

Journal für  
**Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Benefit bei Herzinsuffizienz durch  
Angiotensin-II-Rezeptorblockade**

Woisetschläger C

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2004; 11*

*(1-2), 39-40*

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Member of the

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

## 2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

**Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.**

**Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.**

**Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.**

**Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.**

**Bestellung kostenloses e-Journal Abo**



# Benefit bei Herzinsuffizienz durch Angiotensin-II-Rezeptorblockade

C. Woisetschläger

## ■ ValHeFT bringt immer wieder neue Erkenntnisse zu den positiven Wirkungen von Valsartan bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes pathophysiologisches Syndrom, das mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht, zu einer Verkürzung der Lebensdauer und zu häufig wiederkehrenden Spitalsaufenthalten führt. Die Folge sind enorme Kosten für das Gesundheitssystem.

Die Pharmakotherapie für die Herzinsuffizienz hat in den vergangenen Jahren massive Fortschritte gemacht. Insbesondere zwei pharmakologische Prinzipien führten zu Verbesserungen von Morbidität und Mortalität: die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems und die Betablockade. Auch nach Anwendung solcher Substanzen blieb die Herzinsuffizienz die wichtigste Ursache für Spitalweisungen, die Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten ist weiterhin hoch, die Lebensqualität niedrig.

Angiotensin II, ein sehr potenter, körpereigener Vasokonstriktor und Wachstumsfaktor, scheint in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz eine wesentliche Rolle zu spielen. Angiotensin II führt zu Entleerungsstörungen des linken Ventrikels, hat negative Langzeiteffekte auf die Struktur von Herz und Gefäßen und führt zur möglicherweise fatalen Aktivierung anderer neurohumoraler Agonisten, wie Noradrenalin, Aldosteron und Endothelin. Dadurch trägt die Wirkung von Angiotensin II zur Dysfunktion des linken Ventrikels und zur Progression der Herzinsuffizienz bei.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, daß trotz Langzeittherapie mit einem ACE-Hemmer physiologisch aktive Spiegel von Angiotensin II nachweisbar blieben. Das Prinzip der Angiotensin-II-Rezeptorblockade bietet daher einen interessanten Therapieansatz zur weiteren Reduktion von Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz. Die ValHeFT

(Valsartan Heart Failure Trial)-Untersucher publizierten in den vergangenen beiden Jahren eine Reihe von Studien zur Frage, ob eine Therapie mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker Valsartan einen zusätzlichen Benefit bei der Therapie der Herzinsuffizienz bringt.

In der im Dezember 2001 im „*New England Journal of Medicine*“ veröffentlichten Arbeit von Cohn et al. erhielten die 5010 untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz des klinischen Stadiums NYHA II bis IV randomisiert entweder Valsartan 160 mg zweimal täglich oder Placebo. Die Patienten sollten allerdings bereits für mindestens zwei Wochen vor Einschluß in die Studie mit einer breiten Herzinsuffizienztherapie behandelt werden. Diese Therapie konnte ACE-Hemmer, Diuretika, Digoxin und Betablocker enthalten und wurde während des Studienzeitraumes fortgesetzt.

Die primären Endpunkte waren die Gesamtmortalität und die Kombination von Mortalität und Morbidität, definiert als Auftreten von Herzstillstand mit Reanimation, Spitalsaufenthalt wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Einsatz von intravenösen inotrop oder vasodilatatorisch wirksamen Substanzen für mehr als vier Stunden.

Trotz der bereits bestehenden breiten Therapie für die Herzinsuffizienz profitierten die Patienten von der zusätzlichen Gabe von Valsartan. Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes mit Mortalität und Morbidität zeigte sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 13,2 % gegenüber der Placebogruppe. Hauptverantwortlich für diesen positiven Effekt war die wesentlich geringere Rate an Spitalweisungen in der Valsartangruppe. Die Gesamtmortalität alleine blieb unverändert. Die Therapie mit Valsartan resultierte auch in signifikanten Verbesserungen der NYHA-Klasse, der linksventrikulären Auswurfraction, der klinischen Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz und der Lebensqualität.

Fast ein Jahr nach Veröffentlichung der Hauptergebnisse von ValHeFT (Oktober 2002) publizierten Maggioni et al.

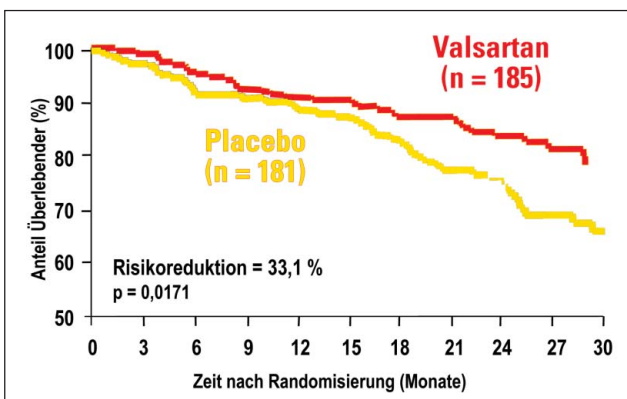


Abbildung 1: Subgruppe ohne ACE-Hemmertherapie: Reduktion des primären Endpunktes Gesamtmortalität. Modifiziert nach Maggioni et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1414

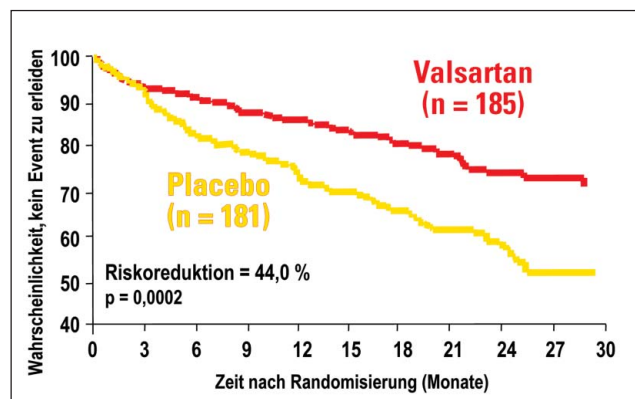


Abbildung 2: Subgruppe ohne ACE-Hemmertherapie: Reduktion des kombinierten Endpunktes. Modifiziert nach Maggioni et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1414

eine Subgruppenanalyse des ValHeFT-Kollektivs. Die Autoren verfolgten die Hypothese, daß die Erfolge einer Therapie mit ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz zumindest zum Teil durch die Hemmung der Angiotensin-II-Produktion bedingt sind. Die Hemmung der Effekte von Angiotensin II sind unter Angiotensin-II-Rezeptorblockade stärker ausgeprägt als unter ACE-Hemmung. Andererseits fehlt bei der Angiotensin-II-Rezeptorblockade die Hemmung des Bradykininabbaus, vermutlich ein wichtiger positiver Effekt der ACE-Hemmung. Umgekehrt werden Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten besser vertragen als ACE-Hemmer.

Die von Maggioni et al. untersuchte Subgruppe des ValHeFT-Kollektivs waren jene 366 Patienten, die keine ACE-Hemmer in ihrer bereits bestehenden Therapie für die Herzinsuffizienz inkludiert hatten. Die Untersucher gehen davon aus, daß es sich dabei größtenteils um Patienten handelt, die keinen ACE-Hemmer vertragen hatten. Auch in dieser Subgruppenanalyse kamen die gleichen Endpunkte wie in der Mutterstudie zur Anwendung: Gesamtmortalität und die Kombination von Mortalität und Morbidität, definiert als Auftreten von Herzstillstand mit Reanimation, Spitalsaufenthalt wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Einsatz von intravenösen inotrop oder vasodilatatorisch wirksamen Substanzen für mehr als vier Stunden.

Bei den in dieser Subgruppe beobachteten Patienten ohne vorherige Therapie mit einem ACE-Hemmer ergaben sich noch weit bessere Ergebnisse als in der Mutterstudie. Sowohl die Gesamtmortalität als auch die Kombination aus Mortalität und Morbidität konnten unter Therapie mit Valsartan gegenüber der Placebogruppe statistisch signifikant verringert werden. Bei den mit Valsartan behandelten Patienten betrug die Risikoreduktion für die Gesamtmortalität 33 % (Abb. 1), für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Morbidität 44 % (Abb. 2). Die Therapieabbrüche waren in der Gruppe der mit Valsartan behandelten Patienten ebenso selten wie in der Placebogruppe.

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, daß eine Therapie mit Valsartan bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Therapie mit ACE-Hemmer die Gesamtmortalität verringert und zu einer deutlichen Abnahme der Spitalsauf-

nahmen wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz führt. Weiters verbesserte sich die Lebensqualität unter Valsartan. Aus Daten früherer Untersuchungen geht hervor, daß etwa 20 % der Patienten mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion kein ACE-Hemmer verordnet wird; die Ursache liegt in der Unverträglichkeit. In der ValHeFT-Population lag der Anteil der mit ACE-Hemmern behandelten Patienten bei 93 %. Diese hohe Zahl resultiert möglicherweise aus der Tatsache, daß Patienten unter bereits laufender Therapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker und somit möglicherweise vorbestehender ACE-Hemmer-Unverträglichkeit von der Untersuchung ausgeschlossen waren.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse von Maggioni et al. dienen als Basis für die Zulassung von Valsartan für die Indikation Herzinsuffizienz durch die FDA (Food and Drug Administration). Interessanterweise führt die FDA noch größere Zahlen für die Risikoreduktion hinsichtlich der untersuchten Endpunkte an. Die FDA verwendete nämlich die Ergebnisse der nichtkorrigierten Regressionsanalysen und kam so zu einer Risikoreduktion für die Gesamtmortalität von 41 % und von 49 % für die Kombination aus Mortalität und Morbidität.

Im Rahmen des heurigen Kongresses der European Society of Cardiology präsentierten Maggioni et al. ein Poster mit Daten einer weiteren Subanalyse von ValHeFT. Die Autoren untersuchten den Einfluß der Therapie mit Valsartan auf die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Die Zugabe von Valsartan zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz (93 % ACE-Hemmer, 35 % Betablocker) führt zu einer Risikoreduktion für das Auftreten von Vorhofflimmern um 35 %. Weiters wurde berichtet, daß das Auftreten von Vorhofflimmern die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz verschlechtert.

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. med. Christian Woisetschlager  
I. Medizinische Abteilung, a. ö. KH St. Pölten  
3100 St. Pölten  
Probst-Führer-Straße 4  
E-Mail: woisini@aon.at*

ABONNEMENTBESTELLUNG

# JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

**Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!**

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich  
ein Jahresabonnement  
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von  
€ 60,-\*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF  
erhalte ich per Download zum  
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal  
zum Preis von € 60,-\*

Zutreffendes bitte ankreuzen

\* im Ausland zzgl. Versandkosten  
Stand 1.1.2012

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschrift

\_\_\_\_\_  
E-Mail

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---