

Losartan bei Herzinsuffizienz, Hochdruck & Co.

Worauf zielen die großen Endpunktstudien ab?

GÖTEBORG – Die Behandlung mit Angiotensin-II-Antagonisten, auch A-II-Antagonisten oder AT₁-Blocker genannt, verbessert den kardiovaskulären Schutz für Patienten mit Bluthochdruck, und die Inzidenz der Herzinsuffizienz* verringert sich. Diese Hypothese formulierte Professor Dr. Björn Dahlöf von der Universität Göteborg, Schweden, auf der 10. Jahrestagung der European Society of Hypertension. Sie beruht auf der Beobachtung, dass das aktivierte Renin-Angiotensin-System (RAS) entscheidend zum strukturellen Remodelling bei Hypertonie und zum Fortgang bis zur Herzinsuffizienz beiträgt. Und tatsächlich verbessert sich die Prognose hypertensiver Patienten bei Blockade des RAS durch ACE-Hemmer. A-II-Antagonisten sind jedoch viel spezifischer und selektiver. Grund genug, einen AT₁-Blocker wie Losartan (Lorzaar®) hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität auf den Prüfstand zu stellen.

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt weiter an und die hohe Mortalität persistiert trotz des Fortschritts in der Behandlung. „Wir kratzen mit unseren Bemühungen immer noch an der Oberfläche“, sagte Prof. Dahlöf auf dem von MSD unterstützten Symposium. Der beste Weg sei, die oft zu Grunde liegende Hypertonie zu „attackieren“. Denn Bluthochdruck birgt nachweislich das höchste Risiko für eine Herzinsuffizienz, das sich aber um 50 % reduzieren lässt, wenn man den Blutdruck adäquat senkt. Der hohe Druck „wählt“ auf seinem Weg zur Herzinsuffizienz einen oder beide der folgenden Alternativen: Die koronare Herzerkrankung (Myokardinfarkt) oder die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). „Hypertoniker, die eine LVH entwickelt haben, sind Hochrisikopatienten für ein kardiovaskuläres Ereignis.“

Frühe Therapie kann Komplikationen verhindern

Eine antihypertensive Therapie muss früh begonnen werden, um einem strukturellen Remodelling zu begegnen. So kann man Komplikationen verhindern, ereignisfreies Überleben ermöglichen und die vorzeitige Mortalität verringern. Viele Antihypertensiva senken zwar den Druck, aber das scheint nicht zu reichen, denn behandelte

Kurz erinnert:

ELITE-II-Studie

Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz wurden in der ELITE-II-Studie untersucht. Randomisiert erhielten sie den Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Losartan oder den ACE-Hemmer Captopril. Nicht statistisch signifikante Unterschiede fanden sich zwischen der Vergleichssubstanz und hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, plötzlicher Herztod und Hospitalisation. Großer Pluspunkt für den A-II-Antagonisten: Losartan wurde wesentlich besser vertragen als der ACE-Hemmer: Unter Captopril brachen 14,4 % der Patienten die Therapie ab versus 9,4 % unter Losartan, berichtete Professor Dr. Kenneth Dickstein, Central Hospital of Rogaland, Stavanger, Norwegen.

Hypertoniker haben immer noch ein höheres kardiales Risiko als normotensive. Das aktivierte Renin-Angiotensin-System trägt entscheidend zum strukturellen Remodelling bei und bereitet den Boden für kardiovaskuläre Komplikationen wie die Herzinsuffizienz. Eine zentrale Rolle spielt hier Angiotensin II. Viele Studien konnten nachweisen, dass sich die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen bei Blockade des RAS bessert und Organschäden neben der Blutdrucksenkung zurückgehen.

Linksventrikuläre Hypertrophie geht zurück

A-II-Antagonisten bieten eine spezifische, selektive und komplette Blockade des RAS. Untersuchungen mit diesen Substanzen konnten zeigen, dass eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) etwa in gleichem Maße wie unter den ACE-Hemmern zurückgeht. Was dieser Effekt klinisch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität bedeutet, untersucht die laufende LIFE**-Studie. Dabei sollen auch weitere wichtige Fragen geklärt werden, beispielsweise, ob der Rückgang einer LVH einen unabhängigen prognostischen Wert besitzt. Mit über 9200 rekrutierten Patienten ist LIFE die bisher größte mit hypertensiven LVH-Patienten durchgeführte Studie. Gestecktes Ziel ist es, die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität unter Losartan versus Atenolol zu messen, denn für die Betablockade gilt die Senkung der Sterblichkeit als belegt. Die Patienten gehören einer Hochrisikogruppe an, da der linke Ventrikel hypertrophiert ist – jedoch hat noch keiner der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, so dass in der Studie auch ein primärpräventiver Aspekt untersucht wird.

Erste Ergebnisse der LIFE-Studie

Im November nächsten Jahres wird LIFE abgeschlossen sein. Erste Ergebnisse der noch verblindeten Daten zeigen für das erste Jahr einen parallelen Abfall von Bluthochdruck und linksventrikulärer Masse. Im zweiten Jahr ging der Bluthochdruck weniger stark zurück, jedoch fiel die LVH-Masse weiter kontinuierlich ab, berichtete Prof. Dahlöf. Von besonderem Interesse ist, dass eine Sub-



Prof. Dr. Björn Dahlöf

gruppe von knapp 1000 Probanden auch echokardiographisch – nicht „nur“ via EKG – untersucht wurde. Nur 6 % hatten eine normale Funktion und Struktur des linken Ventrikels. Etwa 80 % wiesen eine diastolische Dysfunktion auf und besonders bei konzentrischer LVH fand sich trotz normaler Ejektionsfraktion eine beeinträchtigte systolische Funktion. „Patienten also, die sich schon auf dem Weg zur Herzinsuffizienz befinden“, machte Prof. Dahlöf klar.

* Losartan ist in Deutschland auch zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu Diuretika und in der Regel Digitalis zugelassen, wenn ACE-Hemmer kontraindiziert oder unverträglich sind; vergleiche Fachinformation.

** Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension

Zusätzlicher Benefit durch Losartan

Das Antihypertensivum Losartan zeichnet sich durch eine besondere Eigenschaft aus: Als Einziges unter den Angiotensin-II-Antagonisten wirkt es auch urikosurisch.

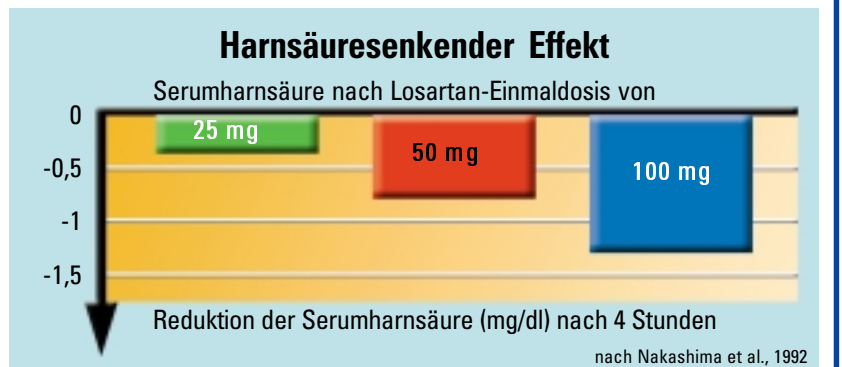
In einer japanischen Studie mit gesunden Probanden nahm die Harnsäurekonzentration im Serum bei Einmalgabe des AT₁-Blockers Losartan dosisabhängig ab (Abbildung) und die Ausscheidung im Urin zu. Der signifikante urikosurische Effekt hielt auch am siebten Tag nach Mehrfachgabe noch an.¹⁾

Dies kann möglicherweise einen zusätzlichen Benefit für die Patienten bedeuten, denn schon länger ist der Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Mortalität und hohem Harnsäurespiegel bekannt. In der erst kürzlich publizierten „NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992“²⁾ analysierte man die Daten von knapp 6000 Personen, bei denen eingangs der Harnsäurespiegel gemessen worden war. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug im Schnitt 16,4 Jahre.

Gut 1500 Personen verstarben in diesem Zeitraum; bei etwa der Hälfte stellte man eine kardiovaskuläre Erkrankung als Ursache fest. Und tatsächlich, ob Mann oder Frau, Schwarz oder Weiß: Der Zusammenhang zu einem hohen Harnsäurespiegel war deutlich erkennbar. Dabei hatten Personen zwischen 45 und 54 Jahren das höchste Risiko, während Personen unter 45 Jahren gar keine Assoziation aufwiesen. Frauen waren durchweg gefährdeter als Männer. Für die koronare Herzerkrankung bestand das größte Risiko, wenn die Harnsäure im höchsten Quartil rangierte.

¹ Nakashima M. et al.; Eur. J. Clin. Pharmacol. (1992), 42: S. 333 – 335.

² NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey. In: JAMA, Vol. 283, Nr. 18 (2000), S. 2404 – 2410.



Losartan bewirkt im Allgemeinen eine Abnahme der Serumharnsäure um bis zu 0,4 mg/dl. Dieser Effekt bleibt auch bei Langzeitgabe bestehen.

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

Aktive Substanzen an der Niere

GÖTEBORG – Schützen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten die Niere? Halten sie den Fortgang einer diabetischen Nephropathie auf? Auf diese und ähnliche Fragen konzentrieren sich derzeit die Nephrologen, um die recht neue Substanzgruppe im therapeutischen Konzert der diabetischen Nephropathie zu positionieren. Denn die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) ist ein hoffnungsvolles Therapieprinzip; hat es sich doch mit den ACE-Hemmern voll bewährt und die Substanzen zum Mittel der Wahl bei der Diabetikerniere gemacht. Was also gibt es Neues zu den A-II-Antagonisten?

Sowohl bei Nieren- als auch bei Herzerkrankungen ist das Grundproblem, dass die extrazelluläre Matrix zunimmt. An der Niere kommt es zu einer Proliferation der Glomeruluszellen. Die Filtrationsrate steigt durch den erhöhten intraglomerulären Druck an, die Effektivität des Glomerulums als Filter ist jedoch eingeschränkt. In diesem komplexen pathologischen Prozess spielt Angiotensin II eine Schlüsselrolle. Seine Blockade hat deshalb für diabetische Nieren einen großen Nutzen.

In einer eigenen Studie untersuchte Professor Dr. Hans-Henrik Parving, Universität Aarhus, Kopenhagen, mit seinem Team, inwieweit sich unter dem AT₁-Blocker Losartan die Proteinurie der diabetischen Nephropathie – ein Parameter mit prädictivem Wert – zurückschrauben lässt. Die Patienten erhielten Losartan in einer Dosierung von 50 oder 100 mg, und der Effekt wurde mit dem des ACE-Hemmers Enalapril in der Dosis 10 und 20 mg

verglichen. Zur Kontrolle wurde Placebo verabreicht. Nach zwei Monaten Behandlung fand sich in allen Verumgruppen eine signifikante Reduktion der Albuminurie und des mittleren Blutdrucks, während die GFR stabil blieb. Die beiden Substanzgruppen waren vergleichbar effizient, ebenso die verschiedenen Dosierungen: Der Rückgang zwischen den hohen und niedrigen Dosierungen war jeweils nicht signifikant unterschiedlich. Außerdem fiel auf, dass auch der Verlust größerer Moleküle, der IgGs, durch beide RAS-Blocker unterbunden wurde. Der Quotient von Albumin zu IgG vergrößerte sich unter der Therapie mit beiden Substanzen. „Das heißt, dass die großen Poren des Nephrons offensichtlich durch die Substanzen weiter verschlossen wurden“, erklärte Prof. Parving.

Welche Dosis ist richtig?

Wie sieht es aber mit der Dosierung bei diabetischer Nephropa-

thie aus? Auch hierauf antwortete Prof. Parving mit aktuellen Daten einer eigenen Studie. 50 hypertensive Typ-1-Diabetiker mit Nephropathie erhielten zunächst über 60 Tage 50 mg Losartan, dann für den gleichen Zeitraum 100 mg der Substanz und schließlich 150 mg. Zwischen den Aufdosierungen wurden GFR, Proteinurie und Blutdruck gemessen. Unter der niedrigen Dosis reduzierte sich die Albuminurie um 30 %, unter 100 mg um fast 50 % und die höchste Dosierung erbrachte keine weitere Verbesserung. Das gleiche Bild fand sich für den Blutdruck, der sich bis zur mittleren Dosis verringerte und dann keinen weiteren Abfall zeigte. Nach diesen Ergebnissen scheinen 100 mg Losartan die beste Dosierung zur Protektion der diabetischen Niere und zur Senkung des Blutdrucks zu sein, schlussfolgerte Prof. Parving.

Idee und Konzeption:
Inter Medical
Kommunikationsgesellschaft mbH
Mainzer Straße 75, 65189 Wiesbaden
Verantwortlich:
Klaus Kietzmann, Alice Schmelz
Redaktion: Dr. med. Annette Tormin
Unterstützt von:
MSD Sharp & Dohme GmbH,
Haar bei München
2690 MT-D 34/2000