

# Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Organprotektion

## Vorteile jenseits der antihypertensiven Wirkung

### POSTGRADUATE MEDICINE

An der Fähigkeit der Angiotensin-II-Rezeptorblocker, den Blutdruck zu senken, ist nicht zu zweifeln. Sie finden damit einen Platz in der antihypertensiven Therapie. Diese Übersicht diskutiert klinische Studien, die auch auf einen über die blutdrucksenkende Wirkung hinausgehenden Schutz von Niere und Herz schliessen lassen.

Heute ist ein gutes halbes Dutzend Angiotensin-II-Rezeptorblocker (A-II-Antagonisten, Sartane) auf dem Markt, alle auch in Fixkombination mit dem Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid. Die Wirkstoffklasse als Ganzes zeichnet eine ausgezeichnete Verträglichkeit aus. Jedenfalls waren die Nebenwirkungsprofile in klinischen Studien nicht von Plazebo zu unterscheiden. Die Häufigkeit von Husten ist im Vergleich zu den ACE-Hemmern geringer. Als bemerkenswertes Detail erwähnen die Autoren dieser Übersicht in «Postgraduate Medicine», dass Irbesartan die Häufigkeit von Kopfschmerzen bei Patienten mit leichter bis mässiger Hypertonie zu re-

duzieren vermag: Ist die Hypertonie doch nicht so asymptomatisch, wie es die gängige Meinung postuliert?

### Wirkungsmechanismus

Die A-II-Antagonisten binden selektiv an den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT<sub>1</sub>) und blockieren ihn. Alle bekannten schädlichen Auswirkungen von Angiotensin II werden durch den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt. Dazu gehören Vasokonstriktion, Aldosteron- und Vasopressinausschüttung, Sympathikusaktivierung, Steigerung der tubulären Natriumwiederaufnahme und Abnahme der renalen Durchblutung (Tabelle 1). Die chronische AT<sub>1</sub>-Rezeptorstimulation trägt auch bei zu Wachstum und Proliferation von glatten Muskelzellen in der Gefässwand, zu linksventrikulärer Hypertrophie, Glomerulosklerose, Mediahypertrophie, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Schlaganfall und Demenz. Ein weiterer Angiotensin-II-Rezeptor (AT<sub>2</sub>) hat hingegen ausgeprägt günstige Effekte auf Ge-

webewachstum und -reparaturvorgänge (Tabelle 1) und wirkt damit den ungünstigen Auswirkungen der AT<sub>1</sub>-Aktivierung entgegen.

Die pharmakologische Basis der Unterbrechung des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (RAAS) mit A-II-Antagonisten folgt drei Gesichtspunkten:

1. Die selektive AT<sub>1</sub>-Blockade hemmt die negativen kardiovaskulären Folgen der AT<sub>1</sub>-Aktivierung.
2. Die Spiegel des (unter A-II-Antagonisten kompensatorisch erhöhten) Angiotensin II wirken nunmehr an den «guten» AT<sub>2</sub>-Rezeptoren und sollten damit potenziell zu Nutzen führen, die über die blosse Blutdruckkontrolle hinausgehen.
3. Da der Angriffspunkt auf der letzten Stufe im RAAS ansetzt, werden die unerwünschten Angiotensin-II-Wirkungen sowohl von durch Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) als auch ACE-unabhängig in den Geweben gebildetem Angiotensin II blockiert.

Tabelle 1: **Wirkungen von Angiotensin II an den AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren**

#### AT<sub>1</sub>-Rezeptor

Vasokonstriktion ↑  
 Aldosteronsynthese und -sekretion ↑  
 renal-tubuläre Natrium-Reabsorption ↑  
 Vasopressinsekretion ↑  
 Nierendurchblutung ↓  
 renale Reninproduktion ↓  
 kardiale Hypertrophie ↑  
 kardiale Kontraktilität ↑  
 Proliferation glatter Gefässmuskelzellen ↑  
 periphere noradrenerge Aktivität ↑  
 Modulation der sympathischen Aktivität  
 zentrale Osmoregulation  
 extrazelluläre Matrixformation ↑

#### AT<sub>2</sub>-Rezeptor

##### Regulation von:

- fetaler Gewebsentwicklung
- Zellwachstum und -proliferation
- extrazellulärer Matrixzusammensetzung
- Zelldifferenzierung
- Apoptose
- linksventrikulärem Remodelling nach Herzinfarkt
- neuronale Regeneration ↑
- Vasodilatation?

## Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Organprotektion

Tabelle 2: **Pharmakokinetische Profile der A-II-Rezeptorblocker**

	Dosisbereich	Bioverfügbarkeit	aktive Metaboliten	T <sub>max</sub> (Stunden)	Halbwertszeit	Ausscheidungsroute
Candesartan-cilexetil (Atacand®, Blopress®)	4–32 mg	15%	Candesartan	3–4	9 (aktiver Metabolit)	33% Urin 67% Faeces
Losartan (Cosaar®)	25–100 mg	33%	E-3174	1 (Losartan) 3–4 (E-3174)	2 (Losartan) 6–9 (E-3174)	35% Urin 60% Faeces
Irbesartan (Aprovel®)	75–300 mg	60–80%	keine	1,5–2	11–15	20% Urin 80% Faeces
Eprosartan-mesyilat (Teveten®)	400–800 mg	13%	keine	1–2	5–9	7% Urin 90% Faeces
Olmesartan-medoxomil (in CH noch nicht im Handel)	5–40 mg	26%	Olmesartan	1–2	13	35–60% Urin 40–65% Faeces
Telmisartan (Kinzal®, Micardis®)	20–80 mg	42–58%	keine	0,5–1	24	< 1% Urin > 97% Faeces
Valsartan (Diovan®)	40–320 mg	25%	keine	2–4	6	13% Urin 83% Faeces

Von den verfügbaren A-II-Rezeptorblockern gibt es auch Kombinationspräparate zusammen mit Hydrochlorothiazid.

### Pharmakokinetik

Die verschiedenen Angiotensin-Rezeptorblocker unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Profilen (Tabelle 2). Die meisten Wirkstoffe werden überwiegend hepatisch und über den Stuhl ausgeschieden, sodass auch bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig ist.

### Organschutz

Viele Studien weisen die A-II-Rezeptorblocker als gute blutdrucksenkende Medikamente aus. Die Blutdrucksenkung ist nur ein Surrogatendpunkt, in den letzten Jahren sind jedoch auch einige Studien publiziert worden, die den Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Verhütung von Endorganschäden dokumentieren.

#### Linksventrikuläre Hypertrophie

Fast 40 Prozent der Hypertoniker haben eine linksventrikuläre Hypertrophie, und sie ist nach dem Alter der stärkste Prädiktor für Komplikationen wie Herzversagen, Hirnschlag oder koronare Herzkrankheit.

Kardiovaskuläre Ereignisse nehmen mit der Masse des linken Ventrikels zu, eine kritische Grenze zur pathologischen Hypertrophie besteht nicht. Die Blutdrucksenkung führt zur Rückbildung der Linkshypertrophie, und damit sinkt auch das Mortalitätsrisiko. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist also nicht als benigner Anpassungsprozess bei Hypertonie zu sehen und muss therapeutisch angegangen werden.

Die LIFE-Studie (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) untersuchte die kardioprotektiven Effekte von Losartan im Vergleich mit Atenolol. Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung in den beiden Therapiearmen reduzierte Losartan gegenüber Atenolol den primären Endpunkt (Kombination von kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Hirnschlag) um 13 Prozent ( $p = 0,021$ ). Der Unterschied beruhte hauptsächlich auf einer 25-prozentigen Senkung des Schlaganfallrisikos ( $p < 0,001$ ). Auch neu auftretender Diabetes war unter Losartan seltener.

In der SILVHIA-Studie (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation

versus Atenolol) zeigte auch Irbesartan im Vergleich mit Atenolol für eine äquivalente Blutdruckreduktion eine grössere Reduktion der linksventrikulären Masse.

#### Diabetische Nephropathie

Hypertonie ist bei Typ-2-Diabetikern häufig und beschleunigt die Entwicklung und Progression einer Niereninsuffizienz. Eine frühe und enge Blutdruckkontrolle, vorzugsweise mit Antihypertensiva mit bewiesenen renoprotektiven Eigenschaften, ist somit essenziell, um den Verlust an Nierenfunktion so gering wie möglich zu halten. Derzeitige Therapierichtlinien setzen daher bei Zuckerkranken ehrgeizige Behandlungsziele (z.B.  $< 130/80$  mmHg).

Mehrere kontrollierte Studien haben die Effekte einer Therapie mit A-II-Antagonisten auf die Nephropathie bei Typ-2-Diabetes untersucht. Die robustesten Daten können Irbesartan (IDNT und IRMA II) und Losartan (RENAAL) vorweisen.

Die blutdruckunabhängigen Wirkungen von Sartanen auf die Nierenfunktion wurden weiter mit Valsartan in der MARVAL (Microalbuminuria Reduction With Valsartan)-Studie dokumentiert. Nach 24 Wochen

## Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Organprotektion

verbesserte sich die Albuminexkretionsrate im Vergleich zum Ausgangswert unter Valsartan deutlicher als unter Amlodipin (Norvasc®). Auch die Anzahl der Patienten, bei denen sich die Albuminausscheidung wieder normalisierte, war unter Valsartan höher (30% vs. 15%,  $p = 0,001$ ). Diese antiproteinurischen Effekte von Valsartan waren bei über die Studiendauer in beiden Therapiegruppen ähnlichen Blutdruckwerten zu beobachten. Die randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)-Studie untersuchte, ob Irbesartan oder Amlodipin einen Schutz gegen die Progression einer bestehenden diabetischen Nephropathie bieten, der über denjenigen der Blutdrucksenkung hinausgeht. Irbesartan bremste bei diesen Patienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie und erhöhten Serumkreatininwerten die Verschlechterung der Nierenfunktion. Das Risiko für den kombinierten primären Endpunkt (Verdoppelung des Serumkreatinins, Entwicklung von Nierenversagen oder Tod) war unter Irbesartan im Vergleich zu Plazebo 20 Prozent tiefer ( $p = 0,02$ ) und 23 Prozent tiefer als unter Amlodipin ( $p = 0,006$ ). In der Irbesartan-Gruppe erfuhren weniger Patienten eine Verdopplung ihres Kreatininwerts. Im Gegensatz dazu war Amlodipin bei keinem der Messparameter besser als Plazebo. Dieser renale Vorteil von Irbesartan war nicht durch Unterschiede bei den Blutdruckwerten erklärbar.

Die IRMA-II-Studie (Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria) untersuchte hypertensive Typ-2-Diabetiker mit weniger weit fortgeschrittener Nierenerkrankung (persistierende Mikroalbuminurie). Die Patienten erhielten für zwei Jahre Irbesartan oder Plazebo sowie eine antihypertensive Zusatztherapie, um nach drei Monaten Zielwerte von unter 135/85 mmHg zu erzielen. Irbesartan reduzierte die Mikroalbuminurie gegenüber dem Ausgangswert signifikant (-24% mit der 150-mg-Dosis und -38% mit der 300-mg-Dosis), während die Albuminausscheidung in der Kontrollgruppe um 2 Prozent anstieg. Mit der höheren Dosierung reduzierte Irbesartan auch das Risiko einer Pro-

### Merk-sätze

- **Einige grosse, prospektive kontrollierte Studien belegen, dass die Blockierung von Angiotensin II auf der Ebene des AT<sub>1</sub>-Rezeptors bei einem breiten Spektrum von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko die Prognose verbessert.**
- **Einige dieser Studienergebnisse haben die Indikation für die entsprechenden Wirkstoffe ausgedehnt.**
- **So kann Losartan das Schlaganfallrisiko bei Hypertonikern senken, Irbesartan und Losartan können bei diabetischer Nephropathie eingesetzt werden, und Valsartan ist indiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die ACE-Hemmer nicht vertragen.**

gression zur manifesten Proteinurie im Vergleich zu Plazebo um 70 Prozent ( $p < 0,001$ ) und führte häufiger zur Wiederherstellung einer normalen Albuminausscheidung (34% vs. 21%,  $p = 0,006$ ). Wie in der IDNT-Studie erschienen die renalen Vorteile grösser als durch die Blutdrucksenkung erklärbar.

In der RENAAL-Studie (Reduction of Endpoints in NIDDM With the Angiotensin II Antagonist Losartan) erhielten die Teilnehmenden zusätzlich zu ihrer bestehenden antihypertensiven Behandlung entweder Losartan oder Plazebo. Im Vergleich zu Plazebo reduzierte Losartan nach einem mittleren Follow-up von 3,4 Jahren den primären Endpunkt (Verdopplung des Serumkreatinins, Nierenversagen oder Tod) um 16 Prozent ( $p = 0,02$ ), die individuelle Verdopplung des Kreatinins um 25 Prozent ( $p = 0,006$ ) und die Progression zum Nierenversagen um 28 Prozent ( $p = 0,002$ ), nicht aber die Sterberate. Wie mit Irbesar-

tan übertrafen die günstigen Effekte auf die Nierenfunktion auch mit Losartan diejenigen, die durch die blosse Blutdrucksenkung zu erwarten gewesen wären.

Aufgrund der Ergebnisse der IDNT- und RENAAL-Studie erklären die neuesten amerikanischen Richtlinien (JNC 7) bei Hypertonie und chronischer Nierenerkrankung eine Behandlung mit A-II-Antagonisten für eindeutig indiziert.

#### Nichtdiabetische Nephropathie

In der COOPERATE-Studie (Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Non-diabetic Renal Disease) untersuchten japanische Forscher drei Gruppen mit nichtdiabetischer Nierenerkrankung, die entweder Losartan, den ACE-Hemmer Trandolapril (Gopten®) oder die Kombination von A-II-Antagonist und ACE-Hemmer erhielten. Primärer Endpunkt war die Verdoppelung des Serumkreatinins oder die Entwicklung eines Nierenversagens nach drei Behandlungsjahren. Unter der Kombinationstherapie erreichten nur 11 Prozent den primären Endpunkt, verglichen mit 23 Prozent bei denjenigen, die nur einen der Wirkstoffe erhalten hatten ( $p < 0,02$ ). Die Studienautoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Losartan und Trandolapril in der Verlangsamung der Progression der Nierenerkrankung gleichermassen effektiv seien und dass die Kombinationstherapie einen zusätzlichen Nutzen bieten könnte.

#### Akuter Myokardinfarkt

ACE-Hemmer sind Eckpfeiler der Behandlung nach Myokardinfarkt, da sie das Risiko für Tod und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse signifikant senken. Die Autoren diskutieren zwei Studien, die untersucht haben, ob A-II-Antagonisten den ACE-Hemmern nach Herzinfarkt äquivalent oder überlegen sind.

In der OPTIMAAL-Studie (Optimal Trial in Myocardial Infarction With the Angiotensin II Antagonist Losartan) erhielten Patienten mit Status nach Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz entweder Losartan oder Captopril. Die Behandlung begann innert zehn Tagen nach Symptombeginn

## Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Organprotektion

und dauerte mindestens sechs Monate. Bei Gesamtmortalität, plötzlichem kardialen Tod oder Reanimation sowie tödlichen und nichttödlichen Reinfarkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein Trend bei den Ereignisraten favorisierte jedoch Captopril, und unter dem ACE-Hemmer waren signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle zu beobachten (13,3 vs. 15,3%,  $p = 0,03$ ). Dies interpretierten die Studienautoren dahin, dass nach kompliziertem Myokardinfarkt ACE-Hemmer weiterhin erste Wahl bleiben sollten. Dagegen wurde der Einwand vorgebracht, dass Losartan in dieser Studie wahrscheinlich nicht in einer äquivalenten Dosis verabreicht wurde. Ebenfalls bei Patienten mit durch linksventrikuläre systolische Dysfunktion oder Herzinsuffizienz kompliziertem Myokardinfarkt verglich die VALIANT-Studie (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) Valsartan und Captopril sowie die Kombination der beiden Wirkstoffe. Während einer medianen Beobachtungszeit von 2,1 Jahren waren die Effekte auf die Gesamtmortalität und auf einen kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Reinfarkt und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) in allen drei Therapiearmen vergleichbar. Nebenwirkungen traten am häufigsten unter der Kombination auf. Hier zeigte sich also eine Therapieäquivalenz des A-II-Antagonisten und des ACE-Hemmers, die Kombination der beiden brachte jedoch mehr Nebenwirkungen ohne Verbesserung der Überlebensrate.

### Herzinsuffizienz

Die anfänglichen Studien mit Sartanen bei chronischer Herzinsuffizienz lieferten keine schlüssigen Resultate. Die ursprüngliche ELITE-Studie mit Losartan weckte Hoffnungen, die spezifischer auf einen Mortalitätsvorteil konzipierte ELITE-II-Studie zeigte jedoch einen starken Trend zugunsten von Captopril bei Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten. Vielleicht, so die Autoren dieser Übersicht, lag es auch an einer zu geringen Losartan-Dosis.

Die neueren Herzinsuffizienzstudien, Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial) und CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), demonstrierten beide, dass mit den A-II-Antagonisten bei Herzinsuffizienzpatienten bessere Outcomes zu erreichen sind. In CHARM kam es unter Candesartan auch zu weniger neu auftretenden Diabeteserkrankungen. Die günstigen Therapiewirkungen von Valsartan und Candesartan waren signifikant und kamen zu denjenigen hinzu, die der begleitenden konventionellen Herzinsuffizienzmedikation zuzuschreiben sind. Val-HeFT hatte Befürchtungen wegen einer überschiessenden neurohormonalen Inhibition geweckt, da ein negativer Effekt auf Morbidität und Mortalität unter der Kombination von ACE-Hemmer, Beta-blocker und Valsartan beobachtet worden war. Die Ergebnisse von VALIANT und CHARM haben diese Bedenken zerstreut, denn keine der beiden Studien sah unter Tripeltherapie schädliche Auswirkungen. Inzwischen sehen die JNC-7-Richtlinien bei Hypertonie mit Herzinsuffizienz eine zwingende («compelling») Indikation für A-II-Rezeptorblocker. ●

*Russell L. Silverstein (Dallas Nephrology Associates, Dallas/USA) et al.: ARBs and target organ protection. Postgraduate Medicine 2004; 116: 31–41.*

**Halid Bas**

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.