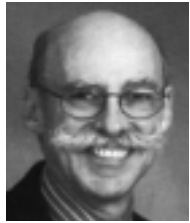


## LIFE: Bessere Vergleichsdaten gibt es derzeit nicht

## Studien, die die Welt verändern?

**CHICAGO – Hypertoniker mit oder ohne Diabetes profitieren vom Angiotensin-II-Antagonisten Losartan nicht nur, was die Blutdrucksenkung betrifft, sondern darüber hinaus. Kardiovaskuläre Ereignisse treten mit Losartan seltener auf als mit Atenolol, wie die LIFE-Studie zeigen konnte. Diese Erkenntnis wird sicher Eingang in die neuen Guidelines finden.**



Professor Dr.  
Henry R. Black

Guidelines sind dafür da, den Nichtspezialisten ein Instrument an die Hand zu geben, von dem die Experten denken, dass Patienten am besten zu behandeln wären.

Seit den letzten amerikanischen Hypertonie-Guidelines JNC VI von 1996 sind etliche wichtige Studien abgeschlossen worden. Der Erlass der JNC VII ist in Kürze zu erwarten. Eine Studie, an der die neuen Guidelines sicher nicht vorbeikommen werden, ist die LIFE-Studie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study<sup>1</sup>), so Professor Dr. Henry R. Black, Department of Preventive Medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Illinois, am Satellitensymposium von MSD anlässlich des 75. Jahreskongresses der American Heart Association.

### Kassenzulässigkeit für die „forte“-Dosierungen<sup>3</sup>

Seit dem 1. November 2002 ist Losartan auch in den Dosierungen 100 mg (COSAAR® forte) und 100 mg/25 mg HCTZ (COSAAR® Plus forte) erhältlich, was in der Praxis eine auf den Patienten abgestimmte Dosierung ermöglicht. Mit der Kassenzulässigkeit der neuen Wirkstoffstärken sind nun weitere wichtige in der LIFE-Studie eingesetzten Losartan-Dosierungen in der Schweiz erhältlich.

In der LIFE-Studie wurden über 9000 Hypertoniker mit mittels EKG nachgewiesener linksventrikulärer Hypertrophie während mindestens vier Jahren mit Losartan oder Atenolol blutdrucksenkend therapiert. Ziel war es herauszufinden, ob das Sartan, wie das andere Studien bereits angedeutet hatten, mehr als nur den Blutdruck senkt. Die Frage war, ob der A-II-Antagonist die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei

Patienten mit LVH positiver beeinflusst als der Betablocker. Denn bis dahin hat keine antihypertensive Therapie die Effekte von Betablocker und Diuretika in dieser Hinsicht übertreffen können.

In der randomisierten, doppelblinden Studie waren Patienten mit hohem Blutdruck zwischen 55 und 80 Jahren eingeschlossen, deren Blutdruck im Sitzen nicht unter die 160/95 mmHg-Marke fiel. Die Medikation wurde mit äquipotenten Dosierungen von Losartan 50 mg bzw. Atenolol 50 mg begonnen. Dosiserhöhungen und die Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCTZ) waren erlaubt, um den Zielblutdruck von 140/90 mmHg erreichen zu können.

Das vordergründige Ziel, nämlich den Blutdruck zu senken, wurde von beiden Therapeutika in substanziellem Masse erreicht: In der Losartangruppe erreichten oder unterboten 49 % der Teilnehmer den Zielblutdruck, in der Betablockergruppe waren es 46 %. Erwartungsgemäss lag die Herzfrequenz in der Betablockergruppe tiefer als in der Losartangruppe (–7,7 vs. –1,8 Schläge pro Minute).

### 25 % weniger Schlaganfälle

Interessant sind jedoch die kardiovaskulären Ereignisse. Der primäre Endpunkt war als ein kombinierter definiert: Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall. Waren sich die beiden Therapeutika in puncto Blutdrucksenkung noch ähnlich, zeigte sich bei den harten Endpunkten ein deutlicher Unterschied. Losartan reduzierte den kombinierten primären Endpunkt gegenüber Atenolol um signifikante 13 %. Bei näherer Betrachtung der einzelnen Teilendpunkte, sticht das präventive Potenzial von Losartan beim Schlaganfall ins Auge. Die Ereigniskurven beim Schlaganfall trennten sich bereits in den ersten Monaten. Nach Studienende war das Schlaganfallrisiko in der Losartangruppe um 24,9 % im Vergleich zu Atenolol reduziert. Damit verhinderte Losartan jeden vierten Schlaganfall im Vergleich zum Betablocker (Abb. 1).

In den anderen Teilendpunkten wie kardiovaskulärer Tod und Myokardinfarkt unterschieden sich die beiden Wirkstoffe nicht signifikant – was verwundern mag, denn die Reduktion der Herzfrequenz und demzufolge der Sauerstoffnachfrage galt bis jetzt immer als kardioprotektiver Vorteil der Betablocker.

Eine weitere interessante Beobachtung war der Effekt auf die Diabetes-Inzidenz. Unter Losartan traten 25 % weniger neue Diabetesfälle als in der Atenololgruppe auf.

### Auch Diabetiker profitieren<sup>2</sup>

Diejenigen Patienten (n=1195), die bei Studienbeginn bereits einen Typ-2-Diabetes hatten, wurden in einer Substudie gesondert ausgewertet. Bei insgesamt häufiger vorkommenden kardiovaskulären Ereignissen – hypertone Diabetiker mit LVH haben ein grösseres Risiko, als ihre Leidensgenossen ohne Diabetes – vermochte Losartan auch in dieser Studienpopulation das Risiko, ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, um 24,5 % signifikant zu verringern. Im Vergleich zu Atenolol kam es ausserdem zu signifikant weniger Albuminurie-Meldungen. Was die Blutdrucksenkung betrifft, waren das Sartan und der Betablocker in etwa ebenbürtig, doch das für Diabetiker härtere Ziel von 130/80 mmHg wurde von beiden verfehlt. Der diastolische Zielwert wurde zwar von den meisten

erreicht (85 bzw. 80 %), doch mit dem systolischen haperte es. Nur gerade 38 bzw. 34 % schafften es unter die 140 mmHg-Marke. Bei dieser oft übergewichtigen Popula-

tion scheint ein Antihypertonikum allein nicht zum Ziel zu führen.

In beiden Studienpopulationen, Diabetiker und nicht-Diabetiker, verzeichneten die Teilnehmer unter Losartan weniger Nebenwirkungen, die sie zwangen, aus der Studie vorzeitig auszusteigen. Darüber hinaus reduzierte sich in beiden Gruppen unter Losartan die LVH in grösserem Ausmass als unter Atenolol.

### Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)

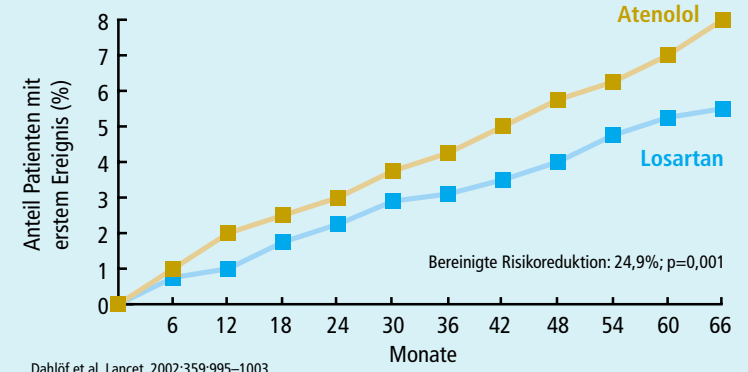


Abb. 1: 25 % weniger Schlaganfälle unter Losartan.

### Studiendesign LIFE-Studie (Dahlöf et al.):

LIFE war eine doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte, parallel durchgeführte Losartan vs. Atenolol Studie bei 9'193 Hypertonikern im Alter zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG dokumentierter LVH. Primäres Ziel der Studie war die Evaluation der Langzeiteffekte einer Therapie mit Losartan oder Atenolol auf die kombinierte kardiovaskuläre (KV) Morbidität und Mortalität (KV Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt). Die Studie dauerte mindestens 4 Jahre und bis 1040 primäre Endpunkt-Ereignisse auftraten. Die beiden Therapieregime wurden mittels Cox Regressionsanalyse mit baseliner Framingham risk score und EKG-LVH als Co-Variaten bezüglich klinischen Ereignissen verglichen. Weitere vorbestimmte Endpunkte waren Gesamtmortalität, Angina pectoris oder Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisation, koronare oder periphere Revaskularisation, Reanimation nach Herzstillstand und neu diagnostizierter Diabetes mellitus. Nach einer zweiwöchigen Plazebo-Phase erhielten die Patienten initial entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg (Plazebo-kontrolliert). Wurde nach zwei Monaten der Zielblutdruck von 140/90 mmHg nicht erreicht, so wurden 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCTZ) hinzugegeben. Bei nicht adäquater Blutdruckkontrolle nach vier Monaten, wurde die Dosis der Basistherapie auf entweder 100 mg Losartan oder 100 mg Atenolol verdoppelt, jeweils plus 12,5 mg HCTZ. Wurde der Zielblutdruck nach 6 Monaten nicht erreicht, wurde open-label mit weiteren Antihypertensiva, einschliesslich der Auftitration von HCTZ auf 25 mg, behandelt. Die Gabe von ACE-Hemmern, All Antagonisten oder Betablockern war ausgeschlossen. Die durchschnittliche Dosierung von Losartan und Atenolol lag am Ende der Studie bei 82 mg bzw. 79 mg.

### Hypertonie & LVH, aber intakte Gefässe

## Losartan senkt nachhaltig

**CHICAGO/BASEL – Hypertoniker mit LVH, aber ohne erkennbare Gefässerkrankung, profitieren von Losartan eher als von einem Betablocker. Ihr kombiniertes Risiko, einen kardiovaskulären Tod, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, ist um 19 % niedriger. Das zeigte eine weitere Subanalyse der LIFE-Studie<sup>4</sup>.**

6886 Patienten der LIFE-Studienpopulation wurden für diese Berechnung herangezogen. Vor allem die Schlaganfallprophylaxe kann bei diesen Patienten nun effizient angegangen werden. Bei den 55 bis 80-jährigen Patienten vermochte Losartan

das Apoplexierisiko im Vergleich zu Atenolol um signifikante 34 % zu senken. Ein relevanter Unterschied der Risikoreduktion in puncto Myokardinfarkt oder kardiovaskulärem Tod konnte zwischen den zwei Blutdrucksenkern auch in dieser Substudie nicht ausgemacht werden. Wie aber aus verschiedenen Hypertonie-studien hervorgeht, ist es nicht so sehr der Herzinfarkt, der den Hypertonikern zu schaffen macht, sondern der Schlaganfall.

Die gewonnen Erkenntnisse passen zu den Gesamtergebnissen der LIFE-Studie, die bei 9193 hypertonen Patienten mit LVH durchgeführt wurde. Was sich aus dieser Subanalyse klar herauskristallisiert, ist die Tatsache, dass die Behandlung mit

Losartan im Vergleich zur Atenololbehandlung für eine Gruppe von Patienten mit relativ niedrigem Risiko überlegene Resultate brachte, so das Resümee des Co-Studienleiters Professor Dr. Richard Devereux, Weill Medical College, Cornell University, New York, gemäss einer Medienmitteilung von MSD.

#### Referenzen:

- Dahlöf B. et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol; 359 (9311); 995–1003; The Lancet; 2002
- Lindholm 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; 359 (9311); 1004-1010; The Lancet; 2002
- Fachinformationen von COSAAR® / COSAAR® Plus
- Devereux et al., Cardiovascular morbidity and mortality in patients without pre-existing vascular diseases in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE), Abstract AHA, Circulation 2002

**Kürzeste Fachinformationen:** Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die komplette Fachinformation wie sie im Arzneimittelkompendium der Schweiz veröffentlicht wurde. **COSAAR® forte/COSAAR®/COSAAR® submite** (Losartan 100 mg/50 mg/12,5 mg). I: Essenzielle Hypertonie; milde bis mittelschwere Herzinsuffizienz normalerweise in Kombination mit Diuretika und Digitalis, wenn eine Behandlung mit ACE-Hemmern aufgrund von ACE-Hemmer spezifischen Nebenwirkungen (Husten) ungeeignet ist. D: Hypertonie: Eine Tablette 50 mg täglich, falls nötig Steigerung auf COSAAR forte 100 mg täglich oder durch Kombination mit HCTZ. Herzinsuffizienz: Initialdosierung 12,5 mg täglich. Auftitration auf 25, bzw. 50 mg in wöchentlichen Intervallen. KI: Überempfindlichkeit gegen eine der Komponenten, schwere Leberinsuffizienz, dokumentiertes Angioödem. VM: Bei Nierenfunktionsstörungen, bei Volumenmangel z.B. bei Diuretikavorbehandlung oder Nierenarterienstenosen können vermehrt Hypotonien auftreten. Bei Leberfunktionsstörungen sollte eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Schwangerschaft/Stillzeit (Kategorie C+D). UAW: Am häufigsten wurde Schwindelgefühl (>1 % gegenüber Plazebo), seltener Hautausschläge beobachtet. Hyperkalämie (Serum-K > 5,5 mEq/l) wurde bei 1,5 % der Patienten beobachtet. IA: Keine klinisch signifikanten Interaktionen von Losartan mit Digoxin, Warfarin, Cimetidin und Phenobarbital. Verkaufskategorie B, kassenpflichtig. **COSAAR® Plus** (Losartan 50 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg) / **COSAAR® Plus Forte** (Losartan 100 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg). I: Hypertonie, wo eine Kombinationsbehandlung angemessen ist. D: Eine Tablette COSAAR® Plus täglich, falls nötig Steigerung auf eine Tablette COSAAR® Plus Forte täglich. COSAAR Plus kann auch mit anderen Antihypertonika kombiniert werden. KI: Überempfindlichkeit gegen eine der Komponenten oder gegenüber Sulfonamidderivaten, hereditäres Angioödem, Anurie, Schwangerschaft, schwere Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion (Kreatininclearance ≤30 ml/min). VM: Bei Volumenmangel z.B. bei Diuretikavorbehandlung, Nierenarterienstenosen, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsgleichgewichts, können vermehrt Hypotonien auftreten. Bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie, Gicht, Asthma und Allergien kann unter COSAAR Plus eine Verschlechterung des Grundleidens beobachtet werden. Schwangerschaft/ Stillzeit: Kategorie D. UAW: Am häufigsten wurde Schwindelgefühl (>1 % gegenüber Plazebo), seltener Hautausschläge, Angioödem, Urtikaria, Kopfschmerzen, Diarrhö und Appetitverlust beobachtet. Hyperkalämie (Serum-K > 5,5 mEq/l) trat bei 0,7 % der Patienten auf. Hypokalämie, Elektrolytstörungen. IA: Keine klinisch signifikanten Interaktionen von Losartan mit: Digoxin, Warfarin, Cimetidin, Phenobarbital und Ketoconazol. Verstärkung der orthostatischen Hypotension bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydrochlorothiazid mit: Alkohol, Barbituraten und Narkotika. Die Kombination mit anderen Antihypertonika verursacht einen additiven Effekt. Verkaufskategorie B, kassenpflichtig. 03-2004-CZR-2003-CH-03 O

#### Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Redaktion: Valérie Herzog, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.