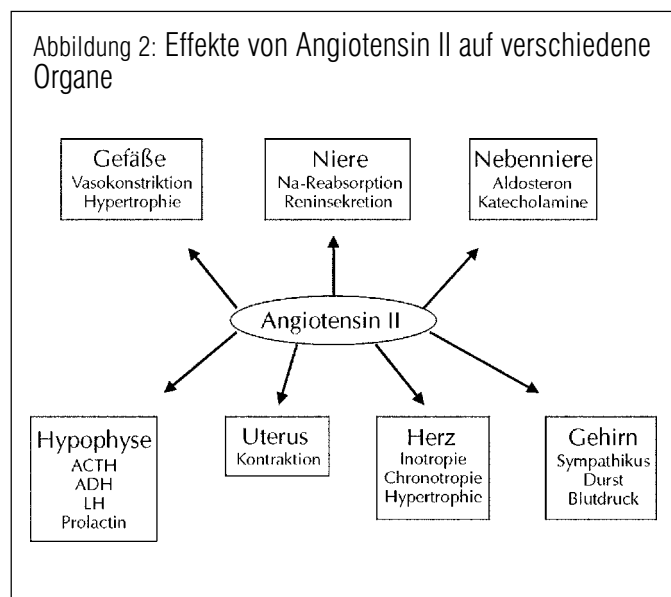


Abbildung 2: Effekte von Angiotensin II auf verschiedene Organe



mung der Muskelzellen- und Fibroblastenhypertrophie, vermindert.

Neben diesem zirkulierenden, systemischen RAS gibt es noch ein lokales, gewebeständiges RAS, das sich in verschiedenen Organen, wie Herz, Nieren, Nebennieren, Uterus oder Gehirn, befindet. Die Bildung von AT II wird allerdings nicht nur durch ACE katalysiert, sondern auch durch andere gewebeständige Enzyme wie die H-Chymase, die im menschlichen Herzen für etwa 80 % der AT II-Bildung verantwortlich ist, Cathepsin G, Elastase, Tonin oder Trypsin (Abb. 1).

AT II bindet an Angiotensinrezeptoren, wobei man hier verschiedene Subtypen, Angiotensin 1-(AT1-) bis Angiotensin 7-(AT7-) Rezeptoren, unterscheiden kann. Die Stimulation von AT1-Rezeptoren bewirkt (Abb. 2):

- Vasokonstriktion
- Vermehrte Flüssigkeits- und Na-Rückresorption (über Aldosteronproduktion)
- Vermehrte ADH-Sekretion
- Muskelzellenhypertrophie (Gefäße, Myokard)
- Fibroblastenhypertrophie
- Vermehrte Endothelinsekretion
- Erhöhung der Katecholaminspiegel (zentral und peripher)

- Produktion freier Sauerstoffradikale
- Abnahme der Bradykinin- und NO-Spiegel

AT2-Rezeptoren finden sich vor allem in fetalem Gewebe, Gehirn, Nebennieren, Uterus, Gefäßendothel und Myokard. Sie dürften einerseits eine Rolle in Wachstum und Entwicklung, andererseits im Rahmen von Heilungsprozessen nach Gewebeschädigung spielen (Apoptose und Remodelling). Die Bedeutung der Rezeptoren AT3–AT7 ist derzeit ungeklärt.

## DIE HEMMUNG DES RAS

ACE-Hemmer blockieren die Umwandlung von AT I in AT II, wobei alternative Wege der AT II-Bildung nicht beeinflusst werden. Zusätzlich wird der Abbau von Bradykinin blockiert (Abb. 1). Dies dürfte für den in bis zu 20 % der Fälle auftretenden Reizhusten als Nebenwirkung der ACE-Hemmertherapie verantwortlich sein. Die günstigen Wirkungen der ACE-Hemmer sind aber ohne die Beteiligung von Bradykinin nicht denkbar.

AT1-Rezeptorantagonisten haben keinen Effekt auf den Bradykininabbau. Sie blockieren spezifisch

und selektiv die AT1-Rezeptoren und damit die physiologischen und pathophysiologischen Wirkungen von AT II. AT2-Rezeptoren, ACE und der negative Feedback-Mechanismus der Reninsynthese werden nicht blockiert, wodurch es zu einer vermehrten AT II-Produktion kommt, das an nicht blockierten AT2-Rezeptoren wirksam ist. Dadurch kommt es unter anderem zu einem Anstieg der NO-Spiegel. Insgesamt sind klinisch die günstigen hämodynamischen Effekte der ACE-Hemmer auch unter einer AT1-Rezeptorblockade vorhanden (Tab. 1). Theoretisch erscheint aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus somit auch die Kombination ACE-Hemmer plus AT1-Rezeptorantagonist sinnvoll.

Tabelle 1: Unterschiede ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten; starke Pfeile – Kumulation der Effekte unter Kombination ACE-Hemmer plus AT1-Rezeptorantagonisten

	ACE-Hemmer	AT1-Rezeptorantagonisten
Angiotensin II	↓	↑
Bradykinin	↑	–
NO	↑	↑
Renin	↑	↑
AT1-Stimulation	↓	↓↓
AT2-Stimulation	↓	↑
Sympathikus	↓	–↓

Tabelle 2: Pharmakologie der AT1-Rezeptorantagonisten

	Losartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Eprosartan	Telmisartan
Aktiver Metabolit	ja/E3174	nein	nein	nein	nein	nein
Bioverfügbarkeit (%)	33	25	60–80	42	13	40–60
Halbwertszeit (h)	2/6–9	6–9	11–15	5–9	5–9	–24
Eiweißbindung (%)	> 99	94–97	90–92	>99	98	> 98
Dosierung (tgl.)	1- bis 2x	1x	1x	1x	1x	1x
Tagesdosis (mg)	50–100	80–320	150–300	4–16	400–800	40–80
Wechselwirkungen	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Renale Elimination	35 %	13 %	20 %	33 %	7 %	< 2 %

## AT1-REZEPTORANTAGONISTEN

### Pharmakologie (Tab. 2)

Klinisch bedeutende Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bislang nicht beschrieben. Unter Candesartan-Cilexetil oder Telmisartan kann es allerdings zu einem Anstieg des Digoxinspiegels kommen.

Das Nebenwirkungsprofil der AT1-Rezeptorantagonisten ist mit dem von ACE-Hemmern durchaus vergleichbar. Eine Ausnahme sind die Nebenwirkungen, die auf Bradykinin zurückgeführt werden, wie der Reizhusten oder das Angioödem, die wesentlich seltener aber auch unter AT1-Rezeptorantagonisten beschrieben sind. Insgesamt liegt die Nebenwirkungsrate im Placebobereich.

Im Gegensatz zu anderen AT1-Rezeptorantagonisten besitzt Losartan einen urikosurischen Effekt, der durch die Grundsubstanz, aber nicht durch seine Metaboliten hervorgerufen wird.

### Hypertonie

AT1-Rezeptorantagonisten wurden primär zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt. In zahlreichen vergleichenden Untersuchungen hat sich gezeigt, daß die blutdrucksenkende Wirkung durchaus der Effektivität von  $\beta$ -Blockern, Ca-Antagonisten, Diuretika oder ACE-Hemmern entspricht. In der Regel dauert es 4–6 Wochen, bis die volle Wirkung erreicht ist. Durch die zusätzliche Gabe von Diuretika, im speziellen Thiaziddiuretika, kann die Wirkung noch verstärkt werden.

Einige Daten deuten darauf hin, daß der blutdrucksenkende Effekt der verschiedenen AT1-Rezeptorantagonisten nicht gleich stark ist. Basierend auf einer Metaanalyse hat die US-FDA (Food and Drug Administration) allerdings geschlossen, daß keine signifikanten Wirkungsunterschiede bestehen.

Daten über die Beeinflussung der Morbidität und Mortalität unter der Anwendung von AT1-Rezeptorantagonisten liegen derzeit noch nicht vor, einige Studien laufen allerdings noch (LIFE, VALUE, SCOPE) [1].

ACE-Hemmer sind in der Lage, über die blutdrucksenkende Wirkung hinaus, eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) zu bewirken. Dies konnte in mehreren Metaanalysen gezeigt werden [2]. Durch die selektive Blockierung der AT1-Rezeptoren kann auch das lokale, gewebeständig produzierte AT II (80 % des AT II werden im Herzen lokal gebildet) seine Wirkung auf den Herzmuskel nicht erzielen. Somit besitzen die AT1-Rezeptorantagonisten das Potential, in der Regression der LVH und der myokardialen Fibrose zumindest gleich effektiv zu sein wie die ACE-Hemmer; die alleinige Stimulation der AT2-Rezeptoren könnte Vorteile bringen [3]. Derzeit gibt es allerdings dazu keine ausreichenden Studienergebnisse.

Hinweise, daß die Kombination von AT1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern eine Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung bringt, gibt es, möglicherweise wirkt sich dies auch günstig auf das linksventrikuläre Myokard aus (Senkung des AT II-

Spiegels, Bradykininanstieg, AT1-Rezeptorblockade, AT2-Rezeptorstimulation).

### Herzinsuffizienz

Die Standardtherapie der Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion ist derzeit eine Therapie, bestehend aus ACE-Hemmer, Diuretika, Digitalis und  $\beta$ -Blocker. Durch den Einsatz von ACE-Hemmern konnte die Progression der linksventrikulären Dilatation und der Herzinsuffizienzsymptomatik deutlich gesenkt werden. Somit verringern sie das Fortschreiten der Grunderkrankung und die Mortalität, verhindern diese aber nicht [4, 5]. In den letzten Jahren sind zunehmend Daten von kleineren Studien publiziert worden, die annehmen lassen, daß die AT1-Rezeptorantagonisten von ähnlicher Wirksamkeit wie die ACE-Hemmer sind. In der ELITE I-Studie hatte man den Eindruck, daß Losartan in der Senkung der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt effektiver sei als Captopril. In der folgenden ELITE II-Studie konnte in einer 2jährigen Beobachtungsdauer kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität als primären Endpunkt festgestellt werden [6, 7]. Zusätzlich zeigte sich in der RESOLVD Pilot Study mit Candesartan vs. Enalapril eine höhere Mortalität unter Candesartan, sodaß ein vorzeitiger Abbruch der Studie erfolgte [8].

Für die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten gibt es aus tierexperimentellen Untersuchungen vielversprechende Daten. Diese konnten allerdings in klinischen Studien bislang nicht eindeutig bestätigt werden [8].

Diesbezüglich laufen noch mehrere Untersuchungen (ValHeFT, CHARM).

### Nephrologie

Der größere antiproteinurische Effekt der ACE-Hemmer im Vergleich zu anderen Antihypertensiva wurde in vielen Studien nachgewiesen [9]. Die spezifische, nephroprotektive, über die Blutdrucksenkung hinausgehende Wirkung ist in großen prospektiven Untersuchungen sowohl bei diabetischer als auch nichtdiabetischer Nephropathie bewiesen worden. Die Veränderung der renalen Hämodynamik im Sinne einer Abnahme des Filtrationsdrucks und auch das Ausmaß der Reduktion der Proteinurie entsprechen bei Einnahme von AT1-Rezeptorantagonisten den ACE-Hemmern [10]. Bezüglich der nephroprotektiven Wirkung sind positive, antiproliferative aber auch negative Effekte unter der gesteigerten AT2-Rezeptorstimulation beschrieben, sodaß hier noch prospektive Studien abgewartet werden müssen. Auch die Kombination beider Substanzen kann derzeit noch nicht empfohlen werden.

### Literatur:

1. JNC VI – The sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–46.
2. 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.
3. Dahlof B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodelling: a review. J Hum Hypertens 1995; 9 (Suppl 5): 37–44.
4. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995; 273: 1450–6.
5. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long term ACE-Inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1575–81.
6. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effects 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.
7. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747–52.
8. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive cardiac failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD pilot study investigators. Circulation 1999; 100: 1056–64.
9. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1963–74.
10. Schneider M, Mann J, Schmieder R. Medikamentöse Nephroprotektion. Internist 2000; 41: 679–87.

### **Korrespondenzadresse:**

OA Dr. med. Robert Berent  
II. Interne Abteilung mit  
Kardiologie und Intensivstation  
A.ö. Krankenhaus der Barmherzigen  
Schwestern vom Hl. Kreuz  
A-4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42,  
E-mail: robert.berent@khwels.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

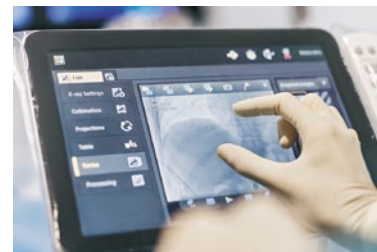
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)