

ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten

Wann eignet sich welche Substanz?

S. Philipp¹, R. Willenbrock²

¹Franz Volhard-Klinik, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin (Leitung: Univ. Prof. Dr. R. Dietz)

²Medizinische Klinik II, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle/Saale (Chefarzt: PD Dr. R. Willenbrock)

Trotz mehrerer größerer klinischer Studien sind heute ACE-Hemmer immer noch Medikament der ersten Wahl bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. AT₁-Antagonisten sind den ACE-Hemmern dabei nicht überlegen – weder bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz noch bei der akuten Herzinsuffizienz im Rahmen eines Myokardinfarktes. Obwohl die Gleichwertigkeit beider Substanzgruppen noch nicht eindeutig bewiesen werden konnte, sind vermutlich AT₁-Antagonisten ebenso wirksam wie ACE-Hemmer, weshalb sie bei einer Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern eingesetzt werden sollten. Ihre Kombination sollte nur bei therapieresistenter Herzinsuffizienz erwogen werden. Noch nicht klar ist, wie sicher und wie effektiv eine Kombination von ACE-Hemmer, AT₁-Antagonist und Beta-Blocker ist. Werden Patienten bereits mit einem Beta-Blocker behandelt, sollten sie daher nicht zusätzlich mit ACE-Hemmer und AT₁-Antagonist gleichzeitig behandelt werden.

Weltweit leiden etwa 15 Millionen Patienten an einer chronischen Herzinsuffizienz. Pro Jahr treten derzeit etwa 1–4/1000 Neuerkrankungen auf, wobei sich die Inzidenz nach dem 45. Lebensjahr mit jedem Lebensjahrzehnt etwa verdoppelt. Die durchschnittliche Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Diagnosestellung liegt bei 40–50% – etwa die Hälfte der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sterben innerhalb eines Jahres. Die Entwicklung neuer Pharmaka und die Ergebnisse großer, kontrollierter Studien haben dazu geführt, dass sich die Therapie der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren gewandelt hat.

Als Therapie der ersten Wahl gilt die Inhibition der Bildung von Angio-

tensin II durch ACE-Hemmer (ACE = „angiotensin converting enzyme“) (11–13), sowohl nach Myokardinfarkt (7) als auch zur Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie bei der arteriellen Hypertonie (4). ACE-Hemmer schützen vor kardiovaskulären und renalen Komplikationen des Diabetes mellitus und reduzieren ischämische Ereignisse bei Hochrisikopatienten.

■ Bildung von Angiotensin II

Früher wurde angenommen, dass Angiotensin II ausschließlich aus Angiotensin I durch ACE gebildet wird. Mittlerweile sind mehrere zusätzliche Bildungswege von Angiotensin II beschrieben worden: Am bekanntesten ist die Chymase, die ähnlich dem ACE Angiotensin II aus Angiotensin I

bildet (Abb. 1). Allerdings ist bei keinem dieser alternativen Wege bislang die Bedeutung für den Menschen geklärt.

Bekannt ist, dass sich die ACE-Plasmaaktivität nach über mehrmonatiger ACE-Hemmung wieder fast vollständig normalisiert und dass die Angiotensin-II-Plasmaspiegel unter chronischer ACE-Hemmung nicht wesentlich erniedrigt sind. Doch es ist noch nicht eindeutig belegt, dass dafür die Kompensation durch die anderen Angiotensin-II-bildenden Mechanismen verantwortlich ist. Im Vergleich zu ACE-Hemmern blockieren AT₁-Antagonisten die Wirkung des Angiotensin II auf Rezeptorebene unabhängig von dessen Bildung durch ACE oder Chymase.

■ Der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT₁)

Alle bekannten akuten und chronischen Wirkungen des Angiotensin-Systems werden durch den AT₁-Rezeptor vermittelt (Abb. 1). Eine selektive Blockade dieses Rezeptors konnte in zahlreichen experimentellen Ansätzen alle bekannten biologischen Effekte des Angiotensin II reduzieren oder verhindern. Dennoch ist die Bedeutung des AT₂-Rezeptors noch nicht geklärt, da durch die chronische Blockade des AT₁-Rezeptors und über die durch das fehlende negative Feed-

back gestiegenen Angiotensin-II-Plasmaspiegel der AT_2 -Rezeptor vermehrt stimuliert wird (5). Eventuell könnten proapoptotische Effekte (also die Induktion des programmierten Zelltodes) oder andere AT_2 -Effekte zu der Wirkung der AT_1 -Antagonisten beitragen.

Jedoch sind die Angiotensin-II-Rezeptoren – sowohl im Vergleich zwischen verschiedenen untersuchten Tierspezies als auch zwischen gesundem und insuffizientem Herzen – unterschiedlich verteilt (14). Experimentell gewonnene Erkenntnisse können daher nicht einfach übertragen werden. Die Interaktion zwischen den AT_1 -Antagonisten und dem AT_2 -Rezeptor bleibt folglich noch unklar.

■ Rolle des Bradykinins

ACE-Hemmer blockieren nicht nur die Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I, sondern inhibieren auch die Degradierung des Bradykinins. Demnach erhöhen sich auch die Bradykininspiegel. Diesem Effekt wird ebenfalls ein Teil der positiven Eigenschaften der ACE-

Hemmer zugeschrieben. Bradykinin führt vermutlich zu einer koronaren Vasodilatation und zu einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion. Andererseits kann es die Freisetzung von Katecholaminen verstärken.

Obwohl AT_1 -Antagonisten keinen Effekt auf den Bradykininabbau haben, hat der selektive Bradykinin-antagonist HOE 140 im Tierversuch die Wirkung eines AT_1 -Antagonisten reduziert (5). Es ist anzunehmen, dass eine indirekte Stimulation des Bradykininsystems über die verstärkte Aktivierung des AT_2 -Rezeptors existiert.

Der trockene Reizhusten und mögliche weitere Nebenwirkungen von ACE-Hemmern werden vermutlich durch die Inhibition des Bradykininabbaus verursacht. AT_1 -Antagonisten verursachen Reizhusten nicht häufiger als Placebo.

■ Klinische Bedeutung der ACE-Hemmung

Als richtungsweisend gelten die Ergebnisse der folgenden beiden plazebokontrollierten Studien. Die

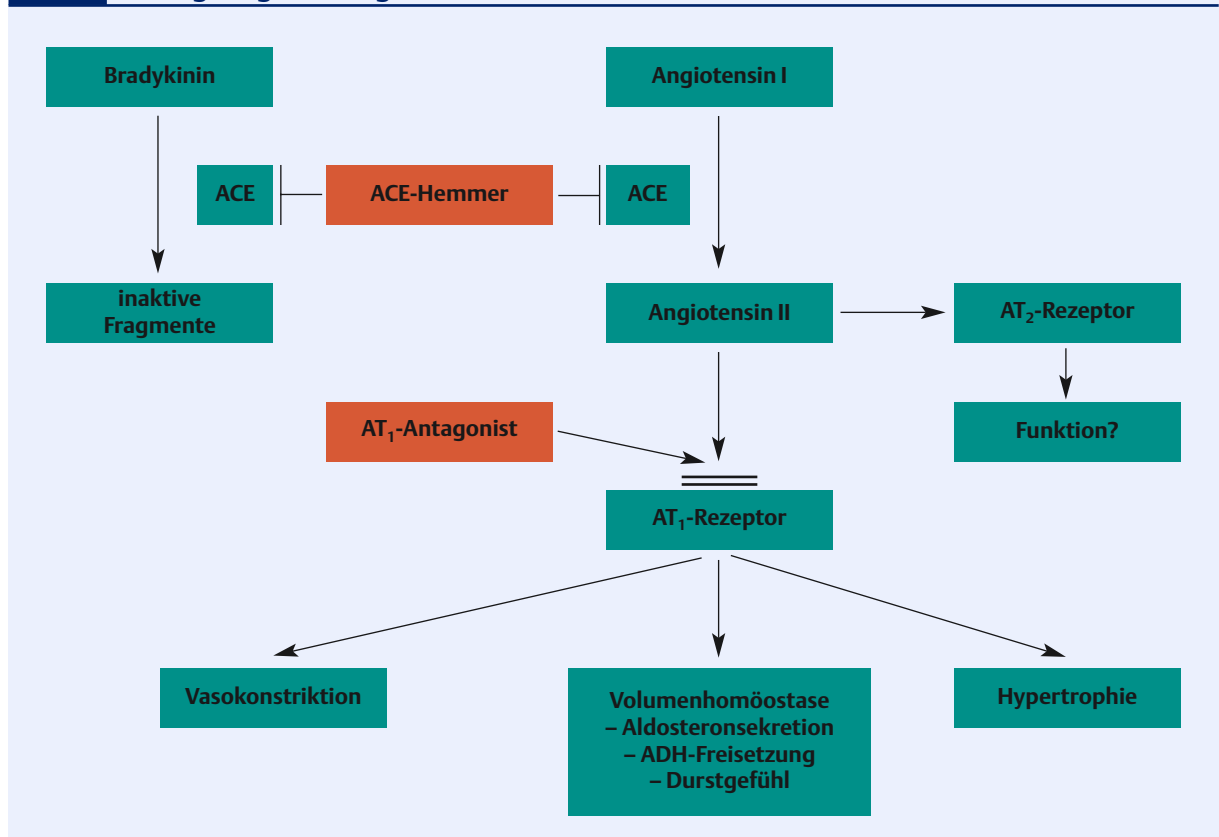
CONSENSUS¹-Studie (11) untersuchte Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und schlechter linksventrikulärer Herzinsuffizienz (Abb. 2), in die SOLVD²-Studie (12, 13) waren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion aufgenommen worden.

In beiden Studien reduzierte der ACE-Hemmer Enalapril die Mortalität im Vergleich zu Placebo. Die protektive Wirkung war bereits nach kurzer Zeit zu sehen und hielt über die gesamte Studiendauer an. Der Hauptanteil an der Mortalitätsenkung liegt in der Prävention ischämischer Ereignisse und der Reduktion einer Progression der Herzinsuffizienz. Der günstige symptomatische und prognostische Effekt von ACE-Hemmern konnte durch verschiedene Substanzen in zahlreichen Studien zur systolischen Herzinsuffizienz bewiesen werden.

¹cooperative north scandinavian enalapril survival study

²studies of left ventricular dysfunction

Abb. 1 Bildungswege von Angiotensin II



Klinische Bedeutung der AT₁-Antagonisten ELITE

ELITE³ war der erste Vergleich zwischen ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten bei der Therapie der Herzinsuffizienz. An der Studie nahmen insgesamt 722 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion teil. Diese erhielten randomisiert entweder 50 mg Losartan oder 150 mg Captopril. Primärer Endpunkt war die Nierenfunktion, die durch beide Therapieformen gleichermaßen beeinflusst wurde. Allerdings konnte die Behandlung mit Losartan die Mortalität im Vergleich zu Captopril signifikant senken. Ursache war vor allem die Reduktion des plötzlichen Herztodes unter Losartan (9).

ELITE-II

Die Ergebnisse von ELITE unterstützen also die Theorie der Überlegenheit der AT₁-Antagonisten bei deutlich besserer Verträglichkeit. Da jedoch die Mortalität als Endpunkt ursprünglich nicht geplant war und zudem die Zahl der Ereignisse zu niedrig war, wurde eine erheblich größere Studie – ELITE-II – durchgeführt. Zugrunde lag die Hypothese, dass Losartan dem Captopril überlegen ist. Eingeschlossen wurden 3152 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF < 35%). Sie wurden im Mittel über 18 Monate beobachtet.

Anders als in ELITE konnte diesmal aber bezüglich der Mortalität keine Überlegenheit der Losartan-Therapie gezeigt werden. Jedoch war der AT₁-Antagonist in beiden Studien besser verträglich als Captopril, die Zahl der Patienten, die aufgrund der Nebenwirkungen die Therapie abbrachen, war deutlich geringer (0,5 versus 3,2%) (8). Obwohl kein Unterschied im Überleben zwischen der Behandlung mit dem ACE-Hemmer und Losartan gesehen wurde (Abb. 3), beweisen diese

Daten – aus strenger statistischer Sicht – noch nicht eine vergleichbare Effektivität beider Therapieoptionen, da die Studie nicht auf diese Aussage ausgelegt war.

RESOLVD

Die Wirkung von Enalapril und Candesartan bei symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA II–IV verglich die RESOLVD⁴-Studie. Sie untersuchte Surrogatmarker der kardialen Funktion. Diese Studie litt unter einem sehr komplexen Design und kleinen Patientenzahlen, was Ausgangspunkt für verschiedene Interpretationen der Studienergebnisse war. Obwohl sie nicht dazu geeignet ist, Aussagen über die Morbidität

und Mortalität zu treffen, war die Zahl der Krankenhauseinweisungen und die Sterblichkeit in der Candesartan-Gruppe (14,6%) und unter der Kombinationstherapie (15,1%) im Vergleich zu Enalapril (3,2%) deutlich erhöht. Dies führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie (6). Andererseits hatte die Kombinationstherapie die besten Ergebnisse in Bezug auf humorale Aktivierung und die linksventrikulären Volumina.

Val-HeFT

Ein wichtiger Aspekt ist die Kombination von AT₁-Antagonist und ACE-Hemmer, die aufgrund der komplementären Wirkmechanismen sinnvoll erscheint. Die Val-

Abb. 2 Mortalitätskurven der Consensus-Studie

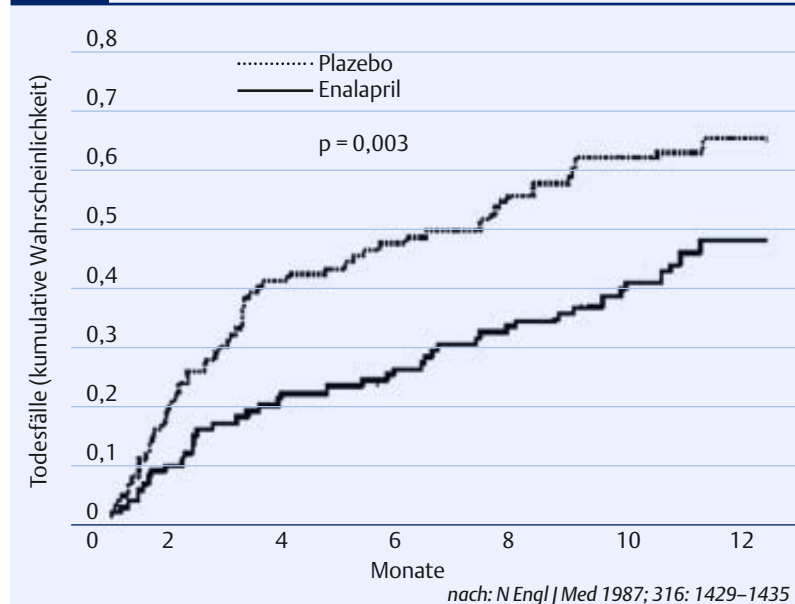
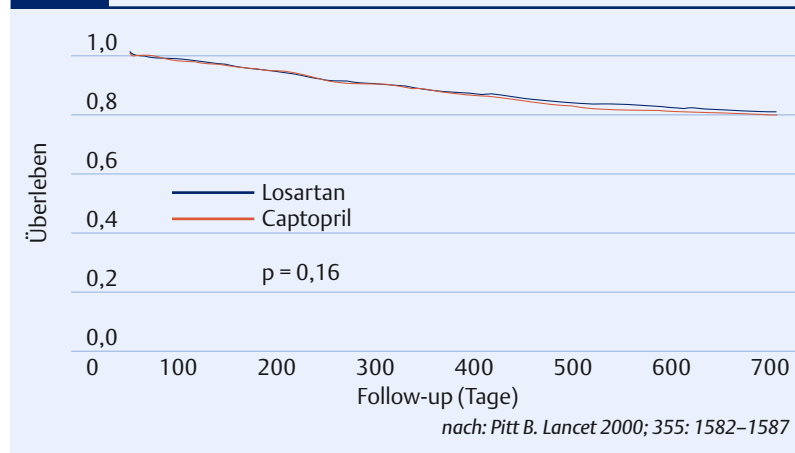


Abb. 3 Überlebenskurven der ELITE-II-Studie



³evaluation of losartan in the elderly
⁴randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction
⁵valsartan heart failure trial

HeFT⁵ Studie untersuchte, ob die zusätzliche Gabe des AT₁-Antagonisten Valsartan zur Standardtherapie einen zusätzlichen Vorteil in der Therapie von Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA II–IV und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF < 40%) ermöglicht. 5 010 Patienten, von denen 93% mit einem ACE-Hemmer behandelt worden waren, erhielten bis zu 320 mg Valsartan (oder Plazebo) und wurden im Mittel über einen Zeitraum von fast zwei Jahren beobachtet.

Ein Überlebensvorteil der Kombinationstherapie konnte nicht gezeigt werden. Bezüglich des kombinierten Endpunkts „Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität“ allerdings war unter der Kombinationstherapie eine 13,3%ige Reduktion zu beobachten (Abb. 4). Um 27% – also noch deutlicher – wurde die Rehospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz gesenkt. Sekundäre Endpunkte wie Ejektionsfraktion, NYHA-Klassifikation und Lebensqualität zeigten einen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie.

Interessant ist die Analyse der Subgruppen: In der kleinen Gruppe der Patienten, die den ACE-Hemmer nicht vertrugen – also die Patienten

(7%), die nur Valsartan erhielten –, wurde der kombinierte Endpunkt um 45% reduziert. Demgegenüber zeigen Analysen der Patienten, welche ACE-Hemmer, AT₁-Antagonist und Betablocker erhielten, eine erhöhte Sterblichkeit sowie ein vermehrtes Auftreten des kombinierten Endpunktes (+15%, p < 0,05) (2).

OPTIMAAL

Die OPTIMAAL⁶-Studie untersuchte 5 447 Patienten, die im Rahmen eines Myokardinfarktes symptomatisch herzinsuffizient waren. Sie verglich die Effekte von Losartan und Captopril bezüglich der Gesamtsterblichkeit. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Therapiearmen hinsichtlich des primären Endpunkts. Zu sehen war allerdings ein Trend zu Ungunsten von Losartan. Daher kann bei dieser Population nicht primär zur Gabe eines AT₁-Antagonisten geraten werden. Bestätigt hatte sich die deutlich bessere Verträglichkeit des Losartans (3).

CHARM

Gerade abgeschlossen sollte jetzt die CHARM⁷-Studie (n = 6 500) sein. CHARM ist in drei Arme geteilt: Zum einen erhalten Patienten mit systolischer symptomatischer Herzinsuffi-

zien Candesartan zusätzlich zum ACE-Hemmer, im zweiten Arm werden Patienten mit ACE-Hemmer-Intoleranz mit AT₁-Antagonisten analysiert, im dritten Studienarm sind Patienten mit erhaltener systolischer Funktion und symptomatischer Herzinsuffizienz. Alle drei Arme werden zusammen hinsichtlich des kombinierten Endpunkts „kardiovaskuläre Mortalität und Rehospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz“ untersucht. Mit der Vorstellung der Ergebnisse ist voraussichtlich im dritten Quartal 2003 zu rechnen (10).

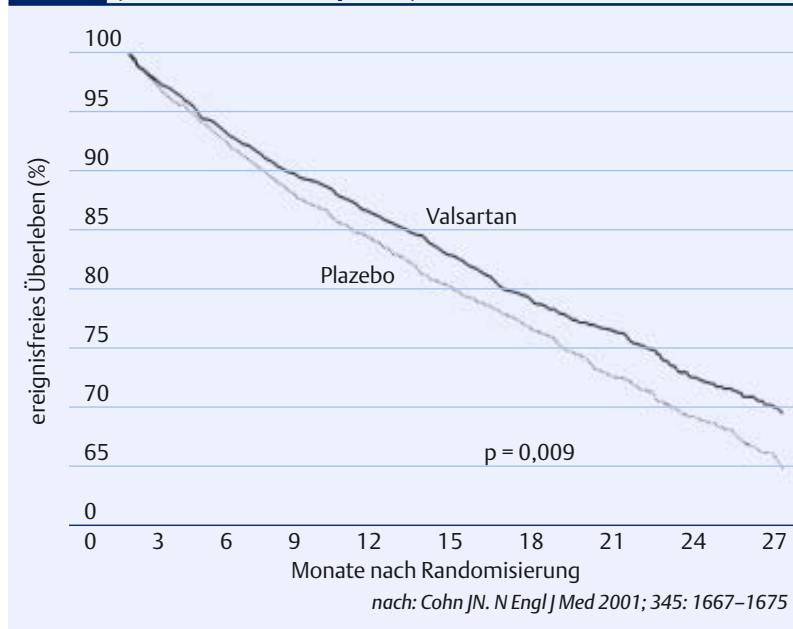
Dosierung der AT₁-Antagonisten

In den ELITE-Studien wurde die Dosierung von Losartan verwendet (einmal 50 mg täglich), die in den zuvor publizierten Hypertoniestudien eine gute Blutdrucksenkung zeigte. Es ist zu bedenken, ob diese Dosierung zu einer vollständigen Blockade des AT₁-Rezeptors über 24 Stunden ausreicht. Denn eine Untersuchung an gesunden Freiwilligen zeigt, dass die Blockade der Wirkung von exogenem zugeführtem Angiotensin II nach sechs Stunden nachlässt und nach zwölf Stunden nicht mehr nachweisbar ist. Erst bei einer Dosierung von 150 mg war noch nach 24 Stunden eine Wirkung zu beobachten (1). Dies lässt vermuten, dass die in den ELITE-Studien verwendete Dosierung von Losartan nicht hoch genug war. Wenn AT₁-Antagonisten gegeben werden, sollte daher auf jeden Fall eine ausreichend hohe Dosierung angestrebt werden.

Interaktion mit Betablockern

Analysen der Patienten, welche die Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten und Betablocker erhielten, dokumentieren eine erhöhte Sterblichkeit sowie ein vermehrtes Auftreten des kombinierten Endpunktes (Val-HeFT-Studie: +15%, p < 0,05) (2). Die ELITE-II-Studie belegt in einer Subgruppenanalyse (679 Patienten)

Abb. 4 Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (kombinierter Endpunkt) in der Val-HeFT Studie



⁶optimal trial in myocardial infarction with the angiotensin II-antagonist losartan
⁷candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity

einen ungünstigen Effekt der Beta-Blocker auf die Mortalität – wenn die Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses mit der Kombination Beta-Blocker und AT₁-Antagonist behandelt worden waren (8).

Wurde im Verlauf der Studie die begleitende Therapie mit Beta-Blockern untersucht, war – ebenso wie in der Val-HeFT-Studie – kein negativer Effekt dieser Kombination mehr zu erkennen. Die Patienten zu ELITE-II waren aber im Gegensatz zu den Patienten der Val-HeFT-Studie nicht nach Beta-Blockern randomisiert, sodass eine endgültige Beantwortung der Frage der Sicherheit der Kombinationstherapie derzeit noch nicht möglich ist. Insgesamt ergibt sich aus diesen Daten die gerechtfertigte Zurückhaltung der Therapiekombination ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten und Betablockern.

Bewertung der Studienergebnisse

Theoretisch sollte durch AT₁-Antagonisten eine zuverlässigere Blockade des Renin-Angiotensin-Systems – vor allem des Angiotensin II – zu einer Überlegenheit dieser Substanzgruppe im Vergleich zu den ACE-Hemmern führen. Bei der Therapie der Herzinsuffizienz sind nach der bisherigen Datenlage die AT₁-Antagonisten den ACE-Hemmern nicht überlegen. Demnach sollte als Standardtherapie die Behandlung mit (hoch dosierten) ACE-Hemmern gelten. Ob AT₁-Antagonisten und ACE-Hemmer gleichwertig sind, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt, kann aber aufgrund der ELITE-Ergebnisse und der Val-HeFT-Subgruppenanalyse vermutet werden. Bei einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit oder Non-Compliance kann also auf einen (ausreichend hoch dosierten) AT₁-Antagonisten zurückgegriffen werden.

Die Kombination von ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten ist zur Behandlung der therapieresistenten symptomatischen Herzinsuffizienz

indiziert, da sie zwar nicht die Überlebensdauer, aber die Zahl der Krankenhausaufenthalte und die Symptomatik günstig beeinflusst. Problematisch ist die Kombination bei Patienten, die zusätzlich Beta-Blocker (als bewiesene Standardtherapie der Herzinsuffizienz) erhalten. Eine Gabe von allen drei Substanzgruppen (ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten und Betablockern) sollte nur unter besonderer Vorsicht erfolgen, da die langfristige Wirkung und Sicherheit dieser Dreierkombination noch ungeklärt ist.

Weitere Studien zur Analyse der Kombinationstherapie und insbesondere zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz sind unterwegs (CHARM⁸, I-PRESERVE⁹, VALIANT¹⁰). Sie werden hoffentlich in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse für die Rolle der AT₁-Antagonisten bei der Therapie der Herzinsuffizienz schaffen.

ACE-Inhibitors or AT₁-Antagonists – When to Use Them?

ACE-inhibitors are still the primary treatment in patients with heart failure – in spite of several large clinical trials with AT₁-antagonists, which are not superior to ACE-inhibitors. This is true for the treatment of chronic heart failure as well as for acute heart failure complicating an acute myocardial infarction. Even though not clearly proven, AT₁-antagonists seem to be as effective as ACE-inhibitors. They are the alternative treatment when intolerance to ACE-inhibitors is suspected. The combination of AT₁-antagonists with ACE-inhibitors should be considered in symptomatic heart failure patients in spite of ACE-inhibitors in order to improve symptoms and decrease hospitalisation rate. If patients are on beta-blocker therapy (what is highly recommended), the combination with AT₁-antagonists and ACE-inhibitors is not recommended.

Key Words

AT₁-antagonists – ACE-inhibitors – heart failure – combination therapy

Literatur

1. Berlowitz MS, Latif F, Hankins SR et al. Dose-dependent blockade of the angiotensin II type 1 receptor with losartan in normal

volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 692–696

2. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675

3. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 1–9

4. Garavaglia GE, Messerli FH, Nunez BD et al. Einfluß von Lisinopril (ACERBON) auf hämodynamische und biochemische Parameter sowie Struktur und Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit essentieller Hypertonie. *Am J Cardiol* 1988; 62: 912–916

5. Liu Y-H, Yang X-P, Sharov VG et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1926–1935

6. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064

7. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–677

8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R 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: 1582–1587

9. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–749

10. Swedberg K, Pfeffer MA, Granger CB et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM). *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 5: 276–282

11. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435

12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302

13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–691

14. Wharton J, Morgan K, Rutherford RAD et al. Differential distribution of angiotensin AT₂ receptors in the normal and failing human heart. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 284: 323–336

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Roland Willenbrock
Medizinische Klinik II
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara
Mauerstr. 5
06110 Halle/Saale

⁸candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality

⁹irbesartan in heart failure with preserved systolic function

¹⁰valsartan in acute myocardial infarction trial