

## Reduzierte Mortalität/Morbidität bei Herzinsuffizienz

# Valsartan hemmt die neurohumorale Aktivierung

**ANAHEIM – Wenn man herzinsuffiziente Patienten mit einem Angiotensin-II-Antagonisten behandelt, zählt man damit offenbar nicht nur das Renin-Angiotensin-System, sondern auch andere überaktive Neuro- und Geweshormone. Ablesen lässt sich das am günstigen Einfluss von Valsartan auf solche Botenstoffe in der Val-HeFT-Studie.**

In den letzten Jahren wurde immer klarer, dass die neuroendokrinen Systeme und ihre Transmitter bei der Herzinsuffizienz eine zentrale Rolle spielen. Gut belegt ist zum Beispiel die Bedeutung von Angiotensin und Noradrenalin – beide treiben den Krankheitsprozess

voran. Ein neuer Mitspieler in diesem Stück ist das BNP (Brain Natriuretic Peptide), das zunächst als Marker der Progression von sich reden machte. Erhöhte Spiegel gelten als Zeichen der fortschreitenden Verschlechterung von Herzfunktion und Pumpleistung.

Vor diesem Hintergrund sind die Auswertungen besonders interessant, die Dr. Roberto Latini, Institut für pharmakologische Forschung, Mailand, am *AHA in Anaheim, November 2001* präsentierte. Er hat nämlich die BNP-Spiegel der Val-HeFT-Patienten über die gesamte Studiendauer ausgewertet und ihren Verlauf unter Valsartan und Plazebo, aber auch anhand der Begleitmedikation analysiert.

In der Plazebogruppe stieg das BNP über den gesamten Studienzeitraum von 24 Monaten stetig an, wie nicht anders zu erwarten. Der Ausgangswert lag bei 178 pg/ml, nach zwei Jahren waren knapp 25 pg/ml hinzugekommen. Anders dagegen unter Valsartan: Bei vergleichbarem Ausgangswert sank der Spiegel zunächst binnen vier Monaten um fast 35 pg/ml und stieg dann ebenfalls langsam an, hielt aber immer einen deutlichen Abstand von ca. 40 pg/ml zur Plazebogruppe.

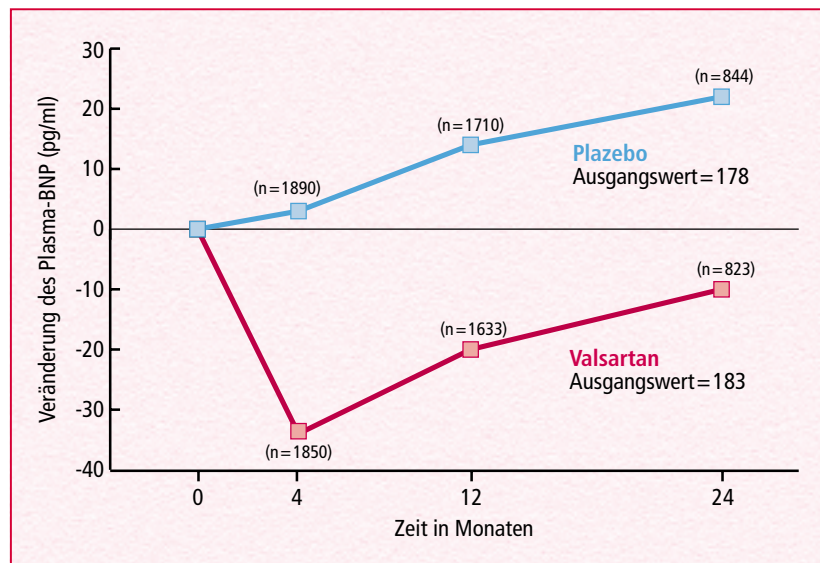
Interessanterweise war der stärkste Abfall des BNP in der – wenn auch kleinen – Gruppe von Patienten zu verzeichnen, die keinen ACE-Hemmer nahmen. Das korreliert sehr gut mit den Effektivitätsdaten von Val-HeFT, die ja auch hinsichtlich Mortalität und Morbidität bei den Patienten ohne

ACE-Hemmer am besten ausgefallen waren.

Wer jetzt denkt, es handle sich bei diesen Befunden um reine Laborkosmetik, den belehrte Dr. Latini eines Besseren: Auch in Val-HeFT liess sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen BNP und Mortalität nachweisen. Die stieg nämlich parallel zu den BNP-Spiegeln von 10 % bei einem BNP unter 41 pg/ml auf 32 % bei Spiegeln über 238 pg/ml.

Einen günstigen, wenngleich nicht so ausgeprägten Einfluss hatte Valsartan auch auf das

Noradrenalin, berichtete Professor Dr. Inder Anand, Universität Minneapolis. Der Anstieg, wie er unter Plazebo stattfand, wurde durch den Angiotensin-II-Antagonisten deutlich verlangsamt. Die Subgruppenanalyse belegt zudem, dass die Begleittherapie diesen Effekt nicht beeinflusste. Damit ist klar, dass ein möglicher ungünstiger Effekt der Tripeltherapie mit Angiotensin-II-Antagonisten, ACE-Hemmer und Betablocker nicht auf einem kompensatorischen Noradrenalinanstieg beruht.



Val-HeFT – Veränderung des Plasma-BNP über die Zeit

## Zusatztherapie mit Angiotensin-II-Antagonist

# Erspart schwachen Herzen das Spital

**ANAHEIM – Die Zugabe eines Angiotensin-II-Antagonisten zum Standardregime bei Herzinsuffizienz zögert nicht nur die erste Spitaleinweisung hinaus, sondern kann dem Patienten zumindest einen Teil der Spitalaufenthalte ganz ersparen. Das ergab eine neue Auswertung der Val-HeFT-Studie.**

Minneapolis, am *AHA, Anaheim 2001* präsentierte, kann sich sehen lassen: 22 % weniger Spitalaufenthalte wegen Herzinsuffizienz – ein hoch signifikanter Unterschied zu Plazebo.

Einige der interessantesten Ergebnisse aus Val-HeFT resultieren immer dann, wenn man die Subgruppen danach analysiert, welche Basismedikation sie bekommen haben. So auch diesmal, denn wieder

## Val-HeFT-Studie\*: Jetzt publiziert!

# Angiotensin-II-Antagonist hebt die Lebensqualität

**MINNEAPOLIS – Auch der Angiotensin-II-Antagonist Valsartan hat seinen Platz in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Das belegt die soeben im renommierten *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Val-HeFT-Studie – ein ehrgeiziges Projekt, in dem der Rezeptorantagonist seinen Wert nicht statt, sondern zusätzlich zur Standardtherapie mit dem ACE-Hemmer beweisen musste.**

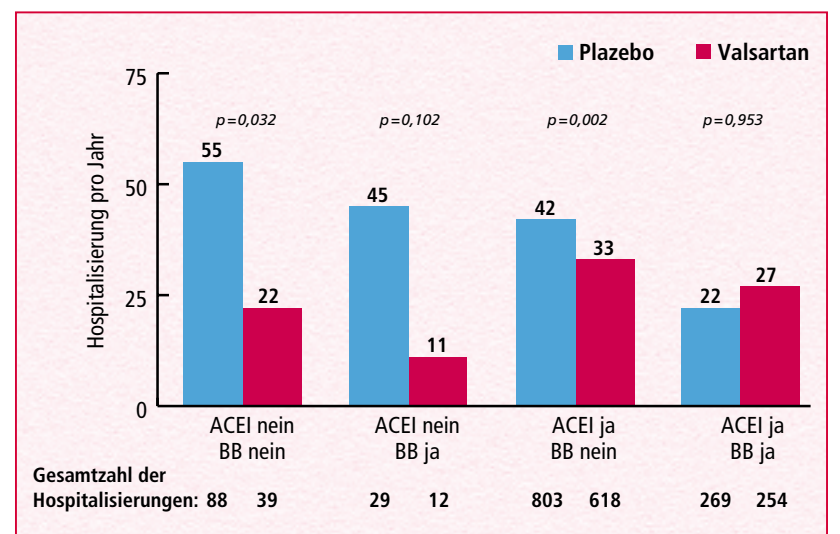
Das Studienziel, nämlich eine weitere Senkung der Mortalität um 40 %, wurde denn auch nicht erreicht. Das ist aber kein Grund zum

Ärger, meint Studienleiter Professor Dr. Jay Cohn, Universität Minneapolis. Denn das grundsätzliche Konzept ist aufgegangen: dass man

etwas gewinnen kann, wenn man das Renin-Angiotensin-System vollständiger blockiert, als es mit dem ACE-Hemmer möglich ist.

Eindrucksvollstes Ergebnis von Val-HeFT ist, dass die Zahl der Spitaleinweisungen drastisch gesenkt werden konnte. Ein Viertel weniger erste Hospitalisierungen – das ist für den Patienten schon erheblicher Gewinn und entlastet auch das Gesundheitssystem. Mehr Patienten der Valsartan-Gruppe als der Placebo-Gruppe rutschten in eine niedrigere NYHA Klasse und verbesserten sich symptomatisch erheblich. Davon sprechen auch die Berichte der Patienten über die gestiegene Lebensqualität; das ist ja bei einer chronischen, auf lange Sicht unweigerlich zum Tode führenden Erkrankung wie der Herzinsuffizienz kein unwichtiger Faktor.

Val-HeFT hat darüber hinaus erneut die guten Sicherheitserfahrungen mit den Angiotensin-II-Antagonisten bestätigt. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen kamen nicht häufiger vor als unter Plazebo, obwohl die meisten Patienten mit zweimal 160 mg am Tag die volle Dosis Valsartan bekamen.



Gesamthospitalisierung wegen Herzinsuffizienz pro Patientenjahr: Subgruppenanalyse (ACEI = ACE-Hemmer; BB = Betablocker)

Die Zeit bis zur ersten Spitaleinweisung wegen der Herzinsuffizienz gehörte zu den primären Endpunkten von Val-HeFT und wurde daher schon bei der ersten Präsentation der Daten am *AHA, New Orleans 2000* präsentiert. Das Ergebnis gehörte damals zu den beeindruckendsten überhaupt. Um mehr als ein Viertel sank die Ersthospitalisierungsrate innert der zwei Studienjahre.

Nun hat das Team nicht nur die erste, sondern alle Spitaleinweisungen in die Analyse einbezogen. Auch dieses Ergebnis, das Studienleiter Professor Dr. Jay Cohn, Universität

waren es die Patienten, die weder Betablocker noch ACE-Hemmer nahmen, die in besonderem Masse profitierten. Bei ihnen sank die Zahl der Spitalaufenthalte um mehr als die Hälfte. Ebenfalls signifikant auch der Unterschied bei denen, die zwar einen ACE-Hemmer, aber keinen Betablocker hatten; hier lag die Differenz zwischen Verum- und Plazebogruppe immerhin noch bei 23 %.

### Val-HeFT\* – die Eckdaten

**Val-HeFT** – Valsartan Heart Failure Trial – internationale randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie

**Hypothese:** Die Behandlung mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan zusätzlich zur Standardtherapie (inklusive ACE-Hemmer und Betablocker) vermindert die Gesamtmortalität sowie die Kombination aus Mortalität und Morbidität. Daneben wurde eine Vielzahl weiterer Parameter erhoben, u.a. Zahl der Spitaleinweisungen, Lebensqualität und Laborwerte

**Teilnehmer:** 5010 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II und III (2 % Klasse IV) mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 40 %

**Basistherapie:** ACE-Hemmer 92 %, Diuretikum 84 %, Digitalis 68 %, Betablocker 35 %

**Studienmedikation:** Valsartan, beginnend mit zweimal 40 mg pro Tag aufgetitriert auf möglichst zweimal 160 mg pro Tag, versus Plazebo

**Studiendauer:** zwei Jahre

\* N. Engl. J. Med. Vol. 345, No.23, S. 1667–1675