

## Schwere Herzinsuffizienz

CHARM<sup>1</sup> prüft Angiotensin-II-Blocker

**DALLAS – Trotz des eindeutigen Nutzens von ACE-Hemmern in der Behandlung der Herzinsuffizienz ist die Prognose der Patienten nach wie vor schlecht. Zudem bleibt ein erheblicher Teil der Patienten selbst unter optimaler Standardtherapie mit ACE-Hemmer und Betablocker symptomatisch. Wie mit dem CHARM-Studienprogramm<sup>1</sup> gezeigt wurde, kann durch den Einsatz von Candesartan der klinische Zustand wie die Lebensqualität von Patienten deutlich verbessert werden.**

Welches ist die beste Behandlungsstrategie bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz? Diese Frage wurde im Rahmen einer vierstündigen Sitzung am 78. Jahreskongress der American Heart Association diskutiert. Die Antwort auf diese Frage von enormer klinischer Relevanz kam kurz und prägnant von Professor Dr. Henry Krum aus Melbourne:

- Die Dosierung des verordneten Betablockers sollte bestmöglich ausgereizt werden.
- Bleibt ein Patient unter ACE-Hemmer symptomatisch, sollte ein AT<sub>1</sub>-Blocker (Angiotensin-II-Rezeptorblocker oder „Sartan“) in adäquater Dosis zusätzlich verabreicht werden.<sup>2</sup>

Welche Erklärung liegt dieser Empfehlung zugrunde? Angiotensin-II entfaltet bekanntlich eine Reihe von für das Herz schädlichen Effekten, denen durch gezielte Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) begegnet wird. Die RAS-Hemmung durch ACE-Inhibitoren ist jedoch unvollständig. Zudem kommt bei langzeitigem Einsatz von ACE-Hemmern das Phänomen des „Aldosteron-Rebound“ ins Spiel. ACE-Inhibitoren hemmen den Abbau von Bradykinin. Bradykinin hat einen für Hämodynamik und Herztätigkeit günstigen physiologischen Effekt. Kombiniert man einen ACE-Hemmer mit einem AT<sub>1</sub>-Blocker, lässt sich so Angiotensin-II nahezu voll-

ständig ausschalten und gleichzeitig die Bradykininwirkung erhalten.

Sollte man den „Aldosteron-Rebound“ nicht besser durch Gabe eines Aldosteron-Antagonisten auffangen? „Möglich, aber unter Umständen riskant“, meinte Professor Dr. John McMurray aus Glasgow zu dieser Alternative. Zwar hat sich die Gabe von Spironolacton in der RALES-Studie<sup>3</sup> bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) als sehr nützlich erwiesen. Nach der Publikation der Studie stieg jedoch die Zahl der Fälle von schwerer Hyperkaliämie enorm an, was, nach den Worten von Prof. McMurray, in mehr Problemen als Nutzen endete.<sup>4</sup>



Professor Dr. John McMurray

Wie Prof. McMurray darstellte, wird die heikle Balance zwischen Aldosteronbedarf und Aldosteronproduktion gerade bei älteren Menschen sehr leicht gestört. Darüber hinaus resultiert die Hemmung der Renin-Freisetzung, zum Beispiel durch Betablocker oder NSAR, in einer Störung der Kalium-Homöostase, für die Aldosteron essentiell ist. Eine redu-

Candesartan (Atacand®) verbessert die NYHA-Klasse <sup>11</sup>		
NYHA I	Herzranke ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei gewohnter körperlicher Betätigung kommt es nicht zum Auftreten von Dyspnoe, anginösem Schmerz oder Palpitationen.	
NYHA II	Patienten mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Diese Kranken fühlen sich in Ruhe und bei leichter Tätigkeit wohl. Beschwerden machen sich erst bei Belastung, das heisst stärkeren Graden der gewohnten Betätigung bemerkbar.	
NYHA III	Patienten mit starker Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Diese Kranken fühlen sich in Ruhe wohl, haben aber schon bei leichten Graden der gewohnten Tätigkeit Beschwerden.	
NYHA IV	Patienten, die keine körperliche Tätigkeit ausüben können, ohne dass Beschwerden auftreten. Die Symptome der Herzinsuffizienz treten schon in Ruhe auf und werden durch körperliche Tätigkeit verstärkt.	

Abbildung: Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz anhand der Klassifikation der New York Heart Association.

zierte Aldosteronproduktion findet sich bei Älteren und Diabetikern sowie bei Patienten unter Heparin, ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern. Ein erhöhter Kaliumspiegel hingegen tritt auf bei Personen, die Kalium-Supplemente oder kaliumsparende Diuretika einnehmen.

Patienten mit Niereninsuffizienz, (Kreatinin über 2.5 mg/dl) und erhöhtem Serum-Kalium (über 5 mmol/l) sollten keinen Aldosteron-Antagonisten erhalten. Ausserdem ist die gleichzeitige Therapie mit einem ACE-Hemmer, einem Sartan, und einem Aldosteron-Antagonisten nicht empfohlen.<sup>5</sup>

### Schützt Candesartan vor Diabetes?

Herzinsuffiziente mit Diabetes mellitus haben bekanntlich eine deutlich schlechtere Prognose als Stoffwechselgesunde. Ebenfalls bekannt ist der ungünstige Effekt einer Insulintherapie in Bezug auf die fortgeschrittene Herzinsuffizienz.<sup>6</sup> Diuretika und Betablocker andererseits können die Stoffwechselsituation verschlechtern und der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes Vorschub leisten. Gemäss Aussagen von Professor Dr. Frederick A. Masoudi aus Denver sollten zwei Massnahmen zum Schutz des Patienten mit Herzinsuffizienz in Erwägung gezogen werden:

- Bei Patienten mit manifestem Diabetes sollten bevorzugt Antidiabetika eingesetzt werden, die die Insulin-Empfindlichkeit steigern.
- Bei Stoffwechselgesunden kann die Verordnung von Candesartan die Entwicklung eines Diabetes aufhalten.

Der Referent nahm zur Begründung dieser Empfehlung Bezug auf die Resultate des CHARM-Studienprogramms.<sup>1</sup> Hier konnte durch

die Candesartan-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erstmals eine signifikante Senkung der Neuentwicklung eines Diabetes um 22 % (p=0,02) (verglichen mit Placebo) dokumentiert werden.

Das CHARM-Studienprogramm besteht aus drei unabhängigen Studien:

1. *CHARM-Alternative* prüfte Candesartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer (LV) Funktion, die ACE-Hemmer nicht tolerierten.<sup>7</sup>
2. *CHARM-Added* prüfte den Effekt von Candesartan zusätzlich zum ACE-Hemmer bei ebenfalls Herzinsuffizienten mit LV-Dysfunktion.<sup>8</sup>
3. *CHARM-Preserved* prüfte Candesartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener LV-Funktion.<sup>9</sup>

### Die Evidenz von CHARM spricht für Atacand® (Candesartan)

Kurz zusammengefasst, ergaben diese Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Senkung vor allem der kardiovaskulären Mortalität sowie eine Senkung der Hospitalisierungsrate infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz.<sup>1</sup> Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sowie solche ohne initiale ACE-Hemmer-Therapie profitierten am meisten von der Behandlung mit Candesartan.<sup>10</sup>

Zur Erfassung allfälliger unerwünschter Nebeneffekte ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Candesartan-Therapie eine engmaschige Überwachung von Nierenfunktion und Kaliumspiegel ratsam. Auch die Möglichkeit einer Hypotonie ist aufgrund der blut-

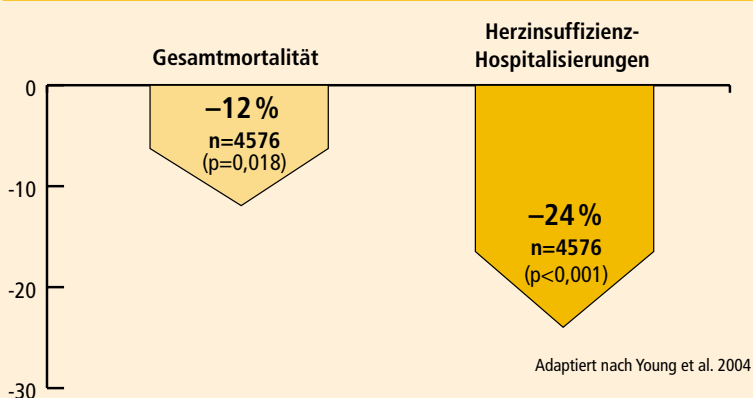
drucksenkenden Wirkung von Sartanen zu bedenken.

#### Referenzen:

- 1 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
- 2 Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005 Jun; 26 (11) 1115–40.
- 3 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;341:709–17.
- 4 Juurlink D, Mamdani M, Lee D et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004;351:543–51.
- 5 McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: Putting guidelines into practice *Eur J Heart Fail* ; 2005; 7, 710–721.
- 6 Smooke S, Hormich T, Fonarow G et al. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 168–174.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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 Low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110:2618–2626.
- 11 O'Meara, Solomon S, McMurray J et al. Effect of candesartan on New York Heart Association functional class. Results of the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme *Eur Heart J* 2004; 25: 1920–1926.

Quelle: Scientific Sessions of the American Heart Association, 13. bis 16. November 2005, Dallas/Texas.

### Atacand® zusätzlich zur Herzinsuffizienz-Standardtherapie\* – CHARM-Low EF<sup>10</sup>



\*Atacand® ist indiziert für Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurfraction von ≤40%, wenn ACE-Hemmer nicht toleriert werden, oder als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern.

**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, Dosisstufung 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, intravaskuläre Hypovolämie, schwere Niereninsuffizienz, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie, Hyperkaliämie, Kombination mit kaliumsparenden Diuretika. **Interaktionen:** keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt. **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. **Weitere Informationen:** Arzneimittel-Kompodium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug. www.astrazeneca.ch

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: AstraZeneca AG  
Redaktion: Brigitte Richter, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patrik Brunner

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