

## Valsartan bei Herzinsuffizienz nicht unproblematisch

r -- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001 (6. Dezember); 345: 1667-75

[\[LINK\]](#)

Kommentar: Ferenc Follath

### Studienziele

In klinischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Behandlung einer Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Betablockern Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst. Trotz einer Langzeitbehandlung mit ACE-Hemmern können aber Angiotensin-II-Wirkungen eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtern. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer zusätzlichen Gabe des Angiotensin-Rezeptorblockers Valsartan (Diovan®) zu einer Standardtherapie bei Herzinsuffizienz zu untersuchen.

### Methoden

5'010 Personen mit einer Herzinsuffizienz der Klasse II, III oder IV (Klassifikation der New York Heart Association [NYHA]) wurden in die Studie aufgenommen und erhielten entweder täglich 2mal 160 mg Valsartan oder Placebo. Die primären Endpunkte waren Mortalität und die Kombination aus Mortalität und Morbidität, definiert als die Inzidenz von Herzstillstand mit Wiederbelebungsmaßnahmen oder Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz oder Behandlung mit einer intravenösen inotropen oder vasodilatatorischen Therapie für mindestens 4 Stunden.

### Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Randomisierung nahmen 93% der Teilnehmenden einen ACE-Hemmer und 35% einen Betablocker. Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen vergleichbar (19,7% gegenüber 19,4%). Hospitalisationen wegen einer Herzinsuffizienz waren hingegen in der Valsartan-Gruppe signifikant seltener als in der Placebogruppe (14% gegenüber 18%). Damit war auch die Inzidenz des kombinierten Endpunktes in der Valsartan-Gruppe um 13% niedriger als in der Placebogruppe (Relatives Risiko 0,87; 97,5%-CI, 0,77 bis 0,97;  $p=0,009$ ). Die Behandlung mit Valsartan führte im Vergleich zu Placebo auch zu einer signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse, der Auswurfraction, der Herzinsuffizienzsymptome und der Lebensqualität ( $p<0,01$ ). In einer Posthoc-Analyse war aber in der Subgruppe derjenigen Erkrankten, die Valsartan zusätzlich zu einem ACE-Hemmer und einem Betablocker bekamen, die Mortalität signifikant erhöht.

### Schlussfolgerungen

Valsartan, zusätzlich zu einer vorbestehenden Therapie eingesetzt, führt zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalisationen sowie zu einer Besserung der klinischen Symptome bei Personen mit Herzinsuffizienz. Die Post-hoc-Beobachtung einer erhöhten Mortalität bei Erkrankten, die Valsartan zusätzlich zu einem ACE-Hemmer und einem Betablocker erhielten, wirft jedoch Bedenken hinsichtlich der Sicherheit dieser Kombination auf. (TW)

*In dieser grossen Studie bei 5'010 Personen mit symptomatischer Herzinsuffizienz wurde die Wirkung einer zusätzlichen Valsartan-Therapie als Ergänzung der Standardbehandlung mit ACE-Hemmern und Betablocker geprüft. Gesamthaft bestand bezüglich Mortalität keine Differenz zwischen der Valsartan- und der Placebo- Gruppe (Gesamtmortalität 19,7% gegen 19,4%), wogegen der kombinierte Endpunkt aller kardialen Ereignisse eine relative Reduktion um 13% durch die Valsartan- Therapie ergab (28,8% gegen 32,1% unter Placebo). Ein unerwarteter und sehr auffälliger Befund war allerdings eine signifikant erhöhte Mortalität in der Subgruppe von Personen, die Valsartan in Kombination mit einem Betablocker und einem ACE-Hemmer erhielten. Es scheint, dass eine zu weitgehende Blockade des neurohumoralen Systems negative Folgen haben kann. Dieser Befund ist um so augenfälliger, als in den bisherigen Studien die Kombination von Betablockern mit ACE-Hemmern allein die positive Wirkung auf die Herzinsuffizienz und auf die Mortalität verstärkte. Die Befunde müssen zweifellos in weiteren Studien überprüft werden, generell sollte aber eine kritiklose Kombinationstherapie mit allen möglichen neurohumoralen Antagonisten vorerst vermieden werden.*

Ferenc Follath