

Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei Herzinsuffizienz

r -- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double blind trial. Lancet 2009 (28. November); 374: 1840-8

[\[LINK\]](#)

Kommentar: Ferenc Follath

Studienziele

Klinische Studien zeigen, dass die Therapie mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker Morbidität und Mortalität bei Personen mit einer Herzinsuffizienz senkt. Die Dosis-Wirkungsbeziehung ist jedoch kaum untersucht. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von 150 mg Losartan (Cosaar® u.a.) mit derjenigen von 50 mg verglichen.

Methoden

3'846 Personen, welche in 255 medizinischen Zentren in 30 Ländern rekrutiert worden waren, nahmen an der randomisierten Studie teil. Neben einer Herzinsuffizienz (NYHA Grad II bis IV) mit einer kardialen Auswurfraction von weniger als 40% war die Unverträglichkeit für ACE-Hemmer ein wichtiges Einschlusskriterium. Den Teilnehmenden wurde nach dem Zufall entweder 150 mg oder 50 mg Losartan einmal täglich verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination von gesamter Mortalität und Anzahl Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz gewählt.

Ergebnisse

1'927 herzinsuffiziente Personen erhielten 150 mg, 1'919 50 mg Losartan täglich. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,7 Jahre. Der primäre Endpunkt trat unter der höheren Dosis seltener auf: 828 (43%) der mit 150 mg Losartan Behandelten starben oder mussten wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert werden gegenüber 889 (46%) der mit 50 mg Behandelten. Dies entsprach einer «hazard ratio» von 0,90 (95% CI 0,82-0,99) und einer «number needed to treat» von 31 über 4 Jahre. Verschiedene sekundäre Endpunkte wie Gesamtmortalität oder kardiale Mortalität zeigten keinen zusätzlichen Nutzen der höheren Dosis. Die Nebenwirkungen Hyperkaliämie, Hypotonie, Kreatininanstieg und Angioödeme waren in der Gruppe mit 150mg Losartan häufiger.

Schlussfolgerungen

Wenn der kombinierte Endpunkt aus der Gesamtmortalität und der Anzahl Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz untersucht wurde, schnitt 150 mg Losartan etwas besser ab als 50 mg – somit könnten Betroffene von einer «Ausdosierung» profitieren. Allerdings nahm mit der höheren Dosis auch das Risiko für Nebenwirkungen zu.

Zusammengefasst von Franz Marty

In allen Guidelines wird vorgeschlagen, die Dosis der ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und der Betablocker hoch zu titrieren, um die sogenannten «Zieldosen» zu erreichen. Oft wird kritisiert, dass diese Medika-

mente in der Hausarztpraxis unterdosiert und deshalb sub-optimal eingesetzt wurden. Aus diesem Grunde ist die HEAAL-Studie sehr willkommen: Hier wurden Kranke mit einer Herzinsuffizienz während durchschnittlich fast 5 Jahren entweder mit einer hohen Losartan-Dosis (150 mg/Tag) oder mit einer niedrigen Dosis (50 mg/Tag) behandelt. Die Ergebnisse waren nicht sehr eindrücklich: die Gesamtmortalität (7,6 gegenüber 8,2%) und die kardiale Mortalität (5,4 gegenüber 5,9%) waren in den zwei Dosierungsgruppen nicht signifikant verschieden, auch der Prozentsatz aller Hospitalisationen (18,8 gegenüber 19,7%) war fast gleich. Die hohe Dosis war nur bezüglich des kombinierten Endpunktes (Gesamtmortalität + Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) signifikant überlegen. Im Vergleich mit anderen Studien waren die Beteiligten jünger (durchschnittlich 66 Jahre) und rund 70% waren Männer. Aus diesem Grunde sind die Ergebnisse der HEAAL-Studie nicht auf ältere, oft multimorbide Kranke übertragbar. Auffälligerweise zeigte die Subgruppenanalyse in dieser Studie zudem, dass die hohe Dosis bei Frauen, bei Personen über 65 Jahren und bei NYHA-Stadien III bis IV keinen Vorteil hatte. Unter der höheren Dosis waren verschiedene unerwünschte Wirkungen (Hyperkaliämie, Hypotonie, Kreatininanstieg, Angioödeme) signifikant häufiger. Dies bedeutet selbstverständlich nicht, dass man bei älteren Kranken mit zusätzlichen Risiken die nachweislich wirksamen Medikamente nicht verschreiben sollte. Mehr ist aber nicht immer besser: Eine individualisierte Dosisanpassung ist essentiell, um eine wirksame und gut verträgliche Therapie bei Personen mit chronischer Herzinsuffizienz zu gewährleisten.

Ferenc Follath