

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

GOEBEL M, MUSCHA STECKELINGS U, UNGER T
*Was leisten ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten jenseits der
Blutdrucksenkung?*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2004;
8 (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.

Was leisten ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten jenseits der Blutdrucksenkung?

M. Goebel, U. Muscha Steckelings, Th. Unger

ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten spielen eine wichtige Rolle in der Behandlung kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen. Nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin gelten die ACE-Hemmer (in entsprechender Kombination mit anderen kardiovaskulären Therapeutika) weiterhin als Mittel der ersten Wahl für die Indikationen chronische Herzinsuffizienz, Postmyokardinfarkt mit eingeschränkter Ventrikelfunktion, kardiovaskuläres Hochrisiko und diabetische (Typ 1) Nephropathie. Hier sollten AT1-Rezeptorantagonisten v.a. bei Unverträglichkeiten gegenüber ACE-Hemmern eingesetzt werden. Die AT1-Rezeptorantagonisten haben durch viele Studien ihre Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bewiesen und ziehen in vielen Indikationen mit den ACE-Hemmern gleich. Für die Indikation „Diabetische Nephropathie“ hypertoner Typ 2-Diabetiker werden bevorzugt Irbesartan und Losartan in entsprechend hoher Dosierung verwendet. Für den Wert einer Kombinationstherapie gibt es mit vorläufiger Ausnahme der chronischen Herzinsuffizienz (s. CHARM-Studie) keinen gesicherten Hinweis auf Vorteile. Die LIFE-Studie zeigt erstmalig die Überlegenheit eines AT1-Rezeptorantagonisten gegenüber einem etablierten Betarezeptorenblocker bei Hypertonikern mit gesteigertem Risiko (linksventrikuläre Hypertrophie), insbesondere wenn bei diesen Patienten zusätzlich Diabetes mellitus droht oder vorliegt.

ACE-inhibitors and AT1-receptor antagonists play an important role in the treatment of cardiovascular and renal disease. Applying to the criteria of "evidence based medicine", ACE-inhibitors (in respective combination with other cardiovascular therapeutics) are the first-line treatment for the following indications: heart failure, postmyocardial infarction with ventricular dysfunction, cardiovascular high-risk and diabetic (type 1) nephropathy. In case of ACE-inhibitor intolerance, AT1-receptor antagonists should be given. AT1-receptor antagonists (Losartan and Irbesartan in particular) have been proven to be effective and therefore become the first-line treatment in patients suffering from hypertension combined with diabetic (type 2) nephropathy. However, the preference of AT1-receptor antagonists for this indication is also due to a lack of comparable clinical studies using ACE-inhibitors. So far, the combination of ACE-inhibitors with AT1-receptor antagonists does not show any proven benefits except for the indication heart failure (s. CHARM-Study). The LIFE-Study demonstrates for the first time the superiority of an AT1-receptor antagonist, given to high-risk (leftventricular hypertrophy) patients with hypertension, compared to an established betareceptor-inhibitor, particularly if these patients have diabetes mellitus. *J Hypertonie 2004; 8 (2): 7-11.*

Für die Behandlung des Bluthochdrucks stehen eine Vielzahl von etablierten, wirksamen Medikamenten zur Verfügung. Eine wichtige Gruppe dieser antihypertensiven Medikamente basiert auf Wirkstoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System (RAS) einwirken. Hierzu zählen Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE-) Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Typ1- (AT1-Rezeptor-) Antagonisten. ACE-Hemmer gehören zu den am häufigsten verschriebenen Substanzen in der Behandlung der Hypertonie. Daneben sind sie Mittel der ersten Wahl für die Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, für Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion nach Myokardinfarkt sowie für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Gruppe der AT1-Rezeptorantagonisten ist bisher nur zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen. Seit der LIFE-, der IDNT- und der RENAAL-Studie wird die Datenlage bezüglich alternativer Indikationen der AT1-Rezeptorantagonisten zunehmend sicherer, vor allem im Bereich der diabetischen Nephropathie bei Typ 2-Diabetes mellitus und bei Hypertonikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (linksventrikuläre Hypertrophie), im letzteren Fall insbesondere bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage.

Hypertonie

In den letzten zehn Jahren hat die Anwendung von ACE-Hemmern in der Behandlung der Hypertonie deutlich zugenommen. Heute sind sie die für diese Indikation am meisten verschriebene Substanzgruppe. Im Vergleich zu Diuretika und Betablockern sind die ACE-Hemmer metabolisch neutral, induzieren keine Abnahme von Serumkalium und -Magnesium, haben einen erwünschten antiproteinurischen und nephroprotektiven Effekt und bewirken eine starke Regression der linksventrikulären Hypertrophie. In kontrollierten klinischen Langzeitstudien wurde bisher bei Hypertonikern eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Trandolapril und Ramipril nachgewiesen.

Die Gruppe der AT1-Rezeptorantagonisten (Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan-Cilexetil, Telmisartan, Eprosartan, Olmesartan), die sich insgesamt durch eine sehr gute Verträglichkeit auszeichnet, ist bisher nur zur Behandlung arterieller Hypertonie zugelassen. Eine Ausnahme bildet der Wirkstoff Irbesartan, der auch zur Behand-

Verwendete Abkürzungen

NNT – Number Needed to Treat (Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhüten); TIA – Transient Ischemic Attack; NYHA – New York Heart Association; LVEF – Left-Ventricular Ejection Fraction

Studien:

LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension; IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; RENAAL – Reduction in End Points in NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) with the Angiotensin II Antagonist Losartan; MICRO-HOPE – Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation; AIPRI – ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency; IRMA – Irbesartan Micro Albuminuria type II diabetes mellitus in hypertensive patients; PROGRESS – The perindopril protection against recurrent stroke study; ONTARGET – The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; TRANSCEND – Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Inhibitor Intolerant Patients with Cardiovascular Disease; OPTIMAAL – Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the AT1 Antagonist Losartan; VALIANT – VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion; CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; ELITE – Evaluation of Losartan in the Elderly Study; RESOLVD – Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction; ValHEFT – Valsartan Heart Failure Trial; CHARM – Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity

Aus dem Center for Cardiovascular Research (CCR) / Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Charité Campus Mitte, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Korrespondenzadresse: Matthias Goebel, Center for Cardiovascular Research (CCR)/Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Hessische Straße 3-4, D-10115 Berlin, E-mail: matthias.goebel@charite.de

lung einer Nephropathie bei Patienten mit Hypertonie und Typ 2-Diabetes mellitus eingesetzt wird.

Bezüglich ihrer blutdrucksenkenden Wirksamkeit können die AT1-Rezeptorantagonisten mit den ACE-Hemmern, Betablockern, Kalziumantagonisten und dem Diuretikum Hydrochlorothiazid verglichen werden. In Kombination mit einem Diuretikum kann, wie bei ACE-Hemmern, der antihypertensive Effekt der AT1-Rezeptorantagonisten deutlich verstärkt werden. Obwohl AT1-Rezeptorantagonisten wie ACE-Hemmer bei Hypertonikern eine deutliche Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie bewirken [1], wurden bisher keine diesbezüglichen Vergleichsuntersuchungen zwischen beiden Substanzgruppen durchgeführt.

Seit der LIFE-Studie liegen jedoch die Ergebnisse zur Beeinflussung der hypertoniebedingten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch den AT1-Rezeptorantagonisten Losartan im Vergleich zum Betarezeptorenblocker Atenolol vor, wobei die Dosis in beiden Gruppen schrittweise von 50 auf 100 mg in Kombination mit Hydrochlorothiazid (12,5 bis 25 mg) auftitriert wurde, bis ein Zielblutdruck von $< 140 / < 90$ mmHg erreicht war [2, 3]. In dieser Langzeitstudie an über 9.000 Hypertonikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (Zeichen der Linksherzhypertrophie) war der primäre Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall oder Myokardinfarkt) mit 23,8 % pro 1.000 Patientenjahren in der Losartangruppe versus 27,9 % in der Atenololgruppe signifikant verringert. Dieser Unterschied war hauptsächlich auf eine Verringerung der Schlaganfallinzidenz um 25 % zurückzuführen. Noch deutlicher zeigten sich die Unterschiede zugunsten des AT1-Rezeptorantagonisten bei den Diabetikern (relative Risikoreduktion 24 %). Die linksventrikuläre Hypertrophie war in der Losartangruppe ebenfalls gegenüber der Atenolol-Gruppe vermindert, während die erreichte Senkung des Blutdrucks (weitere Antihypertensiva außer Betablockern, AT1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern waren zur Blutdrucknormalisierung erlaubt) in beiden Gruppen identisch war.

Diabetische und nicht-diabetische Nephropathie

In großen, kontrollierten klinischen Langzeitstudien haben die ACE-Hemmer, v.a. Captopril und Ramipril, ihre nephroprotektiven Effekte bei Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus unter Beweis gestellt. Ein günstiger Effekt konnte in einer Studie mit über 400 Patienten gezeigt werden, die an fortgeschrittener diabetischer Nephropathie litten [4]: Captopril verringerte im Vergleich mit Placebo das Risiko des Fortschreitens der diabetischen Nephropathie signifikant. Nur noch die Hälfte der Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt (Dialysebedürftigkeit, Nierentransplantation oder Tod). Seit dieser Studie werden ACE-Hemmer bei Typ 1-Diabetikern mit beginnender oder fortgeschrittener Nephropathie als Therapiemittel der Wahl eingesetzt, um die Progression des Nierenversagens zu verlangsamen.

In der MICRO-HOPE-Studie konnte an Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus mit kardiovaskulärer Erkrankung und mit oder ohne Mikroalbuminurie gezeigt werden, daß Ramipril die Entwicklung der diabetischen Nephropathie und diabetische Komplikationen verringert [5, 6].

Ein positiver Effekt von ACE-Hemmern ist bei nicht diabetischen, chronischen Nierenerkrankungen ebenfalls erkennbar [7–9]. In der AIPRI-Studie wurden niereninsuffiziente Patienten, deren Blutdruck durch andere Antihypertensiva bereits auf normotone Werte gesenkt worden war, additiv mit dem ACE-Hemmer Benazepril behandelt. Das Risiko einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion oder gar die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung war in der Patientengruppe, die mit Benazepril behandelt wurde, über einen Zeitraum von 3 Jahren um ungefähr 50 % vermindert. Besonders profitierten Patienten, die an einer chronischen, glomerulären Nierenerkrankung oder an einer Proteinurie $> 1,0$ g/24 h litten.

Was die nephroprotektive Wirkung von AT1-Rezeptorantagonisten betrifft, liegen bisher Daten placebokontrollierter Langzeitstudien für den Effekt von Losartan und Irbesartan bei Typ 2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie vor. In den Untersuchungen mit Losartan 50–100 mg/Tag (RENAAL-Studie [10]; 1.513 Patienten) und Irbesartan 75–300 mg/Tag (IDNT-Studie [11]; 1.715 Patienten) wurden die Verdoppelung der Ausgangs-Serum-Kreatininkonzentration, Entwicklung von Nierenversagen oder Gesamtmortalität als primäre Endpunkte festgelegt. Sekundärer Endpunkt war die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnte sowohl in der Losartan- als auch in der Irbesartangruppe unabhängig von der Blutdrucksenkung eine signifikante Risikoreduktion für den primären Endpunkt beobachtet werden. Die relative Risikoreduktion betrug bei Losartan 16 % (NNT: 28) und bei Irbesartan 20 % (NNT: 15) gegenüber Placebo. Interessanterweise zeigte Irbesartan auch gegenüber dem Kalziumantagonisten Amlodipin (10 mg/Tag) eine signifikante Verringerung des relativen Risikos von 23 % bei gleicher Blutdrucksenkung.

Eine weitere Untersuchung mit einer kleineren Zahl von Typ 2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie (IRMA-2-Studie; 590 Patienten) konnte belegen, daß Irbesartan in einer Dosierung von 300 mg täglich im Vergleich zu Placebo wiederum blutdruckunabhängig das Risiko der Entwicklung einer Nephropathie signifikant vermindert (relative Risikoreduktion 70 %, NNT: 10) [12].

Somit sind gegenwärtig die AT1-Rezeptorantagonisten Losartan und Irbesartan bei der Behandlung hypertoner Patienten mit diabetischer Nephropathie (Typ 2-Diabetes) als den ACE-Hemmern zumindest gleichwertig anzusehen (für die Letzteren existieren bislang keine gleichrangigen evidenzbasierten Daten bei Typ 2-Diabetes); die Ergebnisse entsprechender Studien mit AT1-Rezeptorantagonisten bei nicht-diabetischer Nephropathie bzw. Nephropathie bei Typ 1-Diabetes stehen noch aus.

Koronare und vaskuläre Erkrankungen mit normaler Herzfunktion (Hochrisiko-Patienten)

Der Frage nach dem Nutzen einer Behandlung mit ACE-Hemmern bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde in einer doppelt-blinden, placebokontrollierten Langzeitstudie (HOPE-Studie) mit einer Beobachtungsdauer von durchschnittlich fünf Jahren nachgegangen [13, 14]. 9.297 Hochrisiko-Patienten im Alter von über 55 Jahren wurden randomisiert und mit dem ACE-Hemmer Ramipril bzw. mit Placebo behandelt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten zusätzlich die notwendige Standardmedikation. Der Blutdruck war im gesamten Kol-

lektiv bereits vor Studienbeginn normotensiv eingestellt. Ramipril senkte den Blutdruck während der Studiendauer nicht nennenswert weiter ab. Der primäre Endpunkt (Myokardinfarkt, Apoplex oder kardiovaskulärer Tod) wurde in der mit Ramipril behandelten Gruppe von um 22 % weniger Patienten erreicht als in der Placebo-Gruppe, das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle nahm unter Ramipril um 26 %, das Risiko für Myokardinfarkt um 20 % und das für Schlaganfall um 32 % ab. Die Gesamtmortalität wurde um 16 % reduziert. Unerwartet war die Beobachtung, daß das Risiko, neu an Diabetes mellitus zu erkranken, unter Ramipril um 34 % reduziert war. Doch zumindest in einer Subpopulation mit 24 Stunden-Blutdruckmessung hat sich gezeigt, daß Ramipril in der HOPE-Studie den Blutdruck noch deutlicher gesenkt hat, als man mit der Ordinationsmessung angenommen hat.

In der randomisierten, doppelblinden Verlaufsstudie PROGRESS wurde an 6.105 TIA- und Schlaganfallpatienten, zur einen Hälfte hyperten, zur anderen Hälfte normoton, untersucht, ob der ACE-Hemmer Perindopril als Monotherapie oder in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid vor weiteren zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen schützen kann [15]. Die Patienten wurden im Durchschnitt über vier Jahre beobachtet. Insgesamt wurde die Schlaganfallrate um 28 % gesenkt, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse um 26 %. Unter Kombinationstherapie (Perindopril plus Indapimid) wurde bei einer Blutruksenkung von 12/5 mmHg im Vergleich zur Placebogruppe das Risiko für weitere Schlaganfälle um 43 % reduziert. Die Monotherapie mit Perindopril senkte den Blutdruck im Schnitt nur um 5/3 mmHg. Außerdem war keine Abnahme des Risikos für Schlaganfall, Gesamtmortalität und andere kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur Placebogruppe erkennbar. Die Studie zeigt zudem keinen signifikanten Unterschied zwischen hypertonen und normotonen Patientengruppen.

Die EUROPA-Studie hingegen zeigte eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse auch unter einer Monotherapie mit Perindopril [16]. In dieser Studie, an der 13.655 Patienten mit geringem kardiovaskulärem Risiko teilnahmen, erhielt eine Patientengruppe 8 mg Perindopril, die andere Gruppe Placebo, jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden Medikation. Das Risiko, den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Herzstillstand) zu erreichen, war in der Perindopril-Gruppe um 20 % gegenüber der Placebo-Gruppe reduziert.

Zur Zeit läuft eine randomisierte Doppelblindstudie (ONTARGET, Substudie: TRANSCEND), in der die klinische Wirksamkeit des AT1-Rezeptorantagonisten Telmisartan mit dem ACE-Hemmer Ramipril und deren Kombination verglichen wird [17, 18]. Der primäre Endpunkt ist die Kombination von kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz. Die Studien laufen noch bis zum Jahr 2007. Erst nach Vorliegen der Ergebnisse kann der Stellenwert der AT1-Rezeptorantagonisten für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse beurteilt werden.

Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion

Die Ergebnisse großer Endpunktstudien belegen, daß die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril und Trandolapril die Gesamtmortalität bei Patienten nach

Myokardinfarkt deutlich senken [19]. Die Abnahme der Mortalität war ausgeprägter bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz oder einer linksventrikulären Dysfunktion und wurde mit fortschreitender Behandlungsdauer immer deutlicher.

Was die AT1-Rezeptorantagonisten betrifft, zeigte die kürzlich publizierte OPTIMAAL-Studie [20] keine Überlegenheit von AT1-Rezeptor-Antagonisten gegenüber ACE-Hemmern bei der medikamentösen Sekundär-Prävention nach Herzinfarkt. Allerdings konnte Losartan möglicherweise wegen niedriger Dosierung sein Potential nicht voll zur Geltung bringen.

Die VALIANT-Studie [21, 22] hatte ebenfalls die Zielsetzung, die Wirksamkeit eines ACE-Hemmers (Captopril) mit der eines AT1-Rezeptorantagonisten (Valsartan) bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt und bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu vergleichen. Bei dieser Studie wurden 14.703 Patienten in 3 Behandlungsgruppen aufgeteilt, die entweder mit Valsartan (2 x 160 mg/d), Captopril (3 x 50 mg/d) oder mit der Kombination beider Pharmaka (Captopril 3 x 50 mg/d plus Valsartan 2 x 80 mg/d) behandelt wurden. Bezüglich des primären Endpunktes der Studie (Tod jeglicher Ursache) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientengruppen. Bezüglich der Verträglichkeit zeigte Valsartan allerdings statistisch signifikante Vorteile gegenüber Captopril alleine oder – noch ausgeprägter – gegenüber der Kombination von Captopril und Valsartan.

Chronische Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer sind seit Beginn der 90er-Jahre aufgrund der Ergebnisse einer Reihe von klinischen Endpunktstudien (z. B. CONSENSUS I, HOPE) als Standardtherapie der Herzinsuffizienz etabliert [23]. In Deutschland werden meist niedrigere Dosen von ACE-Hemmern angewendet, als dies in den großen, gut kontrollierten klinischen Studien der Fall ist. Um dem Patienten den größtmöglichen therapeutischen Nutzen zukommen zu lassen, empfiehlt es sich, die in den klinischen Endpunktstudien angewendeten höheren Dosen zu verabreichen, weil nur in diesem Dosisbereich die Verbesserung der Prognose eindeutig belegt ist.

Wesentlich weniger klinische Studien existieren bislang über die Wirksamkeit von AT1-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Die bisherigen großen klinischen Endpunktstudien wie ELITE II und RESOLVD haben widersprüchliche und teilweise schwer zu interpretierende Ergebnisse erbracht [24, 25]. In einer weiteren Endpunktstudie (ValHeFT-Studie) wurde Valsartan in einer Dosierung von bis zu 2 x 160 mg täglich an über 5.000 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) und einer Ejektionsfraktion von < 40 % gegen Placebo geprüft [26]. Die Patienten erhielten Valsartan oder Placebo zusätzlich zu ihrer Standardmedikation (ACE-Hemmer, Diuretika, Digoxin, Betablocker). Über die Studiendauer von zwei Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtsterblichkeit zwischen den beiden Gruppen. Jedoch wurde eine signifikante Abnahme des kombinierten Endpunktes zugunsten von Valsartan beobachtet. Für diesen Unterschied war die niedrige Hospitalisationsrate unter Valsartan im Vergleich zur Placebogruppe verantwortlich. Ein weiterer wichtiger Befund war, daß sich die Nebenwirkungen von Valsartan nicht signifikant von denen von Placebo unterschieden.

Die CHARM-Studie [27, 28], ebenfalls eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von AT1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der Herzinsuffizienz, ist aufgeteilt in drei Teilstudien und vergleicht in der Teilstudie CHARM-Added Candesartan mit Placebo als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern, in der Teilstudie CHARM-Alternative Candesartan mit Placebo bei Patienten, die unter einer ACE-Hemmer-Intoleranz leiden, und in der Teilstudie CHARM-Preserved Candesartan mit Placebo bei Patienten mit erhaltener, linksventrikulärer Auswurfraction (LVEF > 40 %). Es wurde gezeigt, daß Candesartan sowohl die Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle als auch die Hospitalisationsrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer Auswurfraction zu reduzieren vermochte und zwar unabhängig davon, ob diese Patienten zusätzlich einen ACE-Hemmer einnahmen oder nicht.

Anhand der vorliegenden Daten aus den großen Endpunktstudien bleiben gegenwärtig die ACE-Hemmer in entsprechend höherer Dosierung die Therapeutika der ersten Wahl. Die AT1-Rezeptorantagonisten scheinen ähnlich wirksam zu sein und empfehlen sich vorläufig insbesondere als Alternativ-Medikation für Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit. Ob sich eine Kombination von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten in der Therapie der Herzinsuffizienz als günstig erweist, wie in mehreren Studien angedeutet (ValHeFT-Studie; CHARM-Added), muß in weiteren Studien geklärt werden.

Literatur:

- Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nyström F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167–76.
- Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Lindholm LH 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: 1004–10.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62 (Erratum in: *N Engl J Med* 1993; 330: 152).
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
- Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 3): S82–5.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–45.
- The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of

nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. 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.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. 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.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699–702 (Summary for patients in: *J Fam Pract* 2002; 51: 595).
- 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.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
- Unger T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. *Am J Cardiol* 2003; 91 (10A): 28G–34G.
- Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 89 (2A): 18A–26A.
- Kloner RA, Birnbaum Y. Cardiovascular Trials Review, 7th Edition. Le Jacq Communications Inc., CT, 2002.
- Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752–60.
- Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JJ, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, Kober L, White HD, Swedberg K, Leimberger JD, Gallo P, Sellers MA, Edwards S, Henis M, Califf RM; VALIANT Investigators. Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 537–44.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–906.
- Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136–9.
- Pitt B 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.
- McKelvie RS et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
- Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
- Swedberg K et al. Candesartan in heart failure—assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. ChARM-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999; 5: 276–82.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.

Matthias Goebel

Geboren 1976 in Filderstadt-Plattenhardt, Baden-Württemberg. Pharmaziestudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg von 1996 bis 2003, seit Oktober 2003 Doktorand am Center for Cardiovascular Research (CCR), Institut für Pharmakologie und Toxikologie in Berlin.



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](#)