

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Tschechische und slowakische Spirapril-Interventionsstudie (CASSIS)

Widimsky J, Jerie P

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7

(7-8), 308-312

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Tschechische und slowakische Spirapril-Interventionsstudie (CASSIS)

J. Widimský, P. Jerie

CASSIS ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv-kontrollierte multizentrische Studie mit Spirapril bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II–IV, mit einer Laufzeit von 12 Wochen. Die Patienten wurden randomisiert einem der fünf Behandlungsarme zugewiesen: Placebo (48 Patienten), Spirapril 1,5 mg (48 Patienten), Spirapril 3 mg (53 Patienten), Spirapril 6 mg (51 Patienten) und Enalapril 5 oder 10 mg (48 Patienten).

Die Behandlung mit Spirapril (gepoolte Spirapril-Gruppen) rief während dieser zwölf Wochen im Vergleich zu Patienten unter Placebo eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und einen Trend zur Senkung schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Dauer der Hospitalisierung hervor. Diese Wirkungen ebenso wie die Besserung der Lungenstauung schienen dosisabhängig zu sein.

Nach der zwölfwöchigen Doppelblindperiode wurde die Studie offen durchgeführt, das heißt, die Patienten nahmen für eine Zeitdauer von 92 Wochen weiter an der Studie teil (d. h. insgesamt 104 Wochen bzw. zwei Jahre). Das zweite Jahr des Follow-up wurde analysiert. Die Besserung nach der NYHA-Funktionsklassifikation am Ende der Doppelblindstudie mit Spirapril setzte sich während des zweiten Jahres fort. Überraschend war die ausgezeichnete Verträglichkeit von Spirapril. Hypotonie, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und Husten traten sehr selten auf. Die Inzidenz für Husten betrug 0,6%. Spirapril könnte folglich als eine wirksame Alternative zu Enalapril in der Behandlung von Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz in Betracht kommen.

CASSIS is a randomized, double blind, placebo- and active controlled 12-week multicentric study with spirapril in patients with congestive heart failure of NYHA class II–IV. The patients were randomized to one of five treatment arms: placebo (48 pts.), spirapril 1.5 mg (48 pts.), spirapril 3 mg (53 pts.), spirapril 6 mg (51 pts.) and enalapril 5/10 mg (48 pts.).

Spirapril treatment (pooled spirapril groups) induced during these twelve weeks a significant reduction in total mortality when compared to placebo patients and a trend for reduction of serious cardiovascular adverse events as well as duration of hospitalization. These effects and improvement in lung congestion appeared to be dose-dependent.

After the double blind period of twelve weeks the study was opened and patients were studied during a further 92 weeks (ie, for a total of 104 weeks equal two years). The second year of follow-up has been analysed. The improvement of NYHA functional classification at the end of the double-blind study with spirapril continued during the second year. The excellent tolerability of spirapril was surprising; hypotension, deterioration of renal function and cough were very rare. The incidence of cough was 0.6 %. Thus spirapril might be an effective alternative to enalapril in the treatment of patients with congestive heart failure. *J Kardiol* 2000; 7: 308–312.

Spirapril ist ein ACE-Hemmer mit einer Carboxyl-Gruppe. Es ist ein Prodrug, dessen aktive Form Spiraprilat ist [1, 2]. Spirapril wird ausgewogen über die Leber und die Nieren ausgeschieden, wodurch die einmal-tägliche Gabe, selbst bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, möglich ist [3, 4]. Spirapril zeigt keinen „First-dose“-Effekt. ACE-Inhibitoren sind Arzneimittel der Wahl bei der Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz, weil sie zur Senkung der kardiovaskulären wie auch der Gesamtmortalität beitragen [5, 6].

Das Ziel der CASSIS-Studie bestand darin, Erfahrungen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels in der Therapie der dekompensierten Herzinsuffizienz zu sammeln. Die detaillierten Ergebnisse wurden von Widimský et al. bereits publiziert [7]. Hier werden die wichtigsten Ergebnisse der Hauptstudie und des Follow-up dargestellt.

Methoden

Bei CASSIS handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische, prospektive Studie mit einer Dauer von 12 Wochen, an der Patienten mit chronischer dekompensierter Herzinsuffizienz in 18 Zentren aus der Tschechischen und der Slowakischen Republik teilnahmen. Nach einer 1- bis 4wöchigen Run-in-Periode mit Placebo wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip den folgenden Behandlungsgruppen zugewiesen: Placebo (48 Patienten), Spirapril 1,5 mg (48 Patienten), Spirapril 3 mg (53 Patienten), Spirapril 6 mg (51 Patienten) und Enalapril 5 oder 10 mg (48 Patienten).

Zu den Haupteinschlusskriterien zählten: Dekompensierte Herzinsuffizienz aufgrund koronarer Herzkrankheit (KHK) oder dilatativer Kardiomyopathie; die Fähigkeit, mindestens 2 Minuten, aber nicht länger als 14 Minuten einen Belastungstoleranztest durchführen zu können; sowie entweder eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\leq 40\%$ oder ein Herz/Lungen-Quotient größer als 0,55.

Zu den Ausschlusskriterien zählten: andere Ursachen der dekompensierten Herzinsuffizienz, ein akuter Myokardinfarkt innerhalb des vorangegangenen Monats in der Anamnese, unkontrollierte Hypertonie, instabile Angina pectoris, klinisch relevante Arrhythmien in der Anamnese, systolischer Blutdruck < 90 mmHg, nicht eingestellter Diabetes mellitus, klinisch relevante renale, hepatische, gastrointestinale, neurologische oder hämatologische Erkrankungen, ein Serumkreatininspiegel > 180 $\mu\text{mol/l}$ und eine Überempfindlichkeit gegen ACE-Hemmer.

Nicht erlaubte Medikationen waren: andere inotrope Substanzen als Digitalis und Substanzen mit vasodilatatorischen Eigenschaften. Die Anwendung von Nitraten und Kalziumkanalblockern war bei Patienten mit Angina pectoris erlaubt. Die Patienten wurden angewiesen, diese Medikation am Tag des planmäßigen Untersuchungstermins nicht einzunehmen. Die nach dem Zufallsprinzip der Enalapril-Gruppe zugeteilten Patienten begannen mit der 5 mg-Dosis. Diese Dosis wurde in der 3. Woche auf 10 mg gesteigert.

Der Belastungstest wurde an einem programmierbaren, elektronisch gebremsten Fahrradergometer (Ergometrics 900 Ergoline) durchgeführt. Begonnen wurde mit einer Ar-

beitslast von 25 W, die alle 2 Minuten um 10 W gesteigert wurde. Vor der Umschaltung auf eine neue Stufe wurden automatisch Blutdruck, Herzfrequenz und EKG aufgezeichnet. Der Test wurde zweimal im Sitzen durchgeführt. Wenn der Unterschied zwischen den beiden Messungen während der Placebo-Phase größer als 90 Sekunden und in der Doppelblindphase verdoppelt war, mußte der Test wiederholt werden.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde anhand der zweidimensionalen Echokardiographie bestimmt. Der Herz/Lungen-Quotient wurde anhand der Thorax-Röntgenaufnahme beurteilt und in einem Zentrum von zwei Klinikern verblindet analysiert. Die Lungenstauung wurde nach Spinar et al. bewertet [8].

Statistische Auswertung

Veränderungen im Vergleich zur Baseline wurden mit dem gepaarten t-Test und dem Wilcoxon-Rangsummen-Test analysiert. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mittels der Kovarianzanalyse und dem Mann-Whitney-Rangsummen-Test und die kategorischen Daten mit dem χ^2 -Test und Fishers zweiseitigem Exakt-Test analysiert. Für Explorationszwecke wurden die Parameter zu Studienbeginn und zum Outcome mit der mehrfach linearen Korrelationsmatrix analysiert.

Follow-up der randomisierten Studie

Nach Abschluß der 12wöchigen doppelblinden CASSIS-Studie wurde die Studie offen weitergeführt. Allen Patienten wurde angeboten, die Behandlung mit Spirapril weitere 92 Wochen auf freiwilliger Basis fortzusetzen. Die Ergebnisse des zweiten Jahres (die letzten 52 Wochen) des Follow-up werden dargestellt. In diese offene Studie wurden 190 Patienten aufgenommen. Während der Studie wurden 86 Patienten für eine Zeitdauer von insgesamt 291 Tagen mit 3 mg Spirapril und 92 Patienten für eine Zeitdauer von insgesamt 301 Tagen mit 6 mg Spirapril behandelt. Nur 12 Patienten wurden für eine Zeitdauer von insgesamt 263 Tagen mit 12 mg Spirapril behandelt.

Ergebnisse der randomisierten Studie

Dem Screening wurden 275 Patienten unterzogen, 248 Patienten wurden randomisiert. Der Hauptgrund für den Ausschluß vor Beginn der Studie war die verlängerte Dauer des Belastungstests. Die meisten Patienten befanden sich im fortgeschrittenen Stadium der dekompensierten Herzinsuffizienz, 56 % im Stadium III und 19 % im Stadium IV nach der NYHA-Klassifikation. Nur 25 % in der Gruppe befanden sich im Stadium II. In Tabelle 1 werden die Merkmale aller in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der in die CASSIS-Studie eingeschlossenen Patienten

Merkmale	Mittelwert (SD)
Geschlecht = männlich	83%
Alter, Jahre	57,5 ± 10
NYHA-Klasse II/III/IV	25%/56%/19%
LV-Ejektionsfraktion	28 ± 8 %
Herz/Lungen-Quotient	0,57 ± 0,06
Herzfrequenz	82 ± 12 Schläge/min.
Systolischer Blutdruck	124 ± 16 mmHg
Diastolischer Blutdruck	80 ± 9 mmHg

96 % wurden mit Diuretika und 91 % mit Digoxin behandelt. Hinsichtlich der Begleitbehandlung bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Geringfügige Unterschiede betrafen: weniger häufige Nitratbehandlung in der Placebo-Gruppe als in der Gruppe unter 1,5 mg Spirapril, weniger häufige Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern in der Placebo-Gruppe, häufigere Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern in der mit 6 mg Spirapril behandelten Gruppe; Kalziumkanalblocker wurden in der Gruppe unter 1,5 mg Spirapril häufiger angewendet.

Wirksamkeit von Spirapril: Mortalität und „Drop-outs“ während der zwölfwöchigen Studie

Die Behandlung wurde bei 22 Patienten abgebrochen („Drop-outs“). Von diesen starben 13 Patienten an plötzlichem Herztod oder an progredienter Herzinsuffizienz. Ein mit Enalapril behandelter Patient starb aufgrund eines Verkehrsunfalls und ein weiterer Patient, auch unter Enalapril, starb 8 Wochen nach Abbruch der Behandlung infolge einer Progression der Herzinsuffizienz.

Die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität der mit ACE-Inhibitoren behandelten Patienten war signifikant geringer als die Sterblichkeit der Patienten unter Placebo ($p = 0,023$). Die Mortalität aller mit Spirapril behandelten Patienten war auch signifikant niedriger als die Sterblichkeit in der Placebo-Gruppe ($p = 0,025$). Die Mortalität der mit 3 mg Spirapril behandelten Patienten war wiederum bedeutend niedriger als die in der Placebo-Gruppe ($p = 0,01$). Alle statistischen Auswertungen wurden mit Fishers Exakt-Test durchgeführt (Tabelle 2).

Die Anzahl bedeutender kardiovaskulärer Events sowie die Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierung waren im Vergleich zu Placebo, und sogar beim Vergleich mit der Enalapril-Gruppe, in der Spirapril-Gruppe signifikant niedriger.

Die Anzahl der Patienten, bei denen eine Anhebung der Dosis notwendig war oder denen neue Arzneimittel verschrieben werden mußten, war im Vergleich zur Placebo-Gruppe oder der mit Enalapril behandelten Gruppe niedriger.

Belastungstests

Die mittlere Dauer des Belastungstests bei Studienbeginn betrug 8 Minuten, und die mittlere Last lag bei 65 W. Die Dauer des Belastungstests nahm in allen Patientengruppen signifikant zu. Die absoluten und relativen Veränderungen waren in der mit 6 mg Spirapril und in der mit Enapril behandelten Gruppe am größten. Eine weitere Analyse zeigte, daß eine vorbestehende Angina pectoris, eine Angina pectoris während des Belastungstoleranztests zu Studienbeginn oder die gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern eine signifikante negative Korrelation mit der Belastungsdauer zeigen. Mit anderen Worten: Patienten mit diesen Co-Faktoren hatten keine oder sogar eine negative Response auf die Behandlung mit ACE-Inhi-

Tabelle 2: Gesamtmortalität während der zwölfwöchigen Studie

	Patientenzahl	3-Monats-Mortalität
Placebo	48	12,5 %
Enalapril	48	4,2 %
Alle Spirapril-Gruppen	152	3,3 %

bitoren, wohingegen sich bei Patienten ohne diese Faktoren eine Besserung einstellte.

Im Vergleich zu Placebo nahm die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in allen Gruppen unter ACE-Hemmern signifikant zu. Keine signifikanten Unterschiede konnten jedoch zwischen individuellen Gruppen beobachtet werden. Die mit Thorax-Röntgenaufnahmen erfaßten Daten stehen im Gegensatz zu den Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Nur bei Patienten unter Spirapril war die mittlere relative Herzgröße im Vergleich zu Studienbeginn reduziert. In der verblindeten Analyse der Thorax-Röntgenaufnahmen wurde mit 6 mg Spirapril eine signifikant größere Besserung der Lungenstauung beobachtet als unter Placebo.

Sicherheit

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse war geringfügig niedriger als in der Placebo-Gruppe. Die Prüfärzte hielten nur wenige unerwünschte Ereignisse für auf die Studienmedikation zurückführbar: Symptomatische Hypotonie wurde bei zwei Patienten unter 1,5 mg Spirapril und einem Patienten unter 6 mg Spirapril beobachtet. Husten trat überraschend selten auf und wurde als unerwünschte Wirkung nur bei einem Patienten unter 3 mg Spirapril und einem Patienten unter Enalapril beobachtet. Überdies wurden unter Enalapril zwei Anämie- sowie zwei Hyperkaliämiefälle berichtet. Aus Tabelle 3 geht die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse hervor.

Hospitalisierung und die Anzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage waren deutlich niedriger, besonders jedoch in der Gruppe unter 6 mg Spirapril verglichen mit der unter Placebo und mit der Enalapril-Gruppe.

Ergebnisse der Follow-up-Studie (zweites Jahr)

Die zur Gesamtmortalität erfaßten Daten während des Follow-up der CASSIS-Studie gehen aus Tabelle 4 hervor. Die Überlebens-Wahrscheinlichkeitsanalyse nach Kaplan-Meier ergab, daß sich das 3monatige Intervall bezüglich

Tabelle 3: Die Häufigkeit des Vorkommens unerwünschter Ereignisse, Todesfälle und Hospitalisierung während der zwölfwöchigen Studie

	Placebo (n=48)	Spirapril			Enalapril 5/10 mg (n=48)
		1,5 mg (n=48)	3 mg (n=53)	6 mg (n=51)	
Schweres UE	22	17	14	10	23
– Tod	6	2	0	3	2
– Plötzlicher Herztod	4	2	0	2	1
– Hospitalisierung	11	8	7	4	12
Hypotonie	1	2	0	1	0
Husten	0	0	1	0	1

Tabelle 4: Gesamtmortalität im Follow-up der CASSIS-Studie

Monate des Follow-up	Patienten-zahl	3-Monats-Mortalität*
3–6	216	4,2 %
6–9	199	2,5 %
9–12	192	7,8 %
12–15	174	4,0 %
15–18	162	4,3 %
18–21	155	5,2 %
21–24	145	3,4 %

*Für den betrachteten Zeitraum

der Gesamtmortalität während der beiden Studienjahre konstant bei zirka 4 % bewegte. Die Sterblichkeit verhielt sich in den beiden entweder mit 3 mg oder 6 mg Spirapril behandelten Gruppen ähnlich. Die Behandlung mit Spirapril rief nach drei Monaten eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation hervor, die auch am Ende des zweiten Follow-up-Jahres erhalten blieb (Tabelle 5).

Die Häufigkeit von während des zweiten Beobachtungsjahres auf Spirapril zurückzuführenden unerwünschten Wirkungen war auch überraschend niedrig (Tabelle 6).

Es wurden keine Änderungen des Hämatokrit- und des Hämoglobin-Wertes, der Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen berichtet. Zudem kam es weder zu Veränderungen der Leberenzyme (ALAT, ASAT, GMT, ALP), noch der Bilirubinspiegel. Die meisten unerwünschten Wirkungen bezogen sich auf die Behandlung mit Diuretika: Anstieg des Harnsäurespiegels (10,1 %), Verschlimmerung des Diabetes mellitus (1,8 %), Hyperglykämie (3,4 %) und Erhöhung des Gesamtcholesterins (3,0 %) oder der Triglyzeride (2,4 %).

Diskussion

Anhand mehrerer Survival-Studien wurde nachgewiesen, daß ACE-Hemmer die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz nicht nur in der NYHA-Klasse IV [5], sondern auch in den NYHA-Klassen II und III zu senken vermögen [6]. ACE-Inhibitoren sind auch dazu in der Lage, die Progression der asymptomatischen linksventrikulären systolischen Dysfunktion zur manifesten dekompensierten Herzinsuffizienz zu verhindern [6]. Die Behandlung mit ACE-Hemmern kann auch die Prognose von Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit asymptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion verbessern [9–11]. Wenn allen Patienten mit akutem Myokardinfarkt ACE-Hemmer verabreicht wurden, wurde eine weniger deutliche kurzzeitige Wirkung auf die Gesamtmortalität nachgewiesen [12, 13]. ACE-Inhibitoren verhindern die Progression der linksventrikulären systolischen Dysfunktion. Sie können zu einer Senkung der Inzidenz für einen Myokardinfarkt und eine instabile Angina pectoris führen [14–16].

Tabelle 5: Verbesserung der NYHA-Funktionsklassifikation während der randomisierten Studie und am Ende des Follow-up der CASSIS-Studie

	Studienbeginn	Nach 3 Monaten	Nach 24 Monaten
NYHA I	0 %	3 %	5 %
NYHA II	28 %	60 %	63 %
NYHA III	54 %	33 %	25 %
NYHA IV	18 %	4 %	7 %

Tabelle 6: Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen nach zweijährigem Follow-up im Rahmen der CASSIS-Studie (n = 190)

Hypotonie	0,6%
Husten	0,6%
Erhöhung des Plasmaharnstoffspiegels	1,2%
Erhöhung des Plasmakreatininspiegels	0%
Gastrointestinal	2,4%
Zerebrovaskulär	3,0%
Myokardinfarkt	1,4%
Neoplasma	2,4%
Bronchopulmonal	8,9%
Lungenembolie	0,6%
Hyperkaliämie	0,6%
Hypokaliämie	0,6%

ACE-Inhibitoren verbessern den klinischen Zustand von Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz über mehrere Mechanismen: Eine vasodilatatorische Wirkung führt aufgrund einer Abnahme der Angiotensin-II-Spiegel, einer Abnahme der sympathischen Aktivität und einem Anstieg der Bradykininspiegel zu einer Senkung der Nachlast. Durch den gefäßerweiternden Effekt allein lassen sich die positiven Wirkungen der ACE-Hemmer nicht erklären, weil sie bei der Beeinflussung des Überlebens bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz im Vergleich zur vasodilatatorischen Behandlung mit den Kombinationen von Nitraten und Hydralazin überlegen sind [17]. ACE-Hemmer senken auch die Vorlast und führen zur Verringerung der kardialen Dilatation. Sie tragen weiters zur Abnahme der Kaliumverluste aufgrund einer Behandlung mit Diuretika bei. ACE-Inhibitoren üben durch Prävention des Remodellings des linken Ventrikels eine kardioprotektive Wirkung aus und senken die Menge des pathologisch vermehrten interstitiellen und perivaskulären Kollagen-gewebes [18]. Sie verstärken die Wasser- und Salzausscheidung aufgrund einer Senkung der Aldosteron- und Angiotensin-II-Spiegel. Außerdem verhindern ACE-Hemmer das Remodelling des Myokards nach einem akuten Myokardinfarkt. Die kontinuierlich verstärkte Aktivierung von Renin-Angiotensin-Aldosteron und von sympathoadrenergen Systemen steht in eindeutig negativer Beziehung zu der Prognose bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz [18–20]. Aufgrund all dieser positiven Eigenschaften werden ACE-Inhibitoren sowohl in den US- als auch in den europäischen Richtlinien [21, 22] als First-line-Arzneimittel bei dekompensierter Herzinsuffizienz empfohlen.

Im Rahmen der CASSIS-Studie wurde trotz der Tatsache, daß die Größe des Patientenkollektivs nicht für dieses Ziel geplant war und diese Ergebnisse folglich mit der notwendigen Vorsicht zu lesen sind, auch ein positiver Effekt auf die Überlebensraten gefunden. Spirapril verbesserte auch die NYHA-Klassifikation, verringerte die Herzgröße, verbesserte die auf Röntgenaufnahmen bestehenden Anzeichen der Lungenstauung und reduzierte überdies die Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierung.

Die Wirkung von Spirapril und Enalapril auf die Belastungstoleranz unterschied sich nicht signifikant von der Placebo-Gruppe. Diese Ergebnisse könnten jedoch durch die Interaktion mit Kalziumantagonisten negativ beeinflusst worden sein [7]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß der Gebrauch einer Treitmühle anstelle eines Fahrradergometers zu positiveren Ergebnissen führen würde.

Der überraschendste Befund unserer Studie war jedoch die ausgezeichnete Verträglichkeit von Spirapril. Die Inzidenz von Hypotonie oder die Verschlechterung der Nierenfunktion war nicht nur in der randomisierten Studie deutlich geringer, sondern auch während des analysierten zweiten Follow-up-Jahres.

Trockener Husten scheint eine häufig auftretende Nebenwirkung in der Klasse der ACE-Inhibitoren zu sein [22]. Die Häufigkeit des Vorkommens von Husten ist gewöhnlich deutlich erhöht (10–15 %), und bei 5–10 % führt er zum Behandlungsabbruch. Eine deutlich hohe Husten-Inzidenz wurde in der großen SOLVD-Studie [6] mit Enalapril oder der TRACE-Studie mit Trandolapril beobachtet [12]. Im Gegensatz dazu wurde die ausgezeichnete Verträglichkeit von Spirapril nachgewiesen, die mit einer niedrigen Häufigkeit des Hustens einherging (0,6 %).

Die niedrige Husten-Inzidenz wurde auch in Studien mit Spirapril zur Behandlung der systemischen Hypertonie beobachtet. In der Studie von Fairhurst et al. 1994 [23] war die Inzidenz des Hustens mit der in der Placebo-Gruppe vergleichbar und bewegte sich im Bereich von 1,7 % vs. 1,8 %, während die Inzidenz in der Studie von Guitard et al. 1994 [24] bei 0 % lag. Eine ähnliche Husten-Inzidenz von 0,88 % wurde 1998 auch von Schmidt und Bachinger [25] in einer offenen Postmarketing-Surveillance-Studie mitgeteilt. An dieser Studie nahmen 4685 Patienten teil.

Schlußfolgernd weisen unsere Ergebnisse darauf hin, daß Spirapril bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ein wirksamer ACE-Hemmer mit ausgezeichneter Verträglichkeit ist, welcher die einiger anderer ACE-Inhibitoren übertrifft. Folglich kann Spirapril als ein gut verträgliches und wirksames Arzneimittel bei der Langzeitbehandlung der chronischen Stauungsinsuffizienz eingesetzt werden.

Literatur:

1. Noble S, Sorkin EM. Spirapril. A preliminary review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1995; 49: 750–6.
2. Grass P, Gerbeau C, Kutz K. Spirapril: pharmacokinetic properties and drug interactions. *Blood Pressure* 1994; 3 (Suppl 2): 7–13.
3. Meredith PA, Grass P, Guitard C, Elliott HL. Pharmacokinetics of spirapril in renal impairment. *Blood Pressure* 1994; 1 (Suppl 1): 14–20.
4. Jerie P, Kremer HJ. Renpres®, Sandopril® (spirapril/TI 211-950). Summary of chemical, pharmacological and clinical properties. *Cor Vasa* 1992; 34: 82–7.
5. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
6. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
7. Widimský J, Jerie P, Kremer HA, Uhlir O. Czech and Slovak Spirapril Intervention Study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 95–102.
8. Spinar J, Vitovec J, Blaha M., et al. Radiological changes in chronic congestive heart failure. *Cor Vasa* 1992; 34: 88–99.
9. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
10. Pfeffer M, Braunwald E, Moye LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
11. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
12. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, for the TRACE Study Group. A clinical trial of the ACE inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670–6.
13. GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico). Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single or together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.
14. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.
15. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bourassa M, Pitt B. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173–8.
16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on

- cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
17. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303–10.
 18. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–85.
 19. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. Role of neurohumoral mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75 (Suppl IV): IV80–IV92.
 20. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmssen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
 21. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376–98.
 22. Guidelines: The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 736–53.
 23. Fairhurst GJ. A multicentre multidose study of the efficacy and safety of spirapril in mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Pressure* 1994; 3 (Suppl 2): 7–13.
 24. Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, Ruina M, Alvisi V. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 449–57.
 25. Schmidt J, Bachinger A. Spirapril in der Hochdrucktherapie. *Ärztl Praxis* 1998; 53–55: 2–6.

Nachdruck mit Genehmigung aus Journal of Clinical and Basic Cardiology 2000; 3: 7–10.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung