

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Aktuelles: Olmesartan: Umfassender

Gefäßschutz durch gezielte

Angiotensin II-Blockade

Moser J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2008; 12

(3), 34-37

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

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](#)

Olmesartan: Umfassender Gefäßschutz durch gezielte Angiotensin II-Blockade

J. Moser

■ Einleitung

Die chronisch-entzündliche Natur der Atherosklerose ist heute unumstritten. Zirkulierende Immunzellen heften sich als Folge einer Interaktion mit aus dem Endothel freigesetzten Adhäsionsmolekülen und Chemokinen an die Gefäße. Diese Mediatoren können wiederum als biochemische Marker für die Gefäßentzündung herangezogen werden; hs- („High sensitivity“-) CRP hat sich beispielsweise als akkurater Indikator für eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos erwiesen und erlaubt diesbezüglich eine Stratifizierung: Werte zwischen 1 und 3 mg/l korrelieren mit einem mittleren Risiko, hsCRP-Spiegel > 3 mg/l mit einem hohen. Lifestylemaßnahmen (z. B. Gewichtsreduktion) und medikamentöse Therapien ermöglichen eine Senkung erhöhter hsCRP-Werte.

Angiotensin II besitzt ebenfalls proinflammatorische Eigenschaften, die im Experiment nachgewiesen wurden [1–3]. Vaskuläre Dysfunktion und Endorganschäden wie kardiale Hypertrophie und Nierenschädigung werden mit Angiotensin II in Verbindung gebracht [4–7]. Die Aktivierung des Subtyps 1 des Angiotensin II-Rezeptors, der durch Angiotensin₁-Rezeptorblocker (AT₁-Blocker) gezielt gehemmt wird, ist im Rahmen der Initiierung und Progression der Atherosklerose von entscheidender Bedeutung [8].

Am Renin-Angiotensin-System angreifende Antihypertensiva wie ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker (ARBs) reduzieren Endorganschäden in Niere und Herz effizienter als andere blutdrucksenkende Agenzien [5, 9–11]. Dass die Substanzen Effekte ausüben, die über ihre reine antihypertensive Wirkung hinausgehen, steht schon länger außer Zweifel.

■ Evaluierung anti-inflammatorischer Eigenschaften

Die prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte EUTOPIA-Studie konzentrierte sich auf die Fragestellung, ob der AT₁-Blocker Olmesartanmedoxomil die vaskuläre Mikroinflammation bei essenzieller Hypertonie reduziert [12]. Probanden mit essenzieller Hypertonie und Zeichen einer Mikroinflammation (hsCRP > 3 mg/l) nahmen an der Studie teil. Außer hsCRP wurden folgende Entzündungsmarker erfasst: hsTNF- (Tumornekrosefaktor-) α , IL- (Interleukin-) 6, ICAM- (Intercellular adhesion molecule-) 1 und MCP- (Monocyte chemo-tactic factor-) 1.

211 Patienten gingen in die Randomisierung ein; die finale Analyse wurde an 199 Teilnehmern vorgenommen, von denen 100 mit Olmesartan und 99 mit Placebo behandelt worden waren. Bestehende atherosklerotische Veränderungen (KHK, pAVK) fanden sich bei jeweils ca. zwei Drittel der Probanden

in beiden Armen, eine Hypercholesterinämie bei jeweils der Hälfte. Zu Studienbeginn betrug die hsCRP-Durchschnittswerte 4,69 mg/l (Olmesartan-Gruppe) bzw. 4,51 mg/l (Placebo), die hsTNF- α -Spiegel 4,63 bzw. 4,13 pg/ml, IL-6 3,56 bzw. 3,62 pg/ml und MCP-1 450 bzw. 455 pg/ml. Die Patienten beider Gruppen wiesen ein Durchschnittsalter von 58 Jahren und einen Body-Mass-Index von ca. 30 kg/m² auf.

Ein weiteres Studienziel hatte die Evaluierung des Effekts einer Kombinationstherapie von Olmesartan mit Pravastatin auf die Entzündungsmarker zum Inhalt. Zu diesem Zweck erhielten die Patienten beider Therapiearme den Lipidsenker als Add-on ab der sechsten Woche. Messungen von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeriden wurden – ebenso wie jene der Entzündungsmarker – zu Studienbeginn sowie nach 6- und 12-wöchiger Behandlung durchgeführt. Patienten, die auf die Therapie im Sinne einer Blutdrucksenkung unzureichend ansprachen, erhielten im Bedarfsfall zusätzlich Hydrochlorothiazid in Dosen von 12,5 bzw. 25 mg.

■ Signifikante Reduktion der Entzündungsmarker

Bereits nach einer 6-wöchigen Therapie mit Olmesartan kam es zu einer signifikanten Reduktion von hsCRP (–15,1 %; $p > 0,05$), hsTNF- α (–8,9 %; $p < 0,02$), IL-6 (–14,0 %; $p < 0,05$) und MCP-1 (–6,5 %; $p < 0,01$). Die ersten drei Werte waren weitere sechs Wochen später nach der Zugabe von Pravastatin noch weiter abgesunken (hsCRP: –21,1 %; $p < 0,02$; hsTNF- α : –13,6 %; $p < 0,01$; IL-6: –18,0 %; $p < 0,01$). Im Gegensatz dazu wurde im Placebokollektiv nur eine einzige signifikante Verminderung verzeichnet, nämlich die des Sechswochen-Werts von IL-6. Die ICAM-1-Serumspiegel zeigten in beiden Therapiegruppen im Laufe des Follow-ups keine signifikante Veränderung.

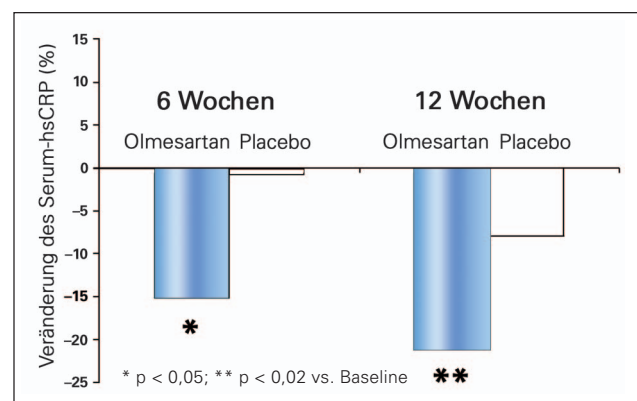


Abbildung 1: EUTOPIA: Signifikant höhere Reduktion von hsCRP unter Olmesartan vs. Placebo nach sechs und zwölf Wochen. © Daiichi Sankyo.

Der Blutdruck sank in beiden Armen signifikant, wobei unter Olmesartan ein deutlicherer Abfall gemessen wurde. Die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen waren mit Ausnahme des systolischen Drucks in Woche 12 statistisch signifikant. Ein größerer Anteil der Patienten in der Placebogruppe benötigte eine Komedikation mit Hydrochlorothiazid (42,4 vs. 21,0 %). Wie sich aus den Ergebnissen der Placebogruppe ablesen lässt, hatte die Blutdruckreduktion selbst nur einen minimalen oder keinen Effekt auf die Entzündungsmarker.

Im Verlauf der sechswöchigen Gabe von Olmesartan bzw. Placebo traten keine signifikanten Veränderungen der Lipidparameter ein, ab der Etablierung der Kombinationstherapie mit Pravastatin kam es jedoch in beiden Studienarmen zu einer signifikanten Reduktion von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Dabei manifestierte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (LDL: $-15,1\%$ bzw. $-12,1\%$). Die Änderung der Lipidsituation wird von den Autoren daher zur Gänze auf die Statingabe zurückgeführt.

Gleichzeitig konnte die Therapie mit Pravastatin allein die Entzündungsmarker nicht verändern; dieser Outcome lässt den Schluss zu, dass die signifikanten und persistierenden Abnahmen der Marker primär das Resultat der kontinuierlichen Angiotensin II-Rezeptorblockade waren.

Den Autoren zufolge können die positiven kardiovaskulären Effekte der Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems zumindest teilweise auf ihre von der Blutdrucksenkung unabhängige antiinflammatorische Wirkung zurückgeführt werden. Der mögliche Benefit einer lang dauernden CRP-Reduktion durch eine Angiotensin II-Rezeptorblockade bei Hochrisikopatienten wird durch die zentrale Bedeutung von CRP als Aktivator anderer proatherogen wirkender Komponenten unterstrichen.

■ MORE: Lassen sich Plaques rückgängig machen?

Eine Untersuchung des Plaquevolumens mittels 3D-Ultraschall ermöglicht eine zuverlässige direkte Einschätzung lokalisierter Atherosklerose. Nicht-invasive 3D-Ultraschall-Untersuchungen der Karotisgefäße haben sich als präzise und reproduzierbare Methode zur Erfassung der Plaquevolumina unter einer laufenden Therapie erwiesen und gelten als die genauesten Messungen zur Progression oder Regression degenerativer Gefäßveränderungen. Die Intima-Media-Dicke (IMD) der Karotisgefäße, die mittels 2D-Untersuchung erfasst werden kann, ist dagegen ein Indikator für generalisierte Atherosklerose.

Als erste Untersuchung evaluierte die MORE- (Multicentre Olmesartan atherosclerotic Regression Evaluation-) Studie die Karotisgefäße mit 2D und 3D, um die Effekte von Olmesartan auf IMD und Plaquevolumen (PV) mit jenen des Betablockers Atenolol zu vergleichen [13]. MORE widmete sich der Frage, ob eine über zwei Jahre durchgeführte Therapie mit ARBs bestehende atherosklerotische Plaques bei Hypertonikern rückgängig machen kann, außerdem war sie eine Pilotstudie auf dem Gebiet der Erfassung von Änderungen des atherosklerotischen Plaquevolumens bei Patienten mit Hypertonie.

165 Patienten aus 31 Zentren mit systolischen/diastolischen Blutdruckwerten von 140–180/90–105 mmHg nahmen an der Untersuchung teil. Zu Studienbeginn wiesen die Teilnehmer eine verdickte IMD der A. carotis communis (0,8–1,6 mm) und mindestens einen Plaque im selben Gefäß oder dem Karotisbulbus auf, wobei das Plaquevolumen 4–500 μl betrug.

Zu den Einschlusskriterien zählte weiters mindestens einer der folgenden Risikofaktoren: Rauchen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie (HDL-C $< 0,9$ mmol/l oder LDL-C $> 2,6$ mmol/l oder Triglyzeride $> 1,7$ mmol/l), Linksventrikelhypertrophie und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Komplikationen einer kardiovaskulären Erkrankung.

Nach einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase wurde eine doppelblinde Randomisierung in zwei Arme vorgenommen: Olmesartan 20 mg/d ($n = 84$) oder Atenolol 50 mg/d ($n = 81$). Bei ungenügender Blutdruckkontrolle nach 4 Behandlungswochen (diastolischer Wert > 90 mmHg und/oder systolischer Wert > 140 mmHg) erfolgte eine Dosissteigerung auf Olmesartan 40 mg/d bzw. Atenolol 100 mg/d. Lagen nach weiteren 4 bzw. 8 Wochen noch erhöhte Werte vor, wurde eine unverblindete Komedikation mit Hydrochlorothiazid 12,5–25 mg verordnet.

IMD und PV wurden zu Studienbeginn sowie in den Wochen 28, 52 und 104 gemessen. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Veränderung der IMD der A. carotis communis (CC) auf der dominanten Karotisseite (d. h. der Seite mit der stärkeren IMD) zwischen Therapiebeginn und Woche 104. Zu den sekundären Wirksamkeitsvariablen zählten die Änderungen des PV sowie die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in den Wochen 28, 52 und 104.

■ Olmesartan-Vorteil bei großem Plaquevolumen

Die Auswertung erbrachte eine ausgeprägte Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in beiden Studienarmen (Woche 104: Olmesartan $-24,6/-15,2$ mmHg, Atenolol $-21,3/-13,8$ mmHg). In den Wochen 28 und 52 fand sich eine signifikant größere Senkung des systolischen Drucks unter Olmesartan ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,025$). Beide Therapiegruppen wiesen keine signifikanten Änderungen von Triglyzeriden, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin auf.

In Woche 104 war die CC-IMD der dominanten Seite (primärer Endpunkt) sowohl unter Olmesartan als auch unter Atenolol signifikant und in gleichem Ausmaß abgesunken ($-0,090$ bzw. $-0,082$ mm; jeweils $p < 0,0001$). Signifikante Veränderungen in vergleichbarer Höhe wurden bereits in Woche 28 registriert ($-0,057$ bzw. $-0,053$; jeweils $p < 0,0001$). Dabei waren die Änderungen in beiden Gruppen bei höherem Ausgangswert deutlicher ausgeprägt als bei niedrigerem. QS-IMD, eine Einschätzung der Wandmasse, nahm ebenfalls in beiden Gruppen signifikant ab (jeweils $p < 0,0001$).

Während sich das PV im Olmesartan-Kollektiv mit einem Trend zur Signifikanz verringerte ($p = 0,059$), zeigte sich unter Atenolol kein vergleichbarer Trend. Die mittlere Verände-

rung betrug $-4,4 \mu\text{l}$ (Olmesartan) bzw. $+0,1 \mu\text{l}$ (Atenolol). Zwischen diesen Werten bestand keine statistische Signifikanz, wohl aber zwischen der Patienten-Subgruppe mit einem Ausgangs-PV oberhalb des Medians von $33,7 \mu\text{l}$, in der die Abnahme unter Olmesartan $-11,5 \mu\text{l}$ betrug ($p = 0,014$), während unter Atenolol eine Zunahme um $0,6 \mu\text{l}$ stattfand. Signifikante Verringerungen größerer Plaques wurden unter Olmesartan bereits ab Woche 28 dokumentiert, und das PV verminderte sich über die gesamte Beobachtungsphase weiter. Ab Woche 52 bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ($p < 0,05$). Gleichzeitig war die Senkung von systolischem und diastolischem Blutdruck in diesem Patientenkollektiv in beiden Armen vergleichbar, was einen unabhängigen antiatherosklerotischen Effekt von Olmesartan nahelegt.

Die Autoren führen die Änderungen von IMD und QS-IMD auf die vergleichbare Senkung des Blutdrucks in den beiden Gruppen zurück. In dieser Hinsicht bestätigen die Resultate der Studie frühere Ergebnisse zur Assoziation einer Blutdrucksenkung mit einer Reduktion der IMD. In Bezug auf die Verringerung der vaskulären Hypertrophie ist eine Angiotensin-Rezeptorblockade daher ähnlich wirksam wie eine Betarezeptor-Blockade, hinsichtlich der Reduktion größerer Plaques erwies sie sich in dieser Studie jedoch als wirksamer.

■ RAS-Blockade & Remodelling

Tierversuche sowie klinische Studien unterstützen die Auffassung, dass eine Suppression des Renin-Angiotensin-Systems in den frühesten Stadien des vaskulären Remodellings dieses entweder verhindern oder rückgängig machen kann [4, 6, 7, 14–19]. Wie zunehmende Evidenz zeigt, spiegeln strukturelle Veränderungen der kleinen Widerstandsgefäße (Arteriolen) Änderungen in den Koronargefäßen wider [20] und sind prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse [21]. Der positive Effekt der Angiotensin-II-Blockade auf das Remodelling dieser Gefäßabschnitte wurde bereits beim Menschen nachgewiesen [6, 16, 22].

Eine randomisierte, kontrollierte, über die Dauer eines Jahres durchgeführte Open label-Studie untersuchte, ob Olmesartan dem Betablocker Atenolol bei Patienten mit essenzieller Hypertonie im Hinblick auf die Umkehr des vaskulären Remodellings überlegen ist (VIOS) [23, 24]. Die Teilnehmer erhielten randomisiert entweder Olmesartan 20 mg/d oder Atenolol 50 mg/d. Nach zwei Wochen wurden die Dosen im Fall einer unzureichenden Blutdruckkontrolle auf 40 mg/d bzw. 100 mg/d auftitriert; falls die Zielwerte von $< 140/90 \text{ mmHg}$ auch dann nicht erreicht wurden, erfolgte eine zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid 12,5–25 mg/d, Amlodipin 5–10 mg/d oder Hydralazin 50–100 mg/2× täglich.

Als primärer Endpunkt waren die morphologischen Veränderungen der Arteriolen definiert. Subkutane Biopsien im glutealen Bereich wurden bei hypertensiven Probanden eine Woche vor Therapiebeginn und nach einem Behandlungsjahr sowie einmalig bei normotensiven Kontrollpersonen vorgenommen. Anhand der Proben erfolgte eine arteriographische Beurteilung des externalen und luminalen Durchmessers und

der Wandstärke der Gefäße. 22 mit Atenolol und 27 mit Olmesartan behandelte Patienten sowie elf Kontrollpersonen erklärten sich zur Biopsieentnahme bereit.

■ Normalisierung der Gefäßmorphologie

Reduktionen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte traten innerhalb von 12 Wochen in beiden Behandlungsarmen auf und waren statistisch signifikant (von 149/92 auf 120/66 mmHg unter Olmesartan; von 147/90 auf 125/78 mmHg unter Atenolol; jeweils $p < 0,05$). Die mittleren Reduktionen des systolischen und diastolischen Drucks unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiekollektiven. Zusätzliche Antihypertensiva waren bei den meisten Patienten unabhängig von der randomisiert zugeteilten Medikation für die Erreichung der Zielwerte erforderlich.

Die Arteriolen der hypertensiven Patienten zeigten zu Studienbeginn signifikant höhere Wandstärke (wall width, WW), signifikant größere Querschnittsfläche der Media (media cross-sectional area, MCSA) und signifikant höhere Wand-Lumen-Ratio (W/L-Ratio) als jene der gesunden Kontrollpersonen. Nach einem Jahr Olmesartan-Behandlung hatten die genannten Dimensionen sowie auch der äußere Durchmesser der Gefäße signifikant abgenommen ($p < 0,01$), während sich die Parameter unter der Therapie mit Atenolol nicht geändert hatten. Die mittlere W/L-Ratio betrug im Olmesartan-Kollektiv nach einem Jahr 11,1 % und unterschied sich somit nicht von dem Wert, der in der normotensiven Gruppe erhoben worden war (11,0 %).

Eine Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf das RAS-System vor Studienbeginn hatte keinen Einfluss auf die beobachteten morphologischen Änderungen. Die Studienergebnisse konnten auch nicht mit einem früher für den Kalzium-Antagonisten Amlodipin postulierten Remodelling-Effekt in Zusammenhang gebracht werden, da ein vergleichsweise größerer Prozentsatz der Atenolol-Patienten Amlodipin erhalten hatte.

Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass die VIOS-Studie *de facto* die Normalisierung der Morphologie von

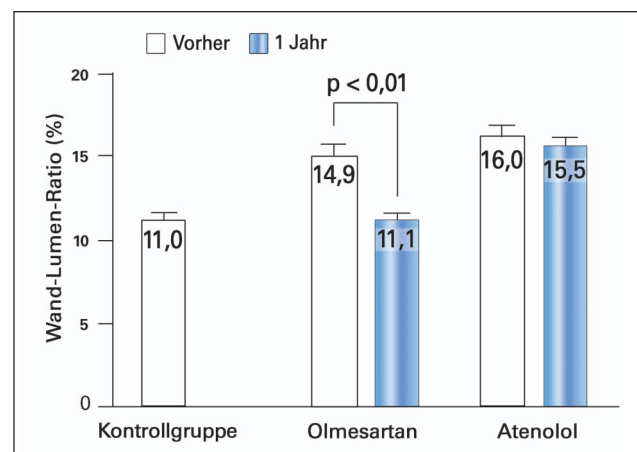


Abbildung 2: Mittlere Veränderung der Wand-Lumen-Ratio unter Olmesartan vs. Atenolol nach einem Jahr; links normotensive Kontrollen. © Daiichi Sankyo.

Resistenzgefäßen unter einer ARB-Therapie mit Olmesartanmedoxomil belegt. Die strukturellen und funktionellen Veränderungen werden auf signifikante frühe Modulationen der RAS-Aktivität zurückgeführt. Da eine wirksame Blutdruckkontrolle sowohl unter ARB-Therapie als auch unter Betablockade eintrat, war die Reduktion der W/L-Ratio im Olmesartan-Arm unabhängig vom antihypertensiven Effekt.

Fazit für die Praxis

Eine frühe und kontinuierliche Blockade der Angiotensin II-Aktivität mit dem AT₁-Blocker Olmesartanmedoxomil* führte unabhängig vom blutdrucksenkenden Effekt zu einer signifikanten Reduktion der Entzündungsmarker. Zusätzlich zeigte die Substanz in den vorliegenden Studien eine Überlegenheit gegenüber Atenolol in Bezug auf die Rückbildung großer Plaques und konnte das hypertrophe Remodelling der Arteriolen, das als Folge einer Hypertonie eingetreten ist, rückgängig machen. Unter Atenolol kam es im Gegensatz dazu zu keiner Beeinflussung von Wandstärke und Wand-Lumen-Ratio.

*) Handelsname z. B. Olmetec®

Literatur:

- Mervaala EM, Müller DN, Park JK, Schmidt F, Löhn M, Breu V, Dragun D, Ganten D, Haller H, Luft FC. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 389–95.
- Brasier AR, Recinos A, Eleidrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257–66.
- Dandona P, Kumar V, Aljada A, Ghanim H, Syed T, Hofmayer D, Mohanty P, Tripathy D, Garg R. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an anti-inflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4496–501.
- Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL. Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in spontaneously hypertensive rats: effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 100: 2267–75.
- Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2002; 15: 123S–128S.
- Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653–9.
- Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002; 113: 409–18.
- Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393–6.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang, 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.
- Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103–7.
- Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P, Schwandt P, Ludwig M. Veränderungen der Intima-Media-Dicke und des Plaque-Volumens in Karotisgefäßen nach zweijähriger Angiotensin-II-Rezeptorblockade. Die MORE-Studie (Multi-centre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation). *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2007; 1: 97–106.
- Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391–7.
- Mulvany MJ. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients. *Metabolism* 1998; 47 (Suppl 1): S20–S23.
- Rizzoni D, Porteri E, Piccoli A, Castellano M, Bettoni G, Muesan ML, Pasini G, Guelfi D, Mulvany MJ, Agabiti Rosei E. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32: 305–10.
- Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002; 20: 71–8.
- Skov K, Eiskjaer H, Hansen HE, Madsen JK, Kvist S, Mulvany MJ. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensinreceptor blocker. *Hypertension* 2007; 50: 89–95.
- Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474–81.
- Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muesan ML, Kozáková M, La Canna G, Nardi M, Guelfi D, Salvetti M, Morizzo C, Vittone F, Rosei EA. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 625–31.
- De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D, Rizzardi N, Paiardi S, Boari GE, Miclini M, Zani F, Muesan ML, Donato F, Salvetti M, Castellano M, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti Rosei E. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 846–52.
- Savoia C, Touyz RM, Endemann DH, Pu Q, Ko EA, De Ciuceis C, Schiffrin EL. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2006; 48: 271–7.
- Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 165–72.
- Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Cooke L, Brosnihan KB, Schiffrin EL, Ferrario CM. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodelling (VIOS study): Rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 335–42.

Korrespondenzadresse:

Dr. Judith Moser

A-3264 Gresten, Hoderbergstraße 21

E-Mail: judith_moser@gmx.at

