

Auch „on top“ auf ACE-Hemmer und Betablocker bei linksventrikulärer Dysfunktion

Candesartan senkt Mortalität und Morbidität

MÜNCHEN – Die Dreifachblockade der neurohumoralen Aktivierung kann bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion die Prognose der Patienten signifikant verbessern. So lautet die Botschaft einer am ESC-Kongress 2004 vorgestellten neuen Analyse der CHARM¹-Studien mit Candesartan*.

Trotz der in den letzten Jahren etablierten neuen Therapien wie ACE-Hemmer, Betablocker und im fortgeschrittenen Stadium auch Aldosteronantagonisten, ist die Mortalität und Morbidität von Herzinsuffizienzpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach wie vor „inakzeptabel hoch“, konstatierte Professor Dr. James Young von der Cleveland Clinic Foundation, Ohio, am EBAC Accredited Educational Programme, organisiert von der Göteborg Universität. Macht bei der bereits eingesetzten Fülle von Medi-

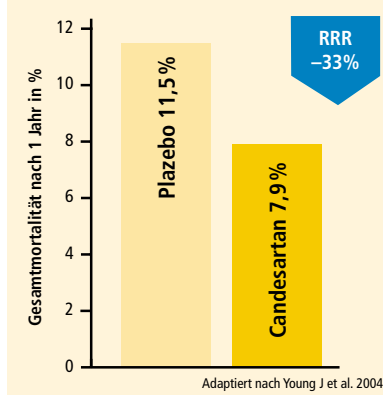
kamenten, die alle Einfluss auf die neurohumorale Aktivierung nehmen, die Gabe eines weiteren Wirkstoffes, der über einen ähnlichen Mechanismus wirkt, überhaupt noch Sinn? Auf diese Frage gab Prof. Young – zumindest für den Angiotensinrezeptorblocker (ARB) Candesartan – eine eindeutige Antwort; sie lautet: „Ja!“

Den Beleg liefert eine präspezifizierte Analyse¹ der zwei CHARM-Studien, „Added“² (Candesartan plus ACE-Hemmer) und „Alternative“³ (Candesartan bei ACE-Hemmer-

Unverträglichkeit), an denen Herzinsuffizienzpatienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction von weniger als 40 % beteiligt waren. Die Ergebnisse dieser Analyse hat Prof. Young am ESC-Kongress präsentiert.

Danach wurde durch die zusätzliche Therapie mit Zieldosis 32 mg Candesartan täglich bei den eigentlich so weit wie möglich bereits optimal vorbehandelten Herzinsuffizienzkranken die Gesamtmortalität signifikant um weitere 12 % (p=0,018) gesenkt (in absoluten Zahlen von 31 auf 28 % nach mehr als drei Jahren). Die kardiovaskuläre Mortalität nahm durch die Candesartantherapie sogar um 16 % ab (p=0,005), und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden um 24 % verringert (p<0,001).

Candesartan reduziert die Mortalitätsrate nach 1 Jahr um 33% (p<0,001)



Dabei profitierten die Patienten bereits im ersten Behandlungsjahr ganz erheblich: Die Gesamtmortalität wurde durch Candesartan in den ersten zwölf Monaten sogar um 33 %

gesenkt (p<0,001). Dieser Benefit, so betonte Prof. Young, war unabhängig davon, welche Basistherapie die Patienten bereits hatten – sie profitierten nicht weniger, wenn sie bereits mit einem ACE-Hemmer und einem Betablocker vorbehandelt wurden.

¹ 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. Eur Heart J 2004, Abstract book, P2916
² 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
³ Granger CB, McMurray J, Yusuf S et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362:772–776

Evidenz für die Behandlung von diastolischer Herzinsuffizienz

CHARM-Preserved liefert zusätzliche Daten

MÜNCHEN – Etwa 50 % der Herzinsuffizienzpatienten haben keine reduzierte Ejektionsfraktion. Während es für die Gruppe derjenigen mit eingeschränkter systolischer Herzfunktion klare Leitlinien für die Therapie gibt, die in grossen klinischen Studien evidenzbasiert sind, fehlten solche Daten bislang für die diastolische Funktionsstörung. Die CHARM-Preserved-Studie hat jetzt zu etwas mehr Evidenz beigetragen.⁴

CHARM-Preserved war mit über 3000 Teilnehmern die bislang grösste randomisierte und kontrollierte Studie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion, betonte Studienleiter Professor Dr. John McMurray vom Western Infirmary in Glasgow/Schottland am ESC-Kongress in München. Damit liefere diese Studie mit dem Angiotensinrezeptorblocker (ARB) Candesartan* die „definitive Evidenz“ für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion.

„Unbefriedigende“ Datenlage

Bislang werden bei diastolischer Herzinsuffizienz ähnliche Medikamente wie bei systolischer Dysfunktion eingesetzt – allerdings, ohne dass ihre Wirksamkeit wirklich eindeutig belegt ist, so Prof. McMurray. Oft stehen allein pathophysiologische Überlegungen und Daten aus kleinen Studien hinter

dem Einsatz dieser Arzneimittel, eine Situation, die „zutiefst unbefriedigend“ sei, so der schottische Experte.

Einige Evidenz gebe es für den Einsatz des Kalziumkanalblockers Verapamil, der die Herzfrequenz senkt. Verapamil besserte in zwei kleinen randomisierten Studien die Symptomatik und die Belastungsfähigkeit und es liegen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit bereits langjährige Erfahrungen vor, so der Herzinsuffizienzspezialist.^{5,6}

Für ACE-Hemmer und Betablocker wird ebenfalls angenommen, dass sie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion von Wert sind, doch laufen die

Studien, die dies beweisen sollen, etwa die PEP-CHF-Studie mit Perindopril, noch.⁷

Weniger Spitalaufenthalte unter Candesartan

Auch in CHARM-Preserved war bei den 3025 Teilnehmern mit erhaltener systolischer Funktion (LVEF > 40 %) im primären Endpunkt, einer Kombination von kardiovaskulärer Mortalität oder Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, die Signifikanz „knapp verfehlt worden“, berichtete Prof. McMurray. Jedoch seien die Ergebnisse „konsistent mit denen anderer Studien“. Die Behandlung mit

Zieldosis 32 mg Candesartan täglich habe einen „klaren Effekt“ bei diesen Patienten gehabt, sagte der schottische Wissenschaftler. So nahm zum Beispiel die Zahl der Patienten, die wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz hospitalisiert werden mussten, um 16 % (p=0,047) ab. Zudem verbesserten sich signifikant mehr Patienten, die Candesartan erhielten, ihren funktionellen Zustand, gemessen an der NYHA-Klasse.⁸

Vergleichsweise besser abgeschnitten

Erhärtert wird der Nutzen von Candesartan noch zusätzlich durch eine kleine Vergleichsstudie, über die

der schottische Experte ebenfalls in München berichtete: Randomisiert, doppelblind und im Cross-over-Design wurde bei Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener systolischer Funktion Candesartan mit dem Kalziumantagonisten Verapamil verglichen.⁹ Während Candesartan sowohl die Belastungsfähigkeit der Patienten als auch ihre Lebensqualität signifikant im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte, wurde unter Verapamil nur ein Trend zur Verbesserung dieser Parameter festgestellt.

*Die Indikation Herzinsuffizienz ist für Candesartan (Atacand®) von Swissmedic nicht zugelassen.

⁴ 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; 362:777–781.
⁵ Chen CH, Nakayama M, Talbot M, et al.: Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. J Am Coll Cardiol. 1999; 33:1602–1609.
⁶ Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al.: Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. Am J Cardiol. 1990; 66:981–986.
⁷ Cleland J, Tendera M, Adams J et al.: Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the CHF study. The PEP investigators. Eur J Heart Fail. 1999; 1:211–217.
⁸ McMurray J, Östergren J, Olofsson B, et al.: Candesartan improves functional class across a broad spectrum of patients with chronic heart failure: Results of the Candesartan in Heart Failure- Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Programme (CHARM). J Am Coll Cardiol Volume 43, Issue 5, Supplement 1, page 206A: 835–5.
⁹ Little W, Wesley-Farrington D, Hoyle J et al.: Effect of Candesartan and Verapamil on exercise tolerance in diastolic dysfunction. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 43:288–293.
¹⁰ Juurlink D, Mamdani M, Lee D et al.: Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. N Engl J Med 2004; 351:543–551.

ACE-Hemmer und Betablocker sind noch nicht genug

Zusätzlicher Schutz für den „stabilen“ Herzinsuffizienzpatienten

MÜNCHEN – ACE-Hemmer und Betablocker sind bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ein Muss. Doch hat man in der Praxis wirklich genug getan, wenn man Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz mit diesen beiden Wirkstoffen und einem Diuretikum stabil eingestellt hat?

Professor Dr. Marc Pfeffer von der Harvard Medical School, Boston, ist überzeugt, dass dies nicht ausreicht: Wer sich damit zufrieden gebe, vergebe die Chance, das Risiko dieser Patienten weiter zu reduzieren.

„Stabil“ mit 11 %igem Sterberisiko unter ACE-Hemmer, β -Blocker und Diuretikum.¹

Zwei Alternativen für die Praxis

Zwei Möglichkeiten sieht Prof. Pfeffer in einer solchen Situation:

- 1: Zusätzlich einen Aldosteronantagonisten zu geben¹⁰. Allerdings: „Dann sollten Sie engmaschig die K⁺-Spiegel kontrollieren!“ Bei eingeschränkter Nierenfunktion sei mit den Aldosteronantagonisten besondere Vorsicht geboten, warnte er.

- 2: Eine zweite Möglichkeit besteht darin, die Behandlung mit dem Angiotensinrezeptorblocker (ARB) Candesartan* zu ergänzen. Die Daten der CHARM-Added-Studie² stützten dieses Vorgehen, so Prof. Pfeffer. Hat die Studie doch gezeigt, dass die Candesartantherapie zusätzlich zum ACE-Hemmer noch eine weitere Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate bringt. Sein schweizerischer Kollege Prof. Swedberg betonte, dass nach seiner Ansicht „Sicherheit und klinische Endpunkte“ der Behandlung mit dem ARB besser dokumentiert sind als bei der Therapie mit den Aldosteronantagonisten.

Therapie in der CHARM-Added² Studie n = 2548:

Candesartan Zieldosis 32 mg 1x pro Tag mit Standardtherapie vs. nur Standardtherapie.

