

Tabelle: AT-II-Antagonisten bei Hypertonie, randomisierte kontrollierte Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten^a

Studie/Wirkstoff	Patientencharakteristika	Ergebnisse (AT-II-Blocker vs. Kontrollgruppe)	Bemerkungen
Studienname (Erläuterung S. 50 unten) Publikationsjahr Dauer AT-II-Blocker Dosis/Tag bei Verumvergleich: Vergleichsstoff Dosis/Tag	Einschlusskriterien Z = Zahl der Patienten F = Frauen A = Durchschnittsalter D = Diabetes kvE = kardiovask. Erkr. RR [⊖] = mittl. Blutdruck bei Studienbeginn ΔRR = Blutdruckdifferenz bei Studienende ^f	Primärer Endpunkt der Studie MI = Myokardinfarkt S = Schlaganfall HI = Herzinsuffizienz ^l kvM = kardiovask. Mortalität M = Gesamtmortalität NNT = Number needed to treat ^j NNH = Number needed to harm ^j	
Vergleich mit Placebo^b			
IDNT^{9,18,19c} 2001 ⊖ 2,6 J Irbesartan 75-300 mg	30-70 Jahre, Typ-2-Diabetes, Hypertonie (RR > 135/85 mmHg oder antihypertensive Therapie), Proteinurie ≥ 900 mg/24 Std., Serumkreatinin 1-3 mg/dl	Z: 1.715 F: 34% A: ⊖ 59 J D: 100% kvE: 29% RR [⊖] : 159/87 mmHg ΔRR: -4/-3 mmHg im Studienverlauf	Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Niereninsuffizienz oder Tod 32,6% vs. 39% NNT = 16 ^j
RENAAL^{14,20} 2001 ⊖ 3,4 J Losartan 50-100 mg	31-70 Jahre, Typ-2-Diabetes, Nephropathie: Quotient Harnalbumin (mg/l)/Harnkreatinin (g/l) ≥ 300 oder Proteinurie ≥ 0,5 g/Tag zu zwei Zeitpunkten; Serumkreatinin 1,3-3 mg/dl	Z: 1.513 F: 37% A: ⊖ 60 J D: 100% kvE: k.A. ^g RR [⊖] : 153/82 mmHg ΔRR: -4/-2 mmHg nach 1 Jahr, -2/0 bei Studienende	Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Niereninsuffizienz oder Tod 43,5% vs. 47,1% NNT = 28 ^j
SCOPE¹³ 2003 ⊖ 3,7 J Candesartan 8-16 mg	70-89 Jahre, RR syst. 160-179, diast. 90-99 mmHg unbehandelt oder unter tgl. 12,5 mg Hydrochlorothiazid und MMSE-Score ^e ≥ 24 zu zwei Zeitpunkten während Run-in-Phase	Z: 4.937 von 4.964 ^h F: 65% A: ⊖ 76 J D: 12% kvE: k.A. ^g RR [⊖] : 166/90 mmHg ΔRR: -3/-2 mmHg	Kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall 9,8% vs. 10,9%
Vergleich mit Verum^b			
IDNT^c Siehe oben Irbesartan 75-300 mg Amlodipin 2,5-10 mg	Siehe oben	Siehe oben ΔRR: -1/0 mmHg	Siehe oben 32,6% vs. 41,1% NNT = 12 ^j
LIFE^{10,11} 2002 ⊖ 4,8 J Losartan 50-100 mg Atenolol 50-100 mg	55-80 Jahre, Hypertonie (RR syst. 160-200 mmHg, diast. 95-115 mmHg) und Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie im EKG	Z: 9.193 von 9.222 ^h F: 54% A: ⊖ 67 J D: 13% kvE: 25% RR [⊖] : 174/98 mmHg ΔRR: syst. -2 mmHg	Kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall 11% vs. 12,8% NNT = 56 ^j
VALUE^{12,21} 2004 ⊖ 4,2 J Valsartan 80-160 mg Amlodipin 5-10 mg	≥ 50 Jahre, Hypertonie plus kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder koronare Herzkrankheit	Z: 15.245 von 15.313 ^h F: 42% A: ⊖ 67 J D: 32% kvE: k.A. ^g RR [⊖] : 155/88 mmHg ΔRR: +2/+2 mmHg	Kardiale Komplikationen wie plötzlicher Tod, nicht-tödlicher und tödlicher Herzinfarkt oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz u.a. 10,6% vs. 10,4%
MOSES² 2005 ⊖ 2,5 J Eprosartan 600-? ^d mg Nitrendipin 10-? ^d mg	Hypertonie plus TIA, ischämischer Schlaganfall oder zerebrale Blutung in den zwei Jahren vor Studienbeginn	Z: 1.352 von 1.405 ^h F: 46% A: ⊖ 68 J D: 37% kvE: 100% RR [⊖] : 151/87 mmHg ΔRR: +2/+1	Kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall (plus Rezidive) oder Tod, 13,3 vs. 16,7 pro 100 Patientenjahre ^k

a Nicht aufgeführt E-COST¹⁶ mit Candesartan (fragwürdiges Zuteilungsverfahren zu Vergleichsgruppen führt zu offensichtlich ungünstigeren Ausgangsbedingungen in der Kontrollgruppe) und COOPERATE¹⁷ mit Losartan (keine kardiovaskulären Endpunkte). In beiden Studien mehr als 20% nicht vollständig nachbeobachtet.

b Zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, die bei unzureichender Wirksamkeit der Studienmedikation ergänzt werden können. In IDNT und RENAAL können zuvor eingenommene Antihypertensiva teilweise beibehalten werden. **Bedenklich:** Trotz generellem Verbot von ACE-Hemmern in der Mehrzahl der Studien (Ausnahme VALUE, MOSES) werden Patienten mit Herzinsuffizienz, die von ACE-Hemmern nachweislich profitieren, nicht zuverlässig ausgeschlossen, z.B. in IDNT nur NYHA III + IV, in SCOPE nur dekompensierte Herzinsuffizienz Ausschlusskriterium.

c IDNT dreiarmlige Studie mit Irbesartan, Placebo und Amlodipin.

d Maximaldosis nicht angegeben.

e MMSE = Mini Mental State Examination, Demenztest.

f Ausnahme IDNT, RENAAL; bei Minus-Vorzeichen niedrigerer Blutdruck unter Prüfpräparat.

g Kardiovaskuläre Erkrankungen einzeln aufgelistet.

h Patienten ausgeschlossen wegen Bedenken bezüglich Datenqualität, keine Studienmedikation erhalten (SCOPE), Unregelmäßigkeiten (LIFE), Mängeln bei Good Clinical Practice (VALUE), Widerruf des Einverständnisses (MOSES).

j Nur bei signifikantem Ergebnis angegeben.

k Wegen Einschusses rezidivierender Ereignisse NNT-Berechnung nicht möglich.

l In LIFE und RENAAL Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

m Keine Angaben zur Rate der Patienten mit mindestens einer entsprechenden Komplikation.

n Bei hohen systolischen Ausgangswerten Zielwert RR syst. ≤ 160 mmHg.

■ Nicht für alle Patienten normotensive Blutdruckzielwerteⁿ
■ Vorteil im primären Endpunkt hauptsächlich wegen seltenerer Verdopplung des Serumkreatinins

■ Trotz besserer Blutdruckeinstellung unter Irbesartan kein Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen oder Mortalität

■ Trotz besserer Blutdruckeinstellung und weniger Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz unter Losartan kein Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen oder Mortalität

■ Keine normotensiven Blutdruckzielwerte (RR syst. < 160 mmHg)
■ 16% der Patienten in der Kontrollgruppe erhalten ausschl. Placebo
■ Trotz besserer Blutdruckeinstellung unter Candesartan kein Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen oder Mortalität

■ Bei ähnlicher Blutdrucksenkung signifikant weniger renale Komplikationen und Herzinsuffizienz unter Irbesartan, aber Trend zu mehr Herzinfarkten und numerisch höhere Mortalität als unter Amlodipin

■ Bei besserer Ausschöpfung der therapeutischen Optionen signifikant bessere Senkung des systolischen Blutdrucks; nach Berechnungen der FDA verschwindet der signifikante Vorteil für Losartan im primären Endpunkt, wenn für die Blutdruckdifferenz korrigiert wird

■ Trotz besserer Ausschöpfung von Kombinationsmöglichkeiten schlechtere Blutdruckeinstellung unter Valsartan
■ Signifikant erhöhte Herzinfarktrate unter Valsartan

■ Offene Studie
■ Ergebnis des primären Endpunkts kann wegen Einschusses rezidivierender Ereignisse durch Patienten mit mehreren Komplikationen verzerrt sein