

ESC-Kongress 2007

Management der Herzinsuffizienz

WIEN – Bringt die Therapie mit einem Angiotensin-II-Antagonisten zusätzlich zur optimalen Basistherapie bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion relevanten klinischen Nutzen? Ja, war die klare Antwort der Experten bei einem EBAC-akkreditierten Satellitensymposium* der AstraZeneca im Rahmen des Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie.

Trotz grosser medizinischer Fortschritte ist die chronische Herzinsuffizienz noch immer eine der wichtigsten Todesursachen. Die Todesrate ein Jahr nach Diagnose beträgt auch mit moderner Therapie 20%.¹ Nicht bei allen Patienten führt die Erkrankung gleich schnell zum Tode; eine individuelle Einschätzung der Prognose macht daher Sinn und hat auch Einfluss auf die Gesamtdikation.²

Basistherapie bei chronischer Herzinsuffizienz sind ACE-Hemmer und Beta-Blocker. Mit diesen Substanzen gelang es in grossen Studien, die Prognose der Patienten entscheidend zu verbessern. Der Nutzen von ACE-Hemmern und



Professor Dr. Marc Pfeffer

Betablockern im Management der chronischen Herzinsuffizienz ist daher heute unumstritten.² Dennoch bleibt ein Teil der Patienten unter optimaler Basistherapie symptomatisch.² Antwort auf die Frage, wie die Prognose dieser Patienten verbessert werden kann, gaben Studien mit Angiotensin-II-Antago-

nisten (AIIA). Professor Dr. Marc Pfeffer, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, verwies in diesem Zusammenhang auf das CHARM-Studienprogramm mit insgesamt über 7 600 Patienten.³

Echte Chance zur Prognoseverbesserung

In der Studie CHARM-Alternative, die den Einsatz von Candesartan** (Atacand®) bei Patienten mit LVEF ≤40% mit einer ACE-Hemmer-Intoleranz prüfte, konnte das Eintreten des primären Endpunkts „kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation aufgrund chronischer Herzinsuffizienz“ signifikant um 23% reduziert werden (40% vs. 33%; p=0,0004).⁴ In der Studie CHARM-Added, in der bei Herzinsuffizienz-Patienten mit LVEF ≤40% die zusätzliche Gabe von Candesartan** zu ACE-Hemmern geprüft wurde, war ebenfalls ein signifikanter Vorteil für den Angiotensin-II-Antagonisten zu verzeichnen. Die relative Risikoreduktion, bezüglich des primären Endpunkts, Tod oder Hospitalisation aufgrund chronischer Herzinsuffizienz, betrug trotz laufender ACE-Hemmertherapie 15% (p=0,011). Selbst die Analysen der Einzelkomponenten des Endpunktes zeigten jeweils signifikante Unterschiede zu Gunsten der „Add-on“-Therapie.⁵

Welcher Benefit bringt die Kombination AIIA mit Betablocker ein Benefit? Zum dieser Diskussionspunkt, verwies Prof. Pfeffer auf die Tatsache, dass über 55% der Teilnehmer von CHARM-Added diese Medikamente einnahmen. Subgruppenanalysen zeigen, dass bezüglich der Wirkung von Candesartan kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Betablockertherapie bestand.⁵ Eine häufig gestellte Frage ist jene nach der Dosis der ACE-Hemmer: War diese bei den Teilnehmern der CHARM-Added-Studie tatsächlich ausreichend? Hätte der Benefit nicht genauso gut durch eine Dosissteigerung des ACE-Hemmers erzielt werden können? „Die Antworten auf beide Fragen sind eindeutig“, erklärte Prof. Pfeffer. Die Resultate einer aktuellen Daten über arbeitung zeigen, dass in CHARM-Added höhere ACE-Hemmerdosen verwendet wurden als in anderen „Add-on“-Studien. Zudem waren die verwendeten Dosen höher als in der klinischen Praxis üblich (Abb. 1).⁶

Trotzdem war für alle mit Candesartan behandelten Patienten der Benefit in der CHARM-Added Studie signifikant. Prof. Pfeffer: „Vier Jahre nach Publikation von CHARM-Added wissen wir nun, dass das Ausmass

des Benefits einer Add-on-Therapie mit einem Angiotensin-II-Antagonisten weitgehend unabhängig vom Gebrauch von Betablockern und auch unabhängig von der verwendeten ACE-Hemmer-Dosis ist.“⁶

Drittes Medikament bei reduzierter LVEF

In CHARM-Low-EF, der gemeinsamen Analyse der CHARM-Alternative und CHARM-Added-Daten, führte Candesartan zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung gegenüber Placebo⁷ (Abb. 2). Zum Stellenwert der Aldosteronantagonisten in der Herzinsuffizienztherapie führte Prof. Pfeffer die RALES-Studie an.⁸ Diese in den 1990-er Jahren durchgeführte Untersuchung zeigte einen signifikanten Überlebensbenefit für Patienten, die zusätzlich zur damals gültigen Standardtherapie mit Spironolacton behandelt wurden. Allerdings, so Prof. Pfeffer, sei zu bedenken, dass in dieser Studie überwiegend Patienten mit aktuellem NYHA Stadium III-IV eingeschlossen waren und nur 11% der Studienteilnehmer Betablocker hatten.⁸ Laut internationalen Empfehlungen ist daher der Einsatz von Aldosteronantagonisten daher auf Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz beschränkt.²

In Anbetracht der verfügbaren Datenlage steht für Prof. Pfeffer fest: „Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und verringerter linksventrikulärer systolischer Funktion die weiter symptomatisch bleiben sollten additiv zum ACE-Hemmer und Betablocker ein drittes neurohumoral wirksames Medikament erhalten.“^{9,10} Ob man sich für einen in dieser Indikation zugelassenen Angiotensin-II-Antagonisten oder einen Aldosteronantagonisten entscheidet,

Das CHARM-Studienprogramm mit insgesamt über 7 600 Patienten besteht aus drei unabhängigen Studien³

1. CHARM-Alternative prüfte Candesartan (Atacand®) bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Linksventrikelfunktion (LVEF ≤40%), die ACE-Hemmer nicht tolerierten⁴
2. CHARM-Added prüfte den Effekt von Candesartan zusätzlich zum ACE-Hemmer, ebenfalls bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF ≤40%⁵
3. CHARM-Preserved prüfte Candesartan bei Patienten mit erhaltener LVEF¹¹

sei neben der persönlichen Präferenz auch abhängig vom NYHA-Stadium und vom Ausmass der Nierenfunktionseinschränkung.¹⁰

* Jahreskongress der European Society of Cardiology, European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) Accredited Educational Program, 1. September 2007, Wien
 ** Candesartan (Atacand®) ist indiziert für Patienten mit Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Auswurfkraft ≤40%, wenn ACE-Hemmer nicht toleriert werden oder als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern.

Referenzen:
 1 Roger V, Weston S, Redfield M et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *Jama* 2004; 292: 344–350
 2 Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 Jun; 26(11): 1115–1140
 3 Pfeffer M, Swedberg K, Granger C et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766
 4 Granger C, McMurray J, Yusuf S et al. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776
 5 McMurray J, Östergren J, Swedberg K et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771
 6 McMurray J, Young M, Dunlap C, Granger et al., Relationship of dose of back-ground angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *American Heart Journal*, 2006; 151: 985–991
 7 Young J, Dunlap M, Pfeffer M et al., Mortality and Morbidity reduction with candesartan in Patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Results of the CHARM Lowleft ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110: 2618–2626
 8 Pitt B, Zannad F, Remme W et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717
 9 Shah KB et al., The Adequacy of Laboratory Monitoring in Patients Treated With Spironolactone for Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 845–849
 10 McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al., Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, betablockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: Putting guidelines into practice *Eur J Heart Fail*; 2005; 7, 710–721
 11 Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, et al. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 777–781

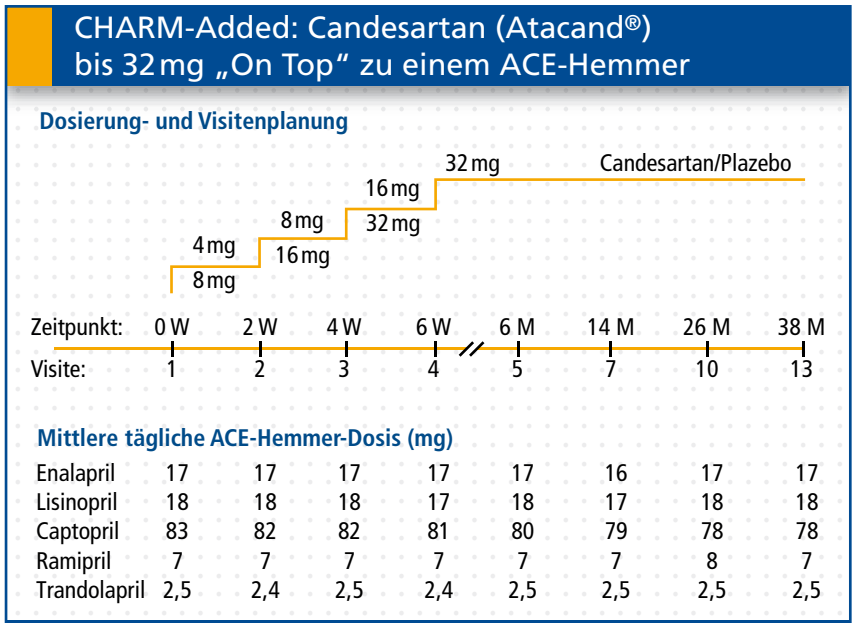
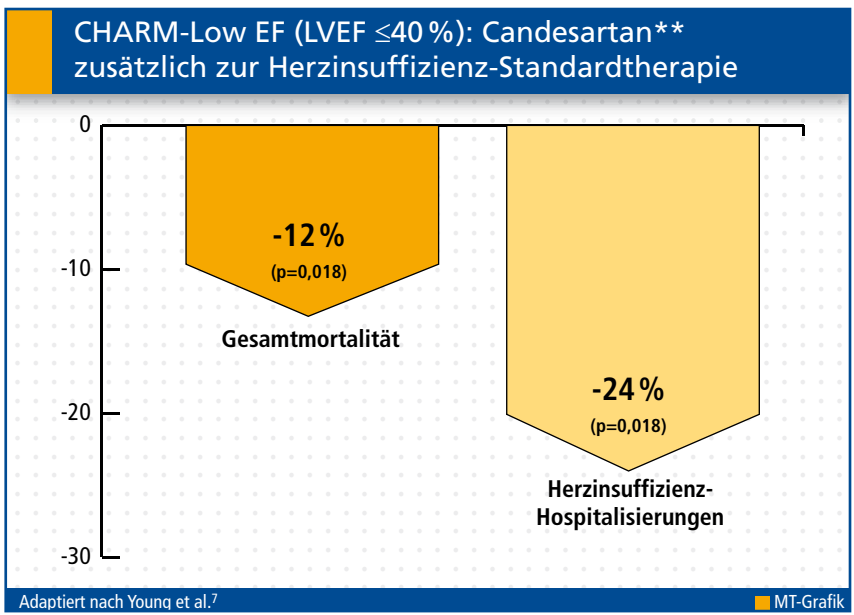


Abb. 1: Dosierung und Besuchsplan in der CHARM-Added Studie. Durchschnittsdosis (in mg) für die meist verwendeten ACE-Hemmer bei Visite 1 und während die Laufzeit der Studie.



Atacand® Zusammensetzung: Candesartanum cilexetilum; Tabletten zu 4 mg, 8 mg und 16 mg; Liste B. **Indikationen:** essentielle Hypertonie; Herzinsuffizienz mit LVEF ≤40%, wenn ACE-Hemmer nicht toleriert werden oder als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern. Nebenwirkungen infolge ACE-Hemmer-Therapie, die durch allgemeine Einflussnahme auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System entstehen (z.B. progrediente Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie), stellen keine Indikation für Atacand® dar. **Dosierung:** Hypertonie: 8–16 mg/Tag; Herzinsuffizienz: initial 4 mg/Tag, Dosiserhöhung bis 32 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, schwere Leberfunktionsstörung, Cholestase, hereditäres Angioödem resp. Angioödem unter ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonist in der Anamnese, Schwangerschaft, Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Nierenarterien-Stenose, intravasculäre Hypovolämie, schwere Niereninsuffizienz, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie, Hyperkaliämie, Kombination mit kaliumsparenden Diuretika. **Interaktionen:** NSAR. **Unerwünschte Wirkungen:** Hyperkaliämie, Hypotonie, Niereninsuffizienz, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Angioödem, erhöhte Leberenzyme, Hepatitis. Atacand® ist eine registrierte Handelsmarke von AstraZeneca. **Candesartan cilexetil** wird unter Lizenz von Takeda Pharmaceutical Company Limited hergestellt. **Atacand® plus 8/12,5 mg resp. 16/12,5 mg:** Antihypertensivum (Angiotensin-II-Antagonist [Typ AT₁] plus Thiazid-Diuretikum). **Zusammensetzung:** Candesartanum cilexetilum 8 mg resp. 16 mg, Hydrochlorothiazidum 12,5 mg; je 28 und 98 Tabletten; Liste B. **Indikation:** Essentielle Hypertonie. **Dosierung:** 1x täglich 1 Tablette à 8/12,5 mg resp. 16/12,5 mg. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, hereditäres Angioödem resp. Angioödem unter ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonist in der Anamnese, schwere Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen, Cholestase, Gicht, Hypokaliämie, Schwangerschaft, Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Nierenarterien-Stenose, Hypovolämie, Niereninsuffizienz, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie, Störungen des Elektrolytgleichgewichtes, Diabetes mellitus, gleichzeitige Therapie mit oralen Antikoagulantien; Schwangerschaftskategorie C (1. Trimenon) und D (2./3. Trimenon). **Unerwünschte Wirkungen:** AV-Block, Angioödem, erhöhte Leberenzyme, Hepatitis, Hypokaliämie. **Interaktionen:** Digitalis-Glykoside, kaliumausscheidende Medikamente, Lithium, NSAR. Atacand® ist eine registrierte Handelsmarke von AstraZeneca. **Candesartan cilexetil** wird unter Lizenz von Takeda Pharmaceutical Company Limited hergestellt. Weitere Informationen: Arzneimittel-Kompodium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug. www.astrazeneca.ch

IMPRESSUM
 Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
 Information: AstraZeneca AG
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
 Redaktion: Dr. med. Anita Keilhuber, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages