

# Arzneimittel im Blickpunkt

Aktuelle Themen

Ausgabe 5 / 2007

Im letzten Jahr hatten wir Sie bereits mit der ValHeFT-Studie (Arzneimittel im Blickpunkt - Ausgabe 4 / 2006) konfrontiert. Hier wurde der Zusatznutzen von Valsartan zu einer Standardtherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter dem harten Endpunkt Mortalität untersucht. Unter dem AT1-Blocker ergab sich zusätzlich zu einer Therapie mit einem ACE-Hemmer kein Unterschied in der Mortalitätsrate.

Heute halten Sie die Fortführung dieser Studienreihe in Händen. Die folgenden drei Studien beschäftigen sich mit dem selben Thema: Der Nutzen eines AT1-Blockers bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter harten klinischen Endpunkten bzw. dem Endpunkt Mortalität.

**Fazit:** Um unser Ergebnis vorweg zu nehmen - keinem AT1-Blocker ist es gelungen, zusätzlich zu einem ACE-Hemmer oder gegen einen ACE-Hemmer eine lebensverlängernde Wirkung zu erzielen.

Wir haben die drei Studien für Sie gelesen und versucht, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Die Details entnehmen Sie bitte den folgenden Seiten. Falls Sie Fragen oder Anregungen zu diesen Themen haben, nehmen Sie gerne Kontakt auf.

## Expertentelefon Verordnung

Tel. 01805 909290 – 30 \*

Fax: 01805 909290 – 31 \*

Mail: [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de)

\* (0,14 € - je Min. aus dem dt. Festnetz)

Wir möchten Sie außerdem auf unsere Veröffentlichungen auf [www.kvb.de](http://www.kvb.de) hinweisen. Hier finden Sie Hinweise zu Bewertungen Klinischer Studien und Hinweise zum Umgang mit medizinischen Statistiken.

Ihr  
Verordnungs-Management der KVB

## ELITE II-Studie (Evaluation of Losartan in the Elderly)

Vergleich des Einflusses von Losartan und Captopril auf die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz

### Studiendesign:

- kontrolliert, randomisiert (stratifiziert nach  $\beta$ -Blocker-Einnahme), doppel-blind, multizentrisch.
- 3152 Patienten erhielten 1 x tägl. bis zu 50 mg Losartan oder 3 x tägl. bis zu 50 mg Captopril; mittlere Dauer: 555 Tage.
- Einschlusskriterien: Patienten  $\geq 60$  J. mit Herzinsuffizienz nach NYHA II-IV und einer Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$

### Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität
- Sekundäre Endpunkte: Kombination aus plötzlichem Tod und Wiederbelebung nach Herzstillstand, Krankenhauseinweisungen, u.a.

### Ergebnisse:

Ereignis	Losartan	Captopril	
<b>Gesamtmortalität</b>	<b>17,7%</b>	<b>15,9%</b>	<b>n.s.</b>
<b>Plötzl. Tod / wiederbelebter Herzstillstand</b>	<b>9,0%</b>	<b>7,3%</b>	<b>n.s.</b>
<b>Krankenhauseinweisungen davon wegen Herzinsuffizienz</b>	<b>41,8% 17,1%</b>	<b>40,5% 18,6%</b>	<b>n.s. n.s.</b>

Ergebnisse der ELITE-II-Studie (aus: Lancet. 2000 May 6;355(9215):1582-7).

n.s.: Unterschied statistisch nicht signifikant.

### Diskussion:

- Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität in den beiden Behandlungsgruppen
- auch bezüglich anderer sekundärer Endpunkte wie Krankenhauseinweisungen gibt es keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen
- auffällig ist eine signifikant geringere Mortalitätsrate unter Captopril bei Patienten, die gleichzeitig  $\beta$ -Blocker einnehmen, jedoch ist die Gesamtzahl der Patienten, die  $\beta$ -Blocker erhalten recht gering (in beiden Gruppen etwa 20%)

Der Beweis der Überlegenheit der Therapie mit Losartan gegenüber Captopril bei Patienten mit Herzinsuffizienz schlug fehl. In der ELITE-I-Studie zeigte sich bei kleinerer Patientenanzahl ein Überlebensvorteil in der Losartan-Gruppe, jedoch war diese Studie auf den primären Endpunkt der Nierenfunktion hin angelegt und nicht auf die Gesamtmortalität hin. Die ELITE-II-Studie stellt bei Planung auf den primären Endpunkt Gesamtmortalität hin klar, dass Losartan hier Captopril nicht überlegen ist.

- **CHARM-Overall-Studie (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)**

Untersuchung des Einflusses der Gabe von Candesartan auf die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz

**Studiendesign:**

- parallele, multizentrische, randomisierte, kontrollierte und doppel-blinde Studie mit 7601 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (HI) nach NYHA II-IV. Diese erhalten 32 mg Candesartan oder Placebo zusätzlich zur konventionellen Therapie, Mittlere Beobachtungsdauer: 37,7 Monate.
- Aufteilung in drei Substudien:
  1. Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 40%, die bereits mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (CHARM-Added).
  2. Patienten mit einer LVEF < 40% mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit (CHARM-Alternative).
  3. Patienten mit einer LVEF > 40% (CHARM-Preserved).

**Primäre Endpunkte:**

- CHARM-Overall: Gesamtmortalität
- Substudien: Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinfarkt

**Ergebnisse:**

Ereignis	CHARM-Added n=2548	CHARM-Alternative n=2028	CHARM-Preserved n=3025	CHARM-Overall n=7601
<b>Gesamtmortalität</b>	29,5% vs. 32,4%	26,2% vs. 29,2% n.a.	16,1% vs. 15,7%	23% vs. 25%
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	23,7% vs. 27,3%*	21,6% vs. 24,8%	11,2% vs. 11,3%	18,2 vs. 20,3%*
<b>Krankenhauseinweisungen wg. Herzinsuffizienz</b>	24,2% vs. 28%*	20,4% vs. 28,2%*	15,9% vs. 18,3%	19,9% vs. 24,2%*

Ereignisraten der CHARM-Studien (aus: Pfeffer et al., Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):759-66.; McMurray et al., Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):767-71.; Granger et al., Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):772-6.; Yusuf et al., Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.)

\* statistisch signifikant n.a. = nicht adjustiert

**Diskussion:**

- Candesartan zeigt bezüglich des primären Endpunktes der Gesamtmortalität keine Überlegenheit gegenüber den alternativen Therapiegruppen.
- Bezogen auf die Sekundären Endpunkte der kardiovaskulären Mortalität und der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz zeigt Candesartan nur zusätzlich zu einem ACE-Hemmer einen signifikanten Vorteil.
- In der Verum-Gruppe der Studie brechen signifikant mehr Patienten die Therapie ab, darunter sind Therapieabbrüche wegen erhöhtem Kalium- oder Kreatininspiegel.

Der harte Endpunkt der Gesamtmortalität wird durch Candesartan-Gabe zusätzlich zu einem ACE-Hemmer nicht beeinflusst.

## • RESOLVD-Pilot-Studie (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction)

Vergleich der Effekte von Candesartan, Enalapril und der Kombination beider Substanzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz

### Studiendesign:

- multizentrisch, doppelblind, randomisiert, parallel, placebo-kontrolliert, Dauer: 43 Wochen
- 768 Patienten erhalten 1 x tägl. Candesartan (4, 8 oder 16 mg), 2 x tägl. 10 mg Enalapril oder 4 oder 8 mg tägl. Candesartan und 2 x tägl. 10 mg Enalapril

### Endpunkte:

- 6-Minuten-Gehdistanz, Änderung der Ejektionsfraktion, Erhöhung des Enddiastolischen Füllvolumens (EDV), u.a. (keine Mortalität)

Die Studie wurde wegen erhöhter Ereignisraten in der Candesartan-Gruppe (erhöhte Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz) auf Anraten des externen Safety Monitoring Committees hin vorzeitig abgebrochen (6 Wochen vor Ende der Studie).

### Ergebnisse:

Ereignis	Candesartan (n=327)	Enalapril (n=109)	Candesartan + Enalapril (n=332)	p-Wert
Gesamtmortalität	6,1%	3,7%	8,7%	n.s.
Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz*	10,7%	3,7%	7,2%	0,048
Änderung der Ejektionsfraktion	0,015 ± 0,004	0,015 ± 0,005	0,025 ± 0,004	n.s.
Erhöhung EDV	27 ± 4 mL	23 ± 7 mL	8 ± 4 mL	< 0,01
6-Minuten-Gehdistanz	390 ± 6 m	387 ± 11 m	385 ± 6 m	n.s.

Ereignisraten der RESOLVD-Pilot-Studie (aus: Circulation. 1999 Sep 7;100(10):1056-64).

\*: Ereignisraten am 12.6.1997, wegen der das ESEMC zum Abbruch der Studie riet.

n.s.: statistisch nicht signifikant

### Diskussion:

- die Studie untersuchte primär nur weiche Endpunkte, dort gibt es bei einigen Punkten wie der EDV-Erhöhung signifikante Unterschiede in den Therapiegruppen, diese korrelieren jedoch nicht mit dem harten Endpunkt Mortalität
- Für den direkten Vergleich des Nutzens einer Therapie mit Candesartan gegenüber Enalapril sind die Fallzahlen sehr gering

Die vorzeitig abgebrochene Studie zeigt in Bezug auf harte Endpunkte keinen Nutzen der Therapie mit Candesartan oder der Kombination von Candesartan und Enalapril (darauf hin war sie aber auch nicht ausgelegt) gegenüber Enalapril. Hinsichtlich der Kombination von Candesartan mit Enalapril zeigt sich zwar die Verbesserung einiger weicher Endpunkte, dies steht jedoch dem Trend zur erhöhten Mortalität unter der Kombinationstherapie entgegen.