

# **Auswirkungen einer Kombinationstherapie aus AT<sub>1</sub>- Rezeptor-Blocker Candesartan und ACE-Hemmern bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kerstin Kappmeier  
aus Recklinghausen

Gießen 2011

Aus der kardiologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik  
Direktor: Prof. Dr. Hamm  
in Bad Nauheim

Gutachter: Prof. Dr. Mitrovic

Gutachter: Prof. Dr. Kracht

**Tag der Disputation: 19.12.2011**

## **Meiner Familie**

Insbesondere meinem Vater,  
der das Verfassen dieser Dissertation  
leider nicht miterleben konnte

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....  | 6         |
| TABELLENVERZEICHNIS .....  | 7         |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....  | 8         |
| <br>   |           |
| <b>1. EINLEITUNG .....</b>   | <b>10</b> |
| 1.1. Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....   | 10        |
| 1.2. Definition und Ätiologie .....  | 11        |
| 1.3. Neurohumorale Regulation und Pathophysiologie.....                                | 13        |
| 1.3.1. Bildung von Angiotensin II und dessen Wirkung an den Rezeptor-Subtypen .....    | 15        |
| 1.4. Therapie der Herzinsuffizienz –<br>Behandlungsstrategien in Theorie & Praxis..... | 17        |
| 1.5. Besonderheiten der medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern.....                   | 21        |
| 1.6. Pharmakologie des AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Blockers Candesartan .....            | 23        |
| 1.7. BNP als Marker für Herzinsuffizienz .....   | 24        |
| 1.8. Rationale und Zielsetzung der Studie .....  | 26        |
| <br>   |           |
| <b>2. METHODIK .....</b>   | <b>28</b> |
| 2.1. Studiendesign .....   | 28        |
| 2.2. Patientengut .....  | 30        |
| 2.3. Studienablauf.....  | 33        |
| 2.3.1. Medikamenteneinnahme .....  | 33        |
| 2.3.2. Blutentnahme und Bestimmung von BNP & NT-proBNP.....                            | 35        |
| 2.3.3. Beurteilung der kardialen Funktion und Lebensqualität.....                      | 35        |
| 2.4. Sicherheitsparameter.....   | 36        |
| 2.5. Statistische Auswertung .....   | 38        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>3.</b> | <b>ERGEBNISSE</b> .....  | <b>39</b> |
| 3.1.      | Auswertung der Wirksamkeit .....   | 39        |
| 3.1.1.    | Primärer Endpunkt: Plasma-BNP-Spiegel .....                                    | 40        |
| 3.1.2.    | Sekundäre Endpunkte: NT-proBNP, LVEF, NYHA-Stadium und<br>Lebensqualität ..... | 43        |
| 3.1.3.    | Auswertung der Untergruppen.....   | 51        |
| 3.1.4.    | Korrelationen für BNP.....   | 51        |
| 3.2.      | Auswertung der Sicherheit.....   | 53        |
| 3.2.1.    | Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse .....                               | 53        |
| <br>      |  |           |
| <b>4.</b> | <b>DISKUSSION</b> .....  | <b>61</b> |
| 4.1.      | Neurohumorale Auswirkungen.....  | 64        |
| 4.2.      | Hämodynamische Auswirkungen.....   | 65        |
| 4.3.      | Auswirkungen auf die Lebensqualität.....                                       | 65        |
| 4.4.      | Auswirkungen auf weitere Studienparameter.....                                 | 66        |
| 4.5.      | Limitationen der Studie.....   | 69        |
| 4.6.      | Implikationen für die Praxis.....  | 70        |
| <br>      |  |           |
| <b>5.</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....   | <b>71</b> |
| <br>      |  |           |
| <b>6.</b> | <b>SUMMARY</b> .....   | <b>72</b> |
| <br>      |  |           |
| <b>7.</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....  | <b>74</b> |

## **Abbildungsverzeichnis**

|                 |  |    |
|-----------------|--|----|
| <b>Abb. 1:</b>  | Neurohumorale Kompensationsmechanismen.....  | 13 |
| <b>Abb. 2:</b>  | Das Renin-Angiotensin-System.....  | 17 |
| <b>Abb. 3:</b>  | Medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.....                               | 20 |
| <b>Abb. 4:</b>  | Angiotensin II-„Escape-Phänomen“ bei Langzeit- ACE-Hemmer-<br>Therapie .....               | 22 |
| <b>Abb. 5:</b>  | Synthese und Sekretion von BNP .....   | 25 |
| <b>Abb. 6:</b>  | Darstellung der Patientenpopulation.....   | 31 |
| <b>Abb. 7:</b>  | Plasma-BNP-Spiegel.....  | 41 |
| <b>Abb. 8:</b>  | Änderung der Plasma-BNP-Spiegel in Quartilen in Bezug auf die<br>Ausgangswerte.....        | 41 |
| <b>Abb. 9:</b>  | Plasma-NT-proBNP-Spiegel.....  | 44 |
| <b>Abb. 10:</b> | Änderung der Plasma-NT-proBNP-Spiegel in Quartilen in Bezug<br>auf die Ausgangswerte ..... | 44 |
| <b>Abb. 11:</b> | Veränderung der LVEF.....  | 46 |
| <b>Abb. 12:</b> | Veränderung des NYHA-Stadiums .....  | 48 |
| <b>Abb. 13:</b> | Veränderung der Ergebnisse des SF-36-Fragebogens .....                                     | 50 |
| <b>Abb. 14:</b> | Serumkaliumspiegel im Verlauf der Studie .....   | 57 |
| <b>Abb. 15:</b> | eGFR im Verlauf der Studie.....  | 58 |
| <b>Abb. 16:</b> | Serumkreatininkonzentration im Verlauf der Studie.....                                     | 58 |
| <b>Abb. 17:</b> | Veränderung des systolischen Blutdrucks im Verlauf der Studie.....                         | 59 |
| <b>Abb. 18:</b> | Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Verlauf der Studie .....                       | 60 |

## Tabellenverzeichnis

|                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| <b>Tab. 1:</b>  | Demographische und Baseline-Charakteristika.....                          | 32 |
| <b>Tab. 2:</b>  | Begleitende kardiale Medikation.....                                      | 34 |
| <b>Tab. 3:</b>  | Studienplan.....  | 37 |
| <b>Tab. 4:</b>  | Veränderung der BNP-Werte.....  | 40 |
| <b>Tab. 5:</b>  | Wilcoxon Test, $H_0 : \mu \geq 0$ für BNP.....                            | 40 |
| <b>Tab. 6:</b>  | t-test, $H_0 : \mu \geq 0$ für BNP.....                                   | 40 |
| <b>Tab. 7:</b>  | Minimum-post-Baseline-BNP-Wert.....                                       | 42 |
| <b>Tab. 8:</b>  | Wilcoxon Test, $H_0 : \mu \geq 0$ für Minimum-post-Baseline-BNP-Wert..... | 42 |
| <b>Tab. 9:</b>  | t-test, $H_0 : \mu \geq 0$ für Minimum-post-Baseline-BNP-Wert.....        | 42 |
| <b>Tab. 10:</b> | Veränderung der NT-proBNP-Werte.....                                      | 43 |
| <b>Tab. 11:</b> | Wilcoxon Test, $H_0 : \mu \geq 0$ für NT-proBNP.....                      | 43 |
| <b>Tab. 12:</b> | t-test, $H_0 : \mu \geq 0$ für NT-proBNP.....                             | 43 |
| <b>Tab. 13:</b> | Veränderung der LVEF.....   | 45 |
| <b>Tab. 14:</b> | Wilcoxon Test, $H_0 : \mu \geq 0$ für LVEF.....                           | 45 |
| <b>Tab. 15:</b> | t-test, $H_0 : \mu \geq 0$ für LVEF.....                                  | 45 |
| <b>Tab. 16:</b> | Veränderung des NYHA-Stadiums.....  | 47 |
| <b>Tab. 17:</b> | Chi-Square-Test, $H_0 : tt_1 \geq tt_2$ für das NYHA-Stadium.....         | 47 |
| <b>Tab. 18:</b> | Veränderung des SF-36 PCS.....  | 49 |
| <b>Tab. 19:</b> | Wilcoxon Test, $H_0 : \mu \geq 0$ für SF-36 PCS.....                      | 49 |
| <b>Tab. 20:</b> | t-test, $H_0 : \mu \geq 0$ für SF-36 PCS.....                             | 49 |
| <b>Tab. 21:</b> | Veränderung des SF-36 MCS.....  | 50 |
| <b>Tab. 22:</b> | Wilcoxon Test, $H_0 : \mu \geq 0$ für SF-36 MCS.....                      | 50 |
| <b>Tab. 23:</b> | t-test, $H_0 : \mu \geq 0$ für SF-36 MCS.....                             | 50 |
| <b>Tab. 24:</b> | Korrelationen für BNP.....  | 51 |
| <b>Tab. 25:</b> | Korrelationen für BNP in den einzelnen Untergruppen.....                  | 52 |
| <b>Tab. 26:</b> | Unerwünschte Ereignisse.....  | 55 |
| <b>Tab. 27:</b> | Sicherheitslaborparameter.....  | 56 |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|       |  |
|-------|--|
| Abb.  | Abbildung                              |
| ACE   | Angiotensin-Converting-Enzym           |
| ADH   | antidiuretisches Hormon                |
| AT I  | Angiotensin I                          |
| AT II | Angiotensin II                         |
| BMI   | Body-mass-Index                        |
| BNP   | B-Typ natriuretisches Peptid           |
| bzw.  | beziehungsweise                        |
| ca.   | circa                                  |
| CC    | Candesartan Cilexetil                  |
| CHF   | chronic heart failure                  |
| COX-2 | Cyclooxygenase 2                       |
| d.h.  | das heißt                              |
| dl    | Deziliter                              |
| eGFR  | errechnete glomeruläre Filtrationsrate |
| EKG   | Elektrokardiogramm                     |
| etc.  | et cetera                              |
| FB    | Fragebogen                             |
| GGT   | Gammaglutamyltransferase               |
| GOT   | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase       |
| GPT   | Glutamat-Pyruvat-Transaminase          |
| ITT   | Intent-to-treat                        |
| kg    | Kilogramm                              |
| KHK   | koronare Herzerkrankung                |
| l     | Liter                                  |
| LVEF  | linksventrikuläre Ejektionsfraktion    |
| MCS   | Mental Component Score                 |
| mg    | Milligramm                             |
| Min.  | Minute                                 |
| ml    | Milliliter                             |
| mmHg  | Millimeter Quecksilbersäule            |
| mmol  | Millimol                               |
| n     | Anzahl der Patienten                   |

|                  |   |
|------------------|---|
| NO               | Stickstoffmonoxid   |
| NSAID            | Non steroidal anti-inflammatory drugs                         |
| NT-proBNP        | N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid                 |
| NYHA             | New York Heart Association                                    |
| o.g.             | oben genannte(n)  |
| PCS              | Physical Component Score                                      |
| pg               | Pikogramm   |
| PGI <sub>2</sub> | Prostaglandin I <sub>2</sub> / Prostacyclin                   |
| RAAS             | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System                           |
| SF-36            | Selbstbeurteilungsfragebogen 36 (Health-Survey-Questionnaire) |
| sog.             | so genannte(n)  |
| Tab.             | Tabelle   |
| TIA              | Transitorische cerebrale Attacke                              |
| u.a.             | und andere/ unter anderem                                     |
| v.a.             | vor allem   |
| vs.              | versus  |
| z.B.             | zum Beispiel  |

## **1. Einleitung**

### **1.1. Epidemiologie der Herzinsuffizienz**

Die chronische Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen der westlichen Industrieländer dar. Weltweit wird die Anzahl von an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten auf etwa 15 Millionen geschätzt. Pro Jahr treten momentan ca. 1-4/1000 Neuerkrankungen auf. Die Prävalenz ist dabei stark altersabhängig: Zwischen 45 und 55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen 65 und 75 Jahren 2-5% und bei den über 80-Jährigen fast 10%. Männer sind mit einer Geschlechterrelation von 1,5 : 1 häufiger als Frauen betroffen. In höherem Alter nimmt jedoch besonders bei Frauen der Anteil einer diastolischen Herzinsuffizienz zu. Er macht bei älteren Patienten mehr als 30% und bei Patientinnen mehr als 40% aus (Hoppe, 2005).

Schätzungen zu Folge gibt es momentan beispielsweise in Schottland, als einem von vielen Industrieländern, 40000 Männer und 45000 Frauen über 45 Jahre, die an einer Herzinsuffizienz erkrankt sind. Hochrechnungen besagen, dass diese Zahlen bis zum Jahr 2020 um 12300 (31%) für Männer und 7800 (17%) für Frauen steigen sollen. Außerdem soll die jährliche Anzahl an Arztbesuchen um 35200 (40%) für Männer und 17300 (16%) für Frauen ansteigen. Waren es im Jahre 2000 noch 3500 Männer und 4300 Frauen, die aufgrund einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz ein Krankenhaus aufsuchten, so sollen diese Zahlen im Jahr 2020 um 1800 (52%) für Männer und 717 (16%) für Frauen ansteigen. Alles in allem rechnet man damit, dass die jährliche Anzahl der stationären Aufnahmen aufgrund der Diagnose Herzinsuffizienz für Männer von 5500 auf 7500 (34%) und für Frauen von 7800 auf 8500 (12%) zunehmen wird (Steward et al., 2003).

Da vorzugsweise ältere Patienten, mit einem mittleren Alter von 75 Jahren, an Herzinsuffizienz erkranken, weisen viele Patienten Komorbiditäten wie Hypertonie, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus auf. Daher soll das vorrangige Therapieziel bei der Betreuung von älteren Herzinsuffizienzpatienten nicht die bloße Lebensverlängerung, sondern eine Erleichterung der Symptome und damit eine Verbesserung der Lebensqualität sein (Swedberg et al., 2005).

Doch trotz großer medizinischer Fortschritte und optimaler medikamentöser Therapie mit z.B. ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern, Diuretika und Herzglykosiden ist die chronische Herzinsuffizienz noch immer eine der wichtigsten Todesursachen (Baruch et al.,

1999, Roger et al., 2004). Verglichen mit dem Normalkollektiv liegt die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung bei 40-50%. Besonders schlecht ist die Prognose bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium, denn mehr als die Hälfte der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (d.h. NYHA-Stadium IV) verstirbt innerhalb eines Jahres, was bereits 1971 in der Framingham-Studie zum Ausdruck kam (McKee, 1971, Philipp, Willenbrock, 2003). Des Weiteren gehört die Diagnose Herzinsuffizienz zu den führenden Gründen für stationäre Krankenhausaufnahmen (Cohn, Tognoni, 2001). Sie ist bei Patienten über 65 Jahren die häufigste Diagnose und Ursache für Rehospitalisierungen. Zusammenfassend erkranken also immer mehr Menschen an chronischer Herzinsuffizienz, was auch eine große Last für das Gesundheitssystem darstellt, da die Herzinsuffizienz durch hohe Morbidität bzw. Mortalität und immer wiederkehrende, lange Krankenhausaufenthalte gekennzeichnet ist (Hess, 2003, Komajda et al., 2005).

## 1.2. Definition und Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist ein progressives, klinisches Syndrom, welches durch verschiedene kardiale Erkrankungen ausgelöst wird. Sie ist ein Zustand, bei dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, die peripheren Organe – in Ruhe oder unter Belastung – mit ausreichend Blut zu versorgen.

Das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz wird durch folgende Merkmale charakterisiert: Zum einen klinische Zeichen der Herzinsuffizienz, wie z.B. Dyspnoe, Müdigkeit oder prätibiale Ödeme, und zum anderen objektive Anhaltspunkte der kardialen Dysfunktion (aufgrund echokardiographischer Veränderungen), wie Verminderung der Auswurfraction, linksventrikuläres Remodeling oder die Zunahme des diastolischen Füllungsdruckes bzw. Abnahme des Herzminutenvolumens (Hess, 2003, Swedberg et al., 2005).

Eine praktische Einteilung der Herzinsuffizienz liefert die Klassifikation gemäß den Richtlinien der *New York Heart Association*:

*NYHA-Stadium I*: Keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei nachweisbarer Störung der Ventrikelfunktion.

*NYHA-Stadium II*: Herzinsuffizienz, die in Ruhe keine Beschwerden verursacht und nur bei größerer körperlicher Belastung mit Symptomen wie Müdigkeit oder Dyspnoe einhergeht.

*NYHA-Stadium III*: Herzinsuffizienz, die in Ruhe keine Beschwerden verursacht, aber schon bei leichter körperlicher Belastung klinische Symptome auslöst.

*NYHA-Stadium IV*: Symptome der Herzinsuffizienz bereits in Ruhe. Unfähigkeit zur geringsten körperlichen Belastung.

Die Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz sind vielfältig:

- 1.) Veränderung der Vorlast mit Volumenbe- und -entlastungen, z.B. Hypervolämie, Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz.
- 2.) Veränderung der Nachlast mit Druckbe- und -entlastungen, z.B. arterielle oder pulmonale Hypertonie.
- 3.) Veränderung der Kontraktilität durch eine ischämische Herzerkrankung oder Myokarditis.
- 4.) Veränderung der Herzfrequenz durch bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (Erdmann, 2000).

Die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist heutzutage mit 54-70% die koronare Herzerkrankung (KHK). Eine isolierte arterielle Hypertonie wird bei 9-20% und eine idiopathische Kardiomyopathie bei 8-28% als Herzinsuffizienzursache angenommen. Zu den seltenen Ursachen zählen Herzvitien, Myokarditiden, Endokarditiden u.a. (Hoppe, 2005). Diese Prozentzahlen haben sich langsam, aber kontinuierlich in den letzten Jahrzehnten entwickelt. Im Jahre 1971 stand laut Framingham-Studie die arterielle Hypertonie an erster Stelle der Herzinsuffizienzursachen. Sie wurde erst 1991, durch Untersuchungen der SOLVD-Studie, von der KHK abgelöst (McKee, 1971, The SOLVD Investigators, 1991).

Insgesamt ist es bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz essentiell, die Ursachen abzuklären, da die zugrunde liegende Erkrankung mittherapiert werden

muss. Bei Patienten mit einer KHK muss z.B. eine Revaskularisation und bei Patienten mit einem Herzklappenfehler eine operative Intervention in Betracht gezogen werden (Hess, 2003).

### 1.3. Neurohumorale Regulation und Pathophysiologie

Im Verlauf einer Herzinsuffizienz kommt es zur Aktivierung neurohumoraler Mechanismen, die den Perfusionsdruck der lebenswichtigen Organe aufrechterhalten sollen. Hierfür stehen im Wesentlichen folgende Regulationsmechanismen zur Verfügung:

- 1.) Aktivierung des sympathischen Nervensystems
- 2.) Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
- 3.) Freisetzung von Vasopressin (ADH)
- 4.) Freisetzung von natriuretischen Peptiden

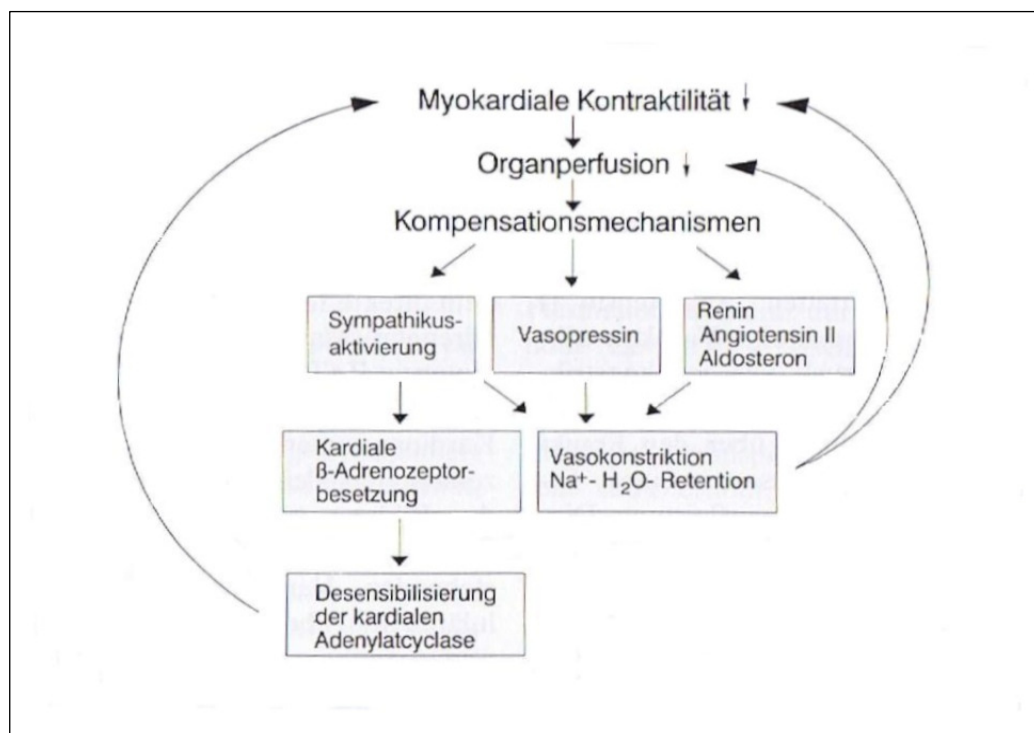


Abb. 1: Neurohumorale Kompensationsmechanismen (Erdmann E (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2000, Seite 39)

In frühen Stadien der Herzinsuffizienz sinkt das Herzminutenvolumen. Es kommt zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems und damit zur Erhöhung der Kontraktilität und Herzfrequenz. Über Venokonstriktion kommt es zu einem erhöhten Blutrückstrom zum Herzen, wodurch die Herzauswurfleistung aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus akut gesteigert und über einen gewissen Zeitraum konstant gehalten werden kann.

Zusätzlich führt die Aktivierung des RAAS in frühen Stadien der Herzinsuffizienz zu positiven Wirkungen: Angiotensin II (AT II) erhöht über eine generelle Vasokonstriktion den Blutdruck, verbessert über eine Venokonstriktion die kardialen Füllungsbedingungen und damit die Auswurfleistung des Herzens und aktiviert den Aldosteronmechanismus. Dieser führt zu einer renalen Natrium- und Wasserretention, die über Erhöhung des Preloads ebenfalls zur Verbesserung der Herzauswurfleistung führt.

Des Weiteren kommt es durch die Freisetzung von Vasopressin zu einer vermehrten renalen Wasserretention, was wie durch den Aldosteronmechanismus zu einem erhöhten Preload mit verbesserter Auswurffraktion führt. Darüber hinaus erhöht Vasopressin genau wie AT II durch eine generalisierte Vasokonstriktion den Blutdruck (Erdmann, 2000).

Parallel zur Erhöhung der Vasokonstriktoren kommt es kompensatorisch zur Ausschüttung verschiedener Vasodilatoren. Die Freisetzung der natriuretischen Peptide ANP (= atrial natriuretic peptide) und BNP (= brain natriuretic peptide), resultiert aus einer Dehnung der Vorhöfe und Kammern und führt zu einer Gegenregulation der o.g. Mechanismen, nämlich zu einer Vasodilatation sowie Natriuresis und Diuresis (Herold, 2007).

Durch diese neurohumoralen Regulationsmechanismen kann die kardiale Auswurfleistung kurzfristig aufrechterhalten bleiben. Mittel- und langfristig jedoch führt sie zur Zunahme der Herzinsuffizienz und oft auch zur Abnahme der Nierenfunktion (Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005, Wehr 1999).

Zum einen kommt es nämlich mit Voranschreiten der Erkrankung zum Anstieg des Plasma-Noradrenalinpiegels, was mit einer Prognoseverschlechterung korreliert (Anand et al., 2003, Packer et al., 1996), und zum anderen kommt es zur Downregulation kardialer Betarezeptoren, wodurch die Katecholamine immer weniger inotrop wirken. Zusätzlich vermindert sich mit zunehmender Herzinsuffizienz die Wirksamkeit des Frank-Starling-Mechanismus (Herold, 2007).

Die erhöhte AT-II-Konzentration führt lokal am Herzen zur Hypertrophie der Kardiomyozyten und zur Myokardfibrose. Systemisch verursacht sie an der Gefäßmuskulatur eine Vasokonstriktion mit gesteigerter Nachlast und führt zur Hypertrophie glatter Gefäßmuskelzellen sowie zum Voranschreiten von Arteriosklerose (Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005).

Der erhöhte Aldosteronspiegel verursacht neben der Natriumretention einen Verlust von Kalium und Magnesium sowie eine myokardiale und vaskuläre Fibrose (Pitt et al., 1999).

Alles in allem entsteht auf diese Weise durch den neurohumoralen Regulationsmechanismus ein Teufelskreis, der langfristig auch die Niere schädigt. Mit weiterer Zunahme der Herzinsuffizienz wird nämlich auch die neurohumorale Gegenregulation gesteigert, und es kommt zur Entwicklung des kardio-renalen Syndroms. Dabei entsteht zunächst ein Zustand aus verminderter kardialer Auswurfleistung. Dieser bewirkt einen Anstieg neurohumoraler Faktoren, was zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Dadurch kommt es zu einer Einschränkung der renalen Funktion mit gesteigerter Wasser- und Natriumretention (und dadurch Vorlast), was eine erneute Verschlechterung der Auswurfleistung hervorruft. Diesen Teufelskreis gilt es dann medikamentös zu durchbrechen (Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005).

### 1.3.1. Bildung von Angiotensin II und dessen Wirkung an den Rezeptorsubtypen

Durch verschiedene Reize, wie z.B. die Abnahme des Blutstroms in der Niere oder der Verlust von Natrium-Ionen, wird aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere Renin freigesetzt. Renin spaltet vom in der Leber gebildeten Angiotensinogen Angiotensin I ab. Dieses wird dann vom Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) in die eigentliche Wirksubstanz Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II vermittelt dann seine vielfältigen Effekte im Wesentlichen über zwei verschiedene Rezeptoren – den AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptor.

Alle bekannten akuten und chronischen Wirkungen des Angiotensin II werden über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt. Die Aktivierung des AT<sub>1</sub>-Rezeptors führt zu Vasokonstriktion, Flüssigkeits- und Natriumretention, Myokardfibrose, Fibrose der Gefäßwände, Myokardhypertrophie, Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Nephrosklerose, die schließlich in ein Nierenversagen münden kann.

Die Aktivierung des AT<sub>2</sub>-Rezeptors hingegen führt zu durchaus positiven Effekten wie Vasodilatation, Antiproliferation, reparativen Vorgängen am Gewebe, vermehrter Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und vermehrter Sensitivität von Bradykinin-2-Rezeptoren (Linz, 1997, Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005, Ruilope, Redón, Schmieder, 2007, Wehr, 1999).

Das ACE ist jedoch nicht allein für die Bildung von Angiotensin II verantwortlich. Andere Enzyme, wie die Chymase, Cathepsin G oder CAGE (= chymostatin-sensitive angiotensin generating enzyme), wandeln ebenfalls AT I in AT II um (Philipp, Willenbrock, 2003, Roig et al., 2000, Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005, Scow et al., 2003, Willenheimer et al., 1999). Am menschlichen Herzen gibt es Hinweise, dass ca. 85% des AT II durch Chymasen gebildet werden und dass Chymasen am insuffizienten Herzen sogar vermehrt exprimiert werden (Urata et al., 1995).

Außerdem ist AT I nicht das einzige Substrat des Angiotensin-Converting-Enzyms, da es zusätzlich den Abbau von Bradykininen katalysiert. Bradykinine sind zum einen für einige Nebenwirkungen der ACE-Hemmer, wie den trockenen Reizhusten oder das angioneurotische Ödem (Chung, Unger, 1999, Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005), und zum anderen für einige positive Effekte verantwortlich. Bradykinine sollen nämlich die Produktion von NO erhöhen und dadurch zu einer Vasodilatation führen. Außerdem kommt es unter dem Einfluss von Bradykininen zu einer vermehrten Natriuresis und Diurese, Hemmung der Myozytenhypertrophie sowie Fibrose. Bradykinine wirken daher blutdrucksenkend, antiproliferativ und antihypertrophisch. (Scow et al., 2003, Willenheimer et al., 1999).

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Aufgabe des Angiotensin-Converting-Enzyms, die Bildung von Angiotensin II und dessen Wirkung an den Rezeptoren.

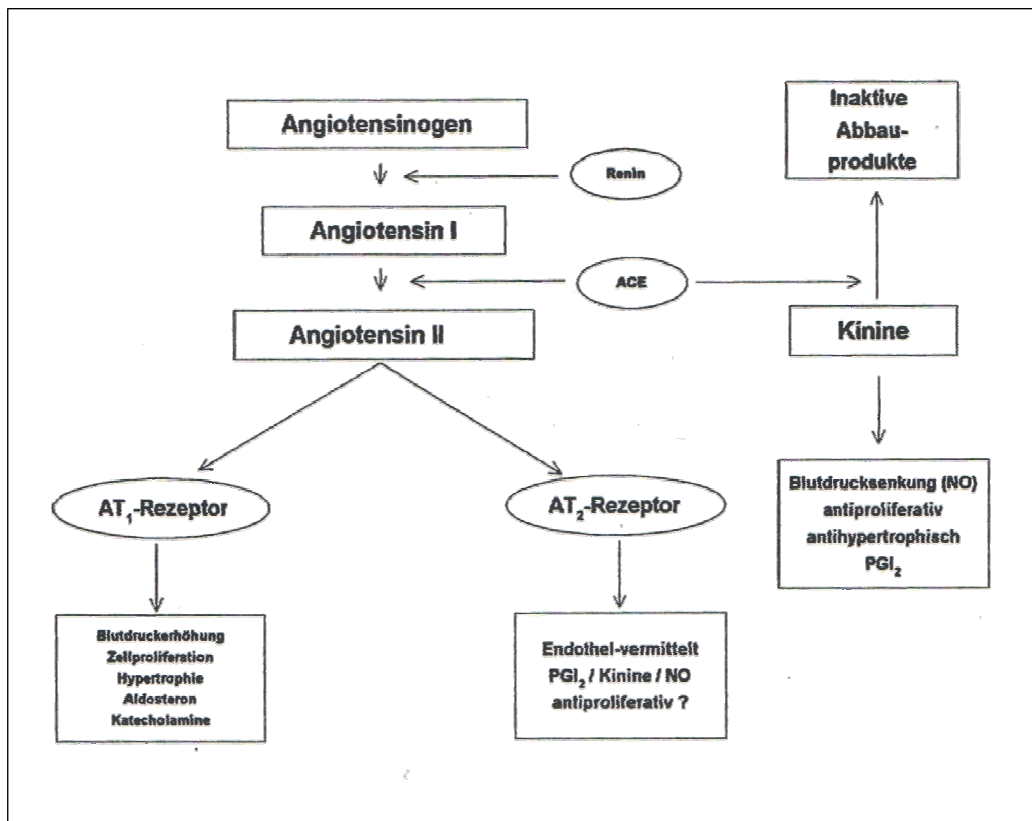


Abb. 2: Das Renin-Angiotensin-System (nach Linz W. Klin. Pharmakol. Akt. 1997; 8 (1): 10)

Insgesamt zeigt die obige Abbildung, dass es verschiedene Möglichkeiten gibt, (pharmakologisch) in die RAAS-Kaskade einzugreifen, um dem Voranschreiten der Herzinsuffizienz entgegenzuwirken, den Teufelskreis zu durchbrechen und den Patienten den besten therapeutischen Nutzen zu erbringen.

#### 1.4. Therapie der Herzinsuffizienz – Behandlungsstrategien in Theorie & Praxis

Behandlungsziele bei chronischer Herzinsuffizienz sind die Senkung der Sterblichkeits- und Hospitalisierungsrate, Hemmung der Krankheitsprogression, Besserung der Symptomatik und eine günstige Beeinflussung bzw. Verminderung möglicherweise vorliegender Komorbiditäten (Hoppe, 2005).

Zur Verwirklichung dieser Ziele greift die aktuelle pharmakologische, leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das sympathische Nervensystem ein.

*ACE-Hemmer* blockieren die Bildung und damit die für die Herzinsuffizienz ungünstigen Wirkungen des Angiotensin II. Zusätzlich wird durch die ACE-Inhibitoren der Abbau von Bradykininen gehemmt, woraus sich einige positive Effekte, aber auch einige Nebenwirkungen erklären lassen (Pitt et al., 1995, Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005). Zahlreiche klinische Studien haben gezeigt, dass ACE-Hemmer die Überlebens- und Hospitalisierungsrate sowie die Symptome von Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich verbessern können. Daher gehören ACE-Hemmer zu den first-line Medikamenten der chronischen Herzinsuffizienztherapie (Swedberg et al., 2005, The CONSENSUS Trial Study Group, 1987, The SOLVD Investigators, 1991).

*Betablocker* reduzieren die nachteiligen Effekte der Überaktivität des sympathischen Nervensystems. Sie verbessern die Symptome der Herzinsuffizienz und reduzieren das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Lechat et al., 1998). Einerseits sinkt unter Betablockertherapie das Risiko, aufgrund einer Krankheitsverschlechterung an Herzinsuffizienz oder an einem plötzlichen Herztod zu versterben, und andererseits kommt es zur Verbesserung der Hospitalisierungsrate (Packer et al., 1996, Swedberg et al., 2005).

*Diuretika* sind, besonders beim Vorliegen peripherer Ödeme oder eines Lungenödems, für die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz essentiell. Sie führen zur schnellen Verbesserung von Dyspnoe und Belastbarkeit und sollen in Kombination mit ACE-Hemmern oder Betablockern verabreicht werden (Swedberg et al., 2005).

*Aldosteronantagonisten* sind bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine wichtige Zusatzmedikation zu den o.g. Arzneimitteln. Sie verbessern bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion die Überlebensrate und reduzieren die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Pitt et al., 1999, Pitt et al., 2003, Swedberg et al., 2005).

*Herzglykoside* sind bei Vorhofflimmern und fortgeschrittener symptomatischer Herzinsuffizienz indiziert. Sie besitzen zwar keinen zusätzlichen Effekt auf die Mortalität, reduzieren jedoch die Hospitalisierungsrate (Swedberg et al., 2005).

Als weitere Substanzgruppe stehen *Angiotensin-I-Rezeptor-Blocker* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zur Verfügung. Sie blockieren das RAAS spezifisch auf Rezeptorebene (Willenheimer et al., 1999) und verringern bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die keinen ACE-Hemmer vertragen, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (CHARM-Alternative). Außerdem reduzieren sie die Häufigkeit der Krankenhausaufnahmen (CHARM-Preserved). Nach einem Myokardinfarkt scheinen AT-II-Antagonisten ebenso wirksam zu sein wie ACE-Hemmer (VALIANT). Des Weiteren kann man eine Kombination aus ACE-Hemmern und AT-II-Antagonisten bei solchen Patienten in Erwägung ziehen, die trotz optimaler Therapie symptomatisch sind, um deren Mortalität und Hospitalisierungsrate zu senken. In CHARM-Added und Val-HeFT erbrachte diese Kombination zumindest für die Morbidität einen zusätzlichen Nutzen (Cohn, 2001, Granger, 2003, McMurray, 2003, Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005, Swedberg et al., 2005).

Insgesamt reduzieren AT-II-Antagonisten Endorganschäden und führen zur Verbesserung der arteriellen Fibrosierung, linksventrikulären Hypertrophie, endothelialen sowie renalen Dysfunktion und Proteinurie (Ruilope, Redón, Schmieder, 2007).

Diese momentanen Therapiemöglichkeiten der chronischen Herzinsuffizienz haben, wie die Abbildung 3 zeigt, bereits zu einer erheblichen Reduktion der Mortalität geführt. Man kann erkennen, dass zunächst die Einführung der ACE-Hemmer, dann der Betablocker und einige Jahre später der Aldosteronantagonisten sowie der AT II-Antagonisten zu einer besseren Überlebenschance geführt hat. Allerdings scheint eine weitere Reduktion allein aufgrund dieser Medikamente limitiert zu sein. Ein zusätzlicher Benefit kann nur durch weitere Verbesserung der Therapie erzielt werden. Es ist also – besonders bei Patienten mit inkompletter neuroendokriner Blockade – eine Polypharmakotherapie von Nöten, um eine möglichst niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsrate zu erzielen (Werner C, Pöss J, Böhm M, 2010, Young et al., 2004).

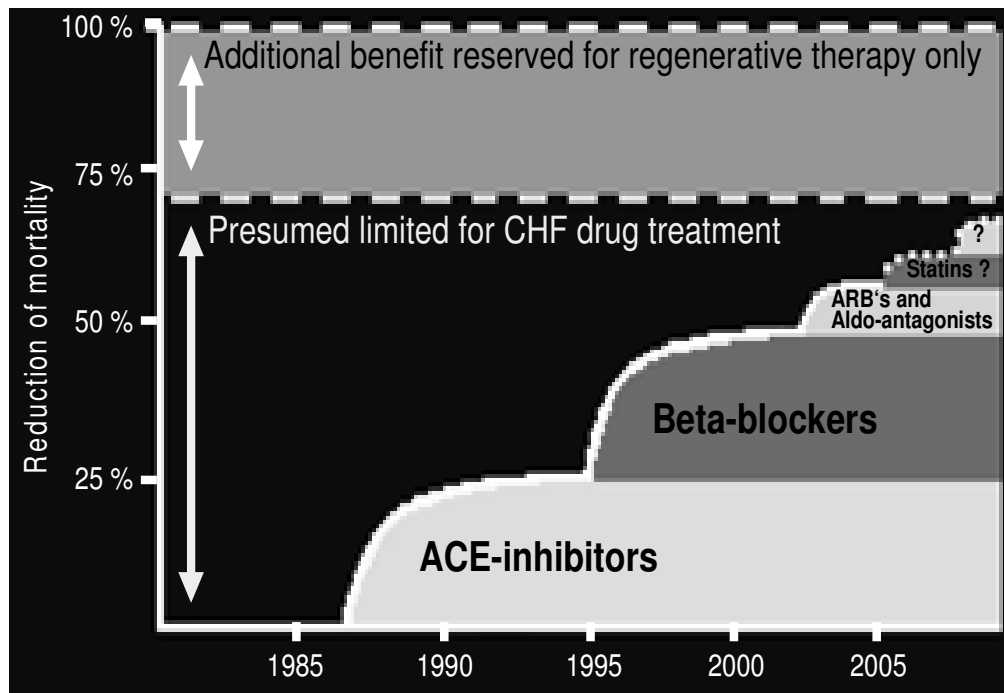


Abb. 3: Medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (nach Dietz R. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Mannheim, 2006)

ACE-inhibitors: ACE-Hemmer, ARB's: Angiotensin-I-Rezeptor-Blocker, Aldo-antagonists: Aldosteronantagonisten, Beta-blockers: Betablocker  
 Statins: Statine, ?: weitere mögliche Medikamente

Eine Möglichkeit zur Therapieverbesserung wäre die Kombination von ACE-Hemmern und  $AT_1$ -Rezeptor-Blockern. Sie könnte insofern von Vorteil sein, da es zu einer spezifischeren und effektiveren Blockade des RAAS kommt (Scow et al., 2003, Willenheimer et al., 1999). Außerdem wird durch die zusätzliche Blockade der  $AT_1$ -Rezeptoren die Lücke geschlossen, die bei ACE-Hemmung nicht abgedeckt ist, nämlich die Rezeptoraktivierung durch alternativ gebildetes Angiotensin II durch Chymasen u.a. Enzyme (Linz, 1997).

Davon abzugrenzen ist jedoch die Herzinsuffizienztherapie nach frischem Myokardinfarkt, da dort eine Kombination beider Substanzklassen aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate nicht indiziert ist (Phillips CO et al., 2007).

Internationale Untersuchungen lassen vermuten, dass sich die Therapie im täglichen Leben von den Richtlinien unterscheidet und durch einen Mindergebrauch der empfohlenen Medikamente charakterisiert ist. Dies ist sowohl bei der Therapie von ambulanten Patienten als auch bei stationärer Behandlung der Fall.

Der Gebrauch von ACE-Hemmern und v.a. Betablockern bleibt limitiert und die tägliche Dosierung niedrig. AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker werden nur einer Minderheit von Patienten verschrieben, was die Unsicherheit der Ärzte in Hinsicht des Gebrauchs dieser Substanzgruppe, als Alternative oder Zusatztherapie, widerspiegelt.

Außerdem unterscheidet sich die Medikamentenverabreichung in den verschiedenen medizinischen Abteilungen und Krankenhäusern. Kardiologen und Ärzte aus städtischen Krankenhäusern halten sich beispielsweise strikter an die Leitlinien als Internisten und Ärzte aus ländlichen Krankenhäusern. Dabei zeigen Studien, gemessen an Zahl und Zeit der Hospitalisierungen, eindeutig, dass die Ergebnisse besser ausfallen, wenn man leitliniengerecht handelt (Cleland et al., 2002, Komajda et al., 2003, Komajda et al., 2005).

Eine Studie von Levy et al. aus dem Jahre 2002 beschreibt z.B., einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Sterblichkeitsrate aufgrund von Herzinsuffizienz und der medikamentösen Therapie. Durch den Gebrauch immer neuerer Substanzgruppen konnte die Sterblichkeitsrate verbessert werden. Bis 1980 wurde trotz Therapie mit Digitalis weder die 5-Jahres- noch die 30-Tage-Mortalität gesenkt. Erst in den 80er Jahren konnte durch breiten Einsatz der ACE-Hemmer und in den 90er Jahren durch zusätzliche Gabe von Betablockern sowohl die Langzeit- als auch die Kurzzeitmortalität signifikant verbessert werden (Levy et al., 2002).

Alles in allem bedeutet das, dass die Therapie der Herzinsuffizienz optimiert und intensiviert werden muss und dass über den Gebrauch der verschiedenen Substanzgruppen – besonders der AT-II-Antagonisten – besser aufgeklärt werden muss, um die o.g. Therapieziele zu erreichen (Cleland et al., 2002, Komajda et al., 2003, Komajda et al., 2005).

### 1.5. Besonderheiten der medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern

Ein Nachteil an der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern ist, dass bei Langzeittherapie der Angiotensin-II-Spiegel im Blut vieler Patienten wieder ansteigt. Dieses Angiotensin II kann dann - trotz medikamentöser Therapie - seine vielfältigen negativen Wirkungen am AT<sub>1</sub>-Rezeptor entfalten (Baruch et al., 1999, Ruilope, Redón, Schmieder, 2007).

Der Grund für dieses Angiotensin II-„Escape-Phänomen“ ist, dass bei Langzeit-ACE-Hemmer-Therapie die Plasma-Renin-Aktivität aufgrund eines fehlenden Feedbacks

zunimmt und daraufhin die Konzentration an Angiotensin I steigt. Da ACE-Hemmer kompetitive Hemmstoffe sind, kann ihre Blockade durch erhöhte AT-I-Spiegel überwunden werden. Daraus resultiert, besonders im Intervall zwischen zwei ACE-Hemmer-Einnahmen, ein steigender Angiotensin-II-Spiegel.

Außerdem können hohe Gewebe-AT-II-Spiegel bestehen bleiben, obwohl der AT-II-Plasmaspiegel durch einen ACE-Hemmer auf einem normalen Niveau liegt (Baruch et al., 1999).

Ein weiterer Grund für steigende AT-II-Spiegel sind alternative Entstehungswege des AT II durch Enzyme wie Chymase, Cathepsin G oder CAGE (Baruch et al., 1999, Riegger et al., 1999, Roig et al., 2000). Es gibt Daten, die vermuten lassen, dass 30-40% des im gesamten Körper vorkommenden AT II durch ACE-unabhängige Wege entsteht (Athyros et al., 2007).

Abbildung 4 zeigt, wie der Plasma-AT-II-Spiegel nach einer gewissen Zeit wieder ansteigt, obwohl die Plasma-ACE-Aktivität unterdrückt bleibt.

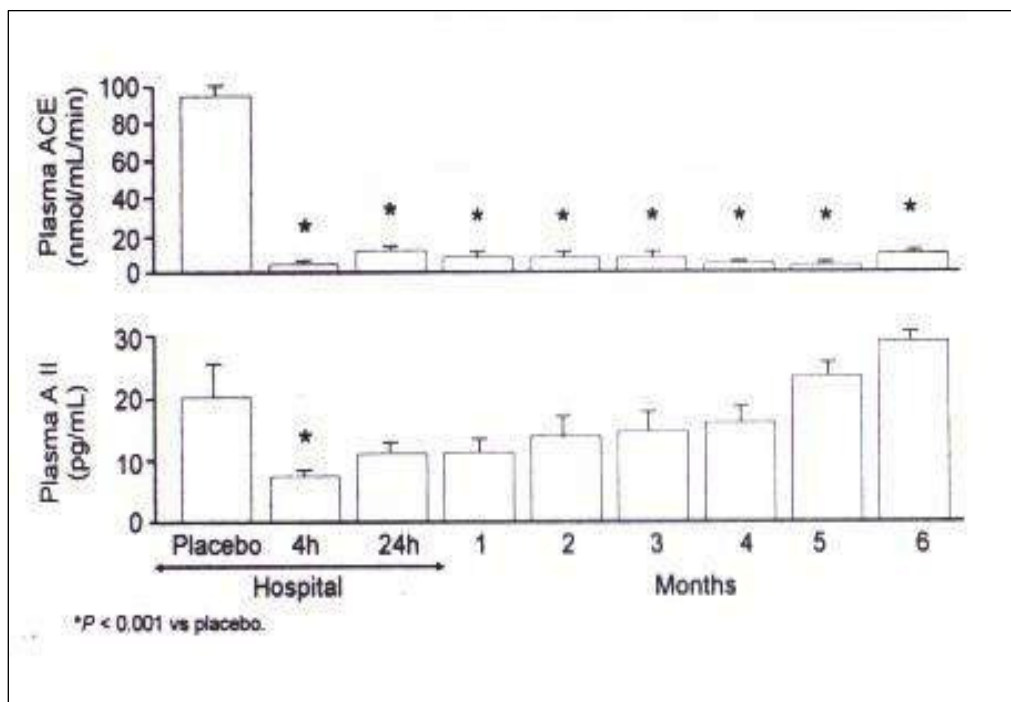


Abb. 4: Angiotensin II-„Escape-Phänomen“ bei Langzeit-ACE-Hemmer-Therapie (Biollaz J et al. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4 (6): 966-972)

Diese inadäquate Suppression des Plasma-AT-II-Spiegels scheint mit einer Progression bzw. Verschlechterung der Erkrankung einherzugehen (Urata, Arakawa, 1998, Willenheimer et al., 1999). Roig et al. beschreiben in einer Studie zu diesem Thema (Roig et al., 2000), dass 50% der Patienten während einer Langzeit-Enalapril- oder Captopril-Therapie erhöhte Plasma-AT-II-Spiegel entwickelten. Bei diesen Patienten kam es daraufhin meist zu einer Verschlechterung des NYHA-Stadiums und der Prognose im Allgemeinen. Persistierende, erhöhte AT-II-Spiegel waren nämlich mit einer größeren kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden. Daher kam es bei einigen Patienten, trotz Langzeit-ACE-Hemmer-Therapie, zur Verschlechterung der Symptome (Roig et al., 2000).

Demzufolge könnte eine kombinierte ACE-Hemmer- und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker-Therapie von enormen Nutzen sein, da das erhöhte AT II durch die AT-II-Antagonisten in seinen schädlichen Wirkungen auf Rezeptorebene geblockt würde (Baruch et al., 1999, Hamroff et al., 1999).

#### 1.6. Pharmakologie des AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockers Candesartan

Alle AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker haben eine hohe Selektivität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor: Selektivitätsfaktor versus AT<sub>2</sub>-Rezeptor >10000. Sie binden als kompetitive Hemmstoffe am AT<sub>1</sub>-Rezeptor und können somit durch hohe Konzentrationen an Angiotensin II wieder von ihrer Bindungsstelle verdrängt werden. Jedoch unterscheiden sie sich in ihrer Bindungskinetik. Die Ablösezeit von Candesartan liegt bei mehreren Stunden, was unter bestimmten experimentellen Bedingungen zur Folge hat, dass die AT<sub>1</sub>-Blockade nicht mehr durch AT II überwunden werden kann. Candesartan wird als Prodrug (= Candesartan Cilexetil) oral verabreicht und schon während der gastrointestinalen Absorption vollständig zur aktiven Form metabolisiert. Die Wirkungsdauer von Candesartan beträgt 24 Stunden, d.h. eine tägliche Einmalgabe des Medikaments reicht aus, um die Patienten hämodynamisch über den Tag hinweg abzudecken (Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005).

Durch den selektiven Antagonismus am AT<sub>1</sub>-Rezeptor kommt es durch AT-II-Antagonisten zur Blutdrucksenkung und Besserung der Herzinsuffizienz. Des Weiteren wirken AT-II-Antagonisten durch Verminderung der Proteinurie und Progression von Nierenerkrankungen nephroprotektiv (Karow, Lang-Roth, 2007).

AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker zeichnen sich durch ihre Nebenwirkungsarmut aus, was eines der wichtigsten Kriterien für eine gute Compliance ist (Mistry et al., 2006). Insgesamt liegt das Nebenwirkungsprofil auf Placeboniveau. Angioneurotische Ödeme, Vaskulitiden, Bronchospasmen und schwere neurologische und psychische Reaktionen können vorkommen, sind aber äußerst selten. AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker werden sogar von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, inklusive Dialysepatienten, gut toleriert (Willenheimer et al., 1999).

Für die gute Verträglichkeit sind u.a. folgende Charakteristika entscheidend: Eine geringe Nebenwirkungsrate aufgrund der hohen therapeutischen Breite von Candesartan, keine „first-dose“-Hypotonie und keine Rebound-Hypertonie.

Außerdem gibt es unter AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker-Therapie nur eine geringe Anzahl an Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, was sehr praxistauglich ist. Denn gerade Herzinsuffizienzpatienten sind oft multimorbide und müssen aufgrund von Begleiterkrankungen eine Reihe von Medikamenten einnehmen. Das wiederum macht die Verabreichung von AT-II-Antagonisten sehr sicher (Wehr, 1999).

### 1.7. BNP als Marker für Herzinsuffizienz

BNP (B-Typ natriuretisches Peptid) ist ein Neurohormon aus 32 Aminosäuren, das bei erhöhter Wandspannung oder aufgrund von Volumen- bzw. Druckbelastung aus den Herzkammern freigesetzt wird. Auch das sympathische Nervensystem und andere Neurohormone spielen für die Freisetzung eine Rolle. Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, wird BNP als Prä-Pro-Hormon aus 134 Aminosäuren in den Kardiomyozyten produziert, in proBNP gespalten und gespeichert. Aufgrund eines Stimulus wird es dann als aktives BNP, zusammen mit dem inaktiven Spaltprodukt NT-proBNP, equimolar ins Blut freigesetzt (Müller, Brunner La-Rocca, Buser, 2004).

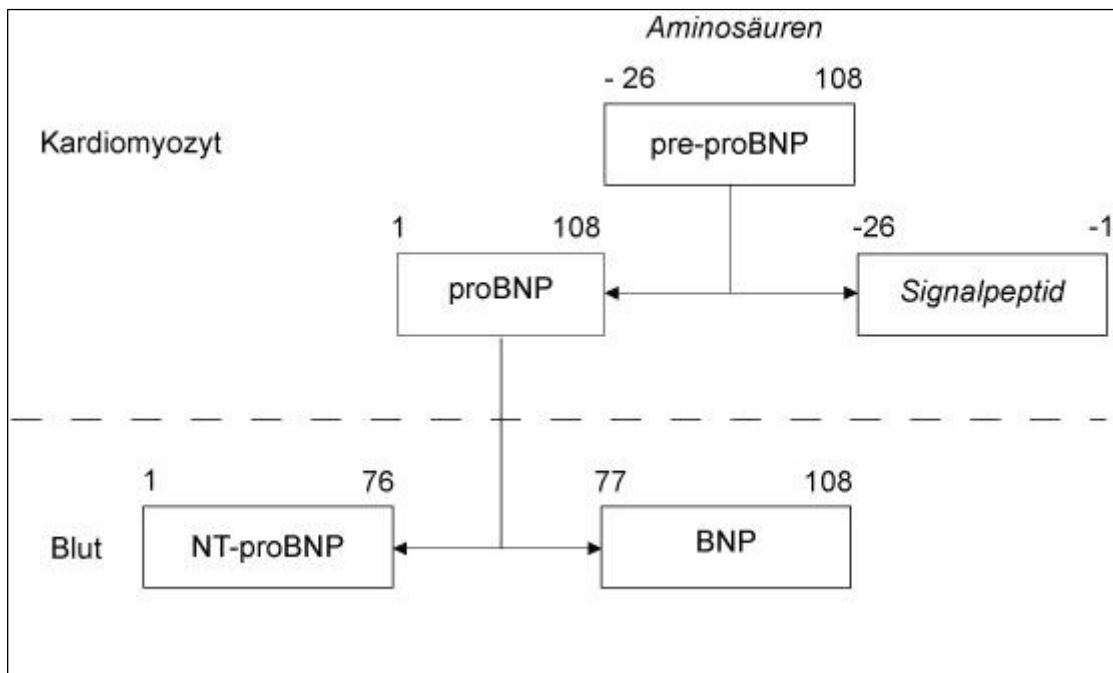


Abb. 5: Synthese und Sekretion von BNP (Kohler P, Barbosa Zaugg V, von Dahlen R. Interpretation: Kardiologie – Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos. Viollier 13.01.2010)

In der Kardiologie ist das BNP ein quantitativer Herzinsuffizienzmarker. Die Höhe des BNP-Spiegels steht in direktem Zusammenhang mit der Morbidität und Mortalität (Latini et al., 2002). Das Ausmaß der neurohumoralen Aktivität ist demnach proportional zum Schweregrad der Erkrankung, d.h. wenn die Herzinsuffizienz voranschreitet, steigt auch der BNP-Spiegel an (Anand et al., 2003, Swedberg et al., 2005).

Außerdem kann die Bestimmung des BNP-Spiegels zur Diagnosestellung beitragen. Bei Patienten mit akuter Dyspnoe z.B. macht ein niedriger BNP-Wert die Diagnose Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich, und umgekehrt lässt sich die Diagnose Herzinsuffizienz oft schneller mithilfe eines erhöhten BNP-Wertes stellen (Maisel et al., 2002, Müller, Brunner La-Rocca, Buser, 2004).

Darüber hinaus sind sowohl BNP als auch NT-proBNP in der Herzinsuffizienzdiagnostik aufgrund ihres prognostischen Potentials hilfreich (Anand et al., 2003, Bruch et al., 2006, Latini et al., 2002). Wenn ein Patient nach einer kardialen Dekompensation das Krankenhaus wieder verlässt, erlaubt das BNP eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob dieser Patient in den nächsten 6 Monaten erneut kardial dekompensiert und/oder hospitalisiert werden muss. Bei einem Entlass-BNP-Wert > 700 pg/ml erleiden die meisten Patienten innerhalb der

nächsten Monate ein schwerwiegendes Ereignis aufgrund der Herzinsuffizienz. Des Weiteren steigt jedes Mal, wenn sich der NT-proBNP-Spiegel verdoppelt, das Risiko für kardiovaskulären Tod um 56% und für Hospitalisierung um 19% (Müller, Brunner La-Rocca, Buser, 2004, Schou et al., 2007).

Dadurch, dass die Neurohormon-Spiegel mit Voranschreiten der Erkrankung steigen und stark mit der Prognose der Patienten korrelieren, hilft die Bestimmung der BNP- bzw. NT-proBNP-Spiegel, die Herzinsuffizienztherapie zu überwachen und zu optimieren. Studien zu diesem Thema zeigen, dass eine pharmakologisch wirksame Therapie – sichtbar an der Verbesserung klinischer Herzinsuffizienzzeichen – den BNP-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert deutlich senken kann. Das bedeutet, dass der BNP-Spiegel mit dem klinischen Zustand der Patienten korreliert. Folglich ist es sinnvoll, den BNP-Spiegel begleitend zur Herzinsuffizienztherapie zu bestimmen, um einen zusätzlichen objektiven Parameter zur Überwachung der Patienten zu generieren (Anand et al., 2003, Balion et al., 2008).

### 1.8. Rationale und Zielsetzung der Studie

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine weltweit zunehmende Bürde. Immer mehr Patienten müssen ambulant medikamentös betreut werden. Die bisherige Therapie sollte dabei noch optimiert werden. Eine mögliche Verbesserung stellt die Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockern dar.

Der AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker Candesartan ist gut verträglich und verursacht kaum Neben- oder auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Darüber hinaus ist Candesartan sehr praxistauglich, da eine einmalige Gabe pro Tag ausreicht (Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005).

Eine Kombinationstherapie beider Wirkstoffklassen könnte von zusätzlichem Nutzen sein, da das RAAS so auf zwei unterschiedlichen Ebenen blockiert wird. Daher könnten beide Substanzen einen additiven Effekt aufeinander ausüben (Scow et al., 2003). Durch eine Kombinationstherapie würde sowohl der alternative AT-II-Entstehungsweg durch Chymasen etc. abgedeckt als auch das Angiotensin II-„Escape-Phänomen“ umgangen werden (Willenheimer et al., 1999). Außerdem könnte eine Kombinationstherapie zwei weitere positive Effekte beider Substanzgruppen miteinander verschmelzen lassen: Einerseits kann sich durch die ACE-Hemmer-Gabe Bradykinin anhäufen, was therapeutisch von Nutzen ist (Pfeffer

et al., 2003, Scow et al., 2003, Schwinger, Müller-Ehmsen, 2005) und andererseits kann überschüssiges AT II, aufgrund der AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockade, den AT<sub>2</sub>-Rezeptor stimulieren und so Positives bewirken (Willenheimer et al., 1999).

BNP und NT-proBNP sind effiziente Marker für den Schweregrad und die Prognose einer Herzinsuffizienz. Bei klinischer Besserung der Herzinsuffizienz sinkt auch der BNP-Spiegel im Blut der Patienten. Daher ist BNP ein wichtiger Parameter zur Überwachung der Herzinsuffizienztherapie und spiegelt das momentane Befinden eines jeden Patienten wider (Anand et al., 2003, Balion 2008, Müller, Brunner La-Rocca, Buser, 2004).

Eine Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockern könnte also u.a. anhand des BNP-Spiegels überwacht werden und hat für eine Kombination mit Candesartan bereits einmal gezeigt, dass der NT-proBNP-Spiegel unter der Therapie signifikant sinkt (White et al., 2007).

In dieser Studie sollte nun untersucht werden, ob eine Kombinationstherapie wirklich den in klinischen Mortalitätsstudien existenten Nutzen auch unter „real life“-Bedingungen erbringen kann. Zusätzlich zur Standardtherapie, basierend auf mindestens einem ACE-Inhibitor, sollte gezeigt werden, dass eine Zusatztherapie mit Candesartan Cilexetil sehr effektiv und sicher ist. Das Ganze geschah unter realen Bedingungen, da ambulante Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, und spiegelt das alltägliche kardiologische Patientengut wider. Als primärer Endpunkt wurde BNP gewählt, der als objektiver Herzinsuffizienzmarker gilt.

## **2. Methodik**

### **2.1. Studiendesign**

Diese offene, praxisorientierte und multizentrische Studie der klinischen Phase IIIb wurde geplant, um unter reellen Praxisbedingungen, zusätzlich zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz ambulanter Patienten, die Wirksamkeit und Sicherheit von Candesartan Cilexetil zu untersuchen. Dafür wurde die Studie ordnungsgemäß von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen begutachtet und unter folgenden Nummern geführt: EudraCT Nummer: 2004-003962-14 & Protokoll-Nr.: BLO K022. Insgesamt sollten 400 Patienten in 70 deutschen Zentren in die Studie aufgenommen werden, um mindestens 360 auswertbare Fälle zu erhalten, da mit einer Drop-Out-Rate von 10% gerechnet werden musste.

Die Studiendauer lag bei 6 Monaten und setzte sich aus 1 Woche Screening und 22 Wochen Behandlung zusammen. Die Behandlungsphase bestand aus 6 Wochen Auftitration der Medikation und 16 Wochen Beibehalten dieser Dosis.

Innerhalb dieser 6 Monate sollten mehrere Arztbesuche in den jeweiligen Zentren erfolgen: Einer zum Zeitpunkt des Screenings (V0), einer zum Zeitpunkt der ersten Medikamentengabe = Baseline (V1), drei weitere während der Titrationsperiode (Woche 2 (V2), Woche 4 (V3) und Woche 6 (V4)) sowie zwei weitere in der Zeit konstanter Therapie mit Candesartan (Woche 14 (V5) und Woche 22 (V6)).

Als objektiver *primärer Endpunkt* wurde die durchschnittliche Änderung des Plasma-BNP-Spiegels vom ersten bis zum letzten Tag der Medikamenteneinnahme gewählt (V1-V6). Diese Zeitspanne beinhaltet somit die 16 Wochen konstante Dosierung von Candesartan, die laut Literatur die effektivste ist, um relevante Daten über BNP und NT-proBNP zu generieren (Anand et al., 2003, Cohn et al., 2001, Latini et al., 2002).

Als *sekundäre Endpunkte* wurden die durchschnittlichen Veränderungen des NT-proBNP-Spiegels, der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), der NYHA-Klassifikation und der Lebensqualität festgelegt. Außerdem sollten verschiedene Untergruppen bezüglich Betablockertherapie (ja/nein), NYHA-Klassifikation (II/III) und verschiedener Dosierungen (8, 16, oder 32 mg) beurteilt werden.

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten folgende Bedingungen erfüllen:

*Einschlusskriterien:*

- männlicher oder weiblicher Patient über 18 Jahre
- Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion und LVEF  $\leq$  40% seit mindestens 4 Wochen, ohne zu erwartende Verschlechterung innerhalb der nächsten 4 Monate
- stabiles NYHA-Stadium II oder III seit mindestens 3 Monaten
- Behandlung mit Standardtherapie, bestehend aus einem ACE-Hemmer allein oder zusätzlichen Medikamenten, seit mindestens einem Monat, oder im Falle einer Betablockertherapie seit mindestens 3 Monaten (Diese Therapie sollte während der Studiendauer konstant beibehalten werden.)
- BNP-Spiegel am Studienbeginn  $>$  200 pg/ml
- keine Therapie mit AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockern während und 4 Wochen vor Studienbeginn

*Ausschlusskriterien:*

- primäre diastolische Dysfunktion
- beeinträchtigte Nierenfunktion mit Serumkreatinin  $>$  2,2 mg/dl
- Existenz einer bilateralen Nierenarterienstenose
- Zustand nach Nierentransplantation
- Serumkaliumspiegel  $>$  5,5 mmol/l
- Hypotonie oder systolischer Blutdruck  $<$  95 mmHg zu Beginn der Studie
- Myokardinfarkt, herzchirurgische Intervention oder zerebrales Ereignis (TIA, Apoplex) innerhalb der letzten 3 Monate
- hämodynamisch wirksame Stenose der Aorten- oder Mitralklappe
- relevante Lebererkrankung (Cholestase, GOT/GPT  $>$  2x oder GGT  $>$  3x oberer Grenzwert)
- bekannte(r) primärer Hyperaldosteronismus oder Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre
- bekannte Hypersensitivität auf Candesartan Cilexetil
- Therapie mit NSAID oder COX-2-Inhibitoren
- Gebrauch anderer AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker während der Studie
- Schwangerschaft/ Stillzeit während der Studie (Negativer Schwangerschaftstest für Frauen in gebärfähigem Alter vor Studienbeginn obligat.)

Aufgrund dieser standardisierten Voraussetzungen für jeden einzelnen Patienten war keine Verblindung oder Randomisierung notwendig. Das Studienkollektiv konnte als homogen und repräsentativ für das alltägliche Patientengut, in einer Population aus herzinsuffizienten Patienten, betrachtet werden.

## 2.2. Patientengut

Für die Studie wurden 473 Patienten in 64 deutschen Studienstätten überwiegend von Kardiologen (58 von 64 Stätten; 90.6%) gescreent. Von diesen Patienten erfüllten 414 die Einschlusskriterien, wurden daher mit Candesartan behandelt und kamen für die Sicherheitsanalyse (= safety analysis) in Frage. Gründe, weshalb 59 Patienten nicht mit Candesartan behandelt werden konnten, waren der eigene Wunsch des Patienten (in 3 Fällen), Auftreten unerwünschter Ereignisse (in 1 Fall) oder verschiedene Protokollverletzungen (55 Fälle).

Für die Bestimmung der Wirksamkeit wurden alle Patienten in die statistische Analyse einbezogen, für die neben dem Baseline-BNP-Wert wenigstens ein weiterer BNP-Wert vorlag. Dies war bei 31 der 414 Patienten nicht der Fall, was zu einer Intent-to-treat (ITT) Population von 383 Patienten führte. Folglich war die berechnete Stichprobe, mit mindestens 360 Patienten als Voraussetzung für die Studie, erfüllt.

Die Per-Protokoll Population bestand aus 355 Patienten, da 59 Patienten aufgrund bedeutender Protokollverletzungen die Studie vorzeitig beenden mussten. Protokollverletzungen dieser Art kamen u.a. durch das Nicht-Einhalten der Ein- bzw. Ausschlusskriterien zustande:

- fehlende BNP-Werte (von 31 Patienten)
- Compliance < 65% (9 Patienten)
- fehlende konstante Therapie mit ACE-Hemmer & evtl. Betablocker (7 Patienten)
- relevante Lebererkrankungen (6 Patienten)
- Serumkaliumspiegel von > 5,5 mmol/l (4 Patienten)
- Änderungen der ACE-Hemmer-Therapie (3 Patienten)
- Ausgangswert der LVEF  $\geq$  40% (3 Patienten)
- Ausgangswert für BNP < 200 pg/ml (3 Patienten)

- Einnahme unerlaubter Zusatzmedikation (2 Patienten)
- vorherige Therapie mit AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockern (2 Patienten)
- Gebrauch anderer AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker während der Studie (2 Patienten)
- beeinträchtigte Nierenfunktion (1 Patient)
- systolischer Blutdruck < 95 mmHg (1 Patient)

(Anmerkung: Einige Patienten wiesen verschiedene Protokollverletzungen auf und wurden daher mehrfach aufgeführt.)

Eine graphische Darstellung der Patientenpopulation liefert die unten stehende Abbildung.

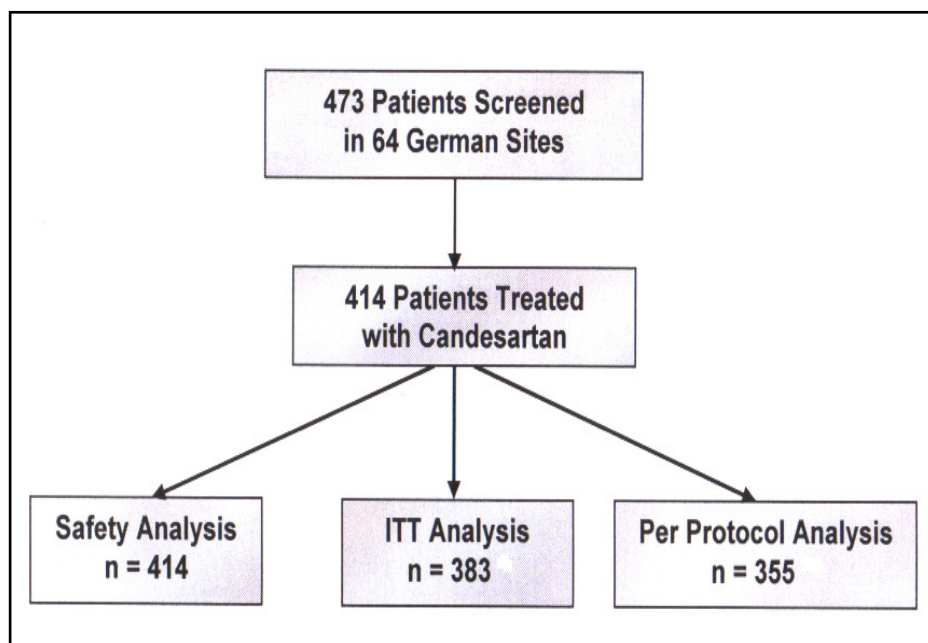


Abb. 6: Darstellung der Patientenpopulation

Wichtige demographische Parameter und Baseline-Charakteristika der Studienpopulation sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

| <b>n = 414</b>                     | <b>Mittelwert ± Standardabweichung</b> |
|------------------------------------|--|
| <b>Demographie</b>                 |  |
| Alter [Jahre]                      | 68.2 ± 9.7                             |
| Männlich (%)                       | 336 (81.2)                             |
| Weiblich (%)                       | 78 (18.8)                              |
| Größe [cm]                         | 171.3 ± 8.5                            |
| Gewicht [kg]                       | 81.4 ± 14.9                            |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]           | 27.7 ± 4.5                             |
| Raucher bzw. Ex-Raucher (%)        | 232 (56.1)                             |
| <b>Gründe für Herzinsuffizienz</b> |  |
| Hypertonie (%)                     | 270 (65.2)                             |
| Ischämischer Hintergrund (%)       | 213 (51.4)                             |
| Klappenfehler (%)                  | 32 (7.7)                               |
| <b>Herzfunktion/ Vitalzeichen</b>  |  |
| NYHA-Stadium II                    | 39.4%                                  |
| NYHA-Stadium III                   | 60.6%                                  |
| LVEF [%]                           | 30.5 ± 6.7                             |
| BNP [pg/ml]                        | 394; 222-1030*                         |
| NT-proBNP [pg/ml]                  | 1809; 47-15175*                        |
| Systolischer Blutdruck [mmHg]      | 129.5 ± 20.1                           |
| Diastolischer Blutdruck [mmHg]     | 77.7 ± 10.8                            |
| Herzfrequenz [Schläge/Min.]        | 71.5 ± 13.5                            |
| <b>Lebensqualität</b>              |  |
| SF-36-PCS                          | 39.3 ± 8.5                             |
| SF-36-MCS                          | 45.0 ± 11.0                            |
| <b>Laborwerte</b>                  |  |
| Kalium [mmol/l]                    | 4.62 ± 0.57                            |
| Kreatinin [mg/dl]                  | 1.24 ± 0.32                            |
| eGFR [ml/Min.]                     | 56.7 ± 16.0                            |

Tab. 1: Demographische und Baseline-Charakteristika

\* = Median; Range

## 2.3. Studienablauf

### 2.3.1. Medikamenteneinnahme

Die Medikamentendosis von Candesartan Cilexetil wurde während der ersten 6 Wochen von 8 mg über 16 mg auf 32 mg (gutes Vertragen der Dosis vorausgesetzt) auftitriert. Diese Dosierung wurde dann in den letzten 16 Wochen konstant beibehalten. Bei schlechter Verträglichkeit der Medikation konnte der Patient auf eine niedrigere Dosierung zurückgestuft werden.

Die Studienmedikation wurde von den Patienten selbständig einmal pro Tag, bestenfalls zu einem festen morgendlichen Zeitpunkt (zwischen 8.00 und 10.00 Uhr), oral eingenommen. Sie bestand im Falle einer Dosierung von 8 oder 16 mg aus einer, im Falle einer 32 mg Dosierung aus zwei Tabletten.

Während der 6-monatigen Studienzeit sollte jeder Patient seine normale Standardtherapie wie gewohnt beibehalten. Diese Therapie sollte laut Studienplan aus mindestens einem ACE-Hemmer sowie möglichen weiteren Medikamenten, wie z.B. einem Betablocker, bestehen. Sie sollte im Falle einer ACE-Hemmer-Einnahme seit mindestens einem Monat und im Falle einer Betablocker-Einnahme seit mindestens 3 Monaten konstant im Voraus verabreicht worden sein.

Candesartan Cilexetil sollte also, zusätzlich zu dieser bereits bestehenden Therapie, von den Patienten eingenommen werden.

Wichtige Daten zur Standardtherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

| n=414              | Begleitmedikation                                |                  |                   |
|--------------------|--|------------------|-------------------|
|                    | Mittelwert $\pm$<br>Standardabweichung<br>(mg/d) | Median<br>(mg/d) | n (%)             |
| <b>ACE-Hemmer</b>  |  |                  | <b>411 (99.3)</b> |
| Ramipril           | 6.05 $\pm$ 4.36                                  | 5.00             | 202 (48.8)        |
| Enalapril          | 14.22 $\pm$ 8.86                                 | 10.00            | 91 (22)           |
| Lisinopril         | 14.01 $\pm$ 8.17                                 | 10.00            | 49 (11.8)         |
| Captopril          | 61.18 $\pm$ 42.67                                | 50.00            | 19 (4.6)          |
| <b>Betablocker</b> |  |                  | <b>378 (91.3)</b> |
| Metoprolol         | 94.76 $\pm$ 53.19                                | 95.00            | 120 (31.4)        |
| Carvedilol         | 23.13 $\pm$ 13.75                                | 25.00            | 104 (25.1)        |
| Bisoprolol         | 5.56 $\pm$ 3.96                                  | 5.00             | 100 (42.3)        |
| <b>Diuretika</b>   |  |                  | <b>348 (84.1)</b> |
| Torasemid          | 16.57 $\pm$ 25.49                                | 10.00            | 175 (42.3)        |
| Spironolacton      | 30.79 $\pm$ 14.66                                | 25.00            | 140 (33.8)        |
| Furosemid          | 85.33 $\pm$ 146.14                               | 60.00            | 113 (27.3)        |
| Hydrochlorothiazid | 22.52 $\pm$ 8.61                                 | 25.00            | 65 (15.7)         |

Tab. 2: Begleitende kardiale Medikation

### 2.3.2. Blutentnahme und Bestimmung von BNP & NT-proBNP

Zur Bestimmung des Plasmaspiegels von BNP und NT-proBNP wurde jedem Patienten viermal venöses Blut abgenommen. BNP wurde zum Zeitpunkt der Baseline (V1) sowie nach 6 (V4), 14 (V5) und 22 (V6) Wochen ermittelt. Dazu wurde jede Studienstätte mit einem tragbaren „Triage Cardiac System“ (Bioside, San Diego, USA) ausgestattet, wodurch der BNP-Spiegel innerhalb von 15 Minuten bestimmt werden konnte. NT-proBNP wurde im Zentrallabor zum Zeitpunkt der Baseline (V1), am Ende der Titrationsperiode (V4) und am Ende der Studie (V6) bestimmt. Dafür wurde das Elecsys 2010 proBNP Sandwich-Immunoassay System (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) benutzt.

### 2.3.3. Beurteilung der kardialen Funktion und Lebensqualität

Zur Beurteilung der Herzfunktion wurde das jeweilige NYHA-Stadium, in dem sich der Patient gerade befand, beim Screening (V0) sowie nach 2 (V2), 4 (V3), 6 (V4), 14 (V5) und 22 (V6) Wochen festgelegt. Außerdem wurde zweimal eine Echokardiographie durchgeführt, nämlich zum Zeitpunkt des Screenings und am Ende der Studie. Dabei wurde zur Beurteilung der Pumpfunktion v.a. die LVEF bestimmt.

Zur Beurteilung der Lebensqualität musste jeder Patient am Anfang (V1) und am Ende (V6) der Studie den SF-36-Questionnaire (Selbstbeurteilungsfragebogen 36) ausfüllen. Dieser bestand aus Fragen zur momentanen körperlichen (PCS: Physical Component Score) und psychischen (MCS: Mental Component Score) Situation des einzelnen Patienten.

## 2.4. Sicherheitsparameter

Um ihre Sicherheit zu garantieren, wurden die Patienten bei der Durchführung der Studie streng überwacht:

Zu Beginn und am Ende der Studie wurde eine vollständige körperliche Untersuchung der Patienten vorgenommen. Diese sollte auch die Überprüfung der Vitalparameter, d.h. die Messung des Blutdrucks (am sitzenden Patienten) und der Herzfrequenz beinhalten. Außerdem sollte bei jedem weiteren Besuch in der Studienstätte ein kurzer körperlicher Check-up erfolgen. Zum Zeitpunkt des Screenings wurde darüber hinaus von jedem Patienten ein 12-Kanal Standard-EKG abgeleitet.

Außerdem wurden beim Screening und am Ende der Studie von jedem Patienten Routinelaborparameter abgenommen. Dabei wurden Natrium, Kalium, GGT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glukose und die eGFR bestimmt. Bei den restlichen Besuchen in den Studienstätten wurden zur Überwachung der Patienten nur Kalium, Kreatinin und die eGFR erneut bestimmt.

Zur Überwachung wurde zusätzlich die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen vorgenommen. Diese Ereignisse sollten bei jedem Patientenbesuch in der Studienstätte vom Arzt abgefragt werden, egal ob ein Zusammenhang zur Studienmedikation hergestellt werden konnte oder nicht. Der Ausdruck „unerwünschte Ereignisse“ beinhaltet u.a. alle Symptome, die während der Studie in Erscheinung traten oder sich verschlechterten, signifikante Änderungen der Laborparameter oder Medikamentenreaktionen aufgrund von Interaktionen bzw. Überdosierungen. Dabei wurde inhaltlich zwischen „unerwünschten Ereignissen“ und „schweren unerwünschten Ereignissen“ unterschieden. Schwere unerwünschte Ereignisse waren solche, die zum Tode führten oder als lebensbedrohlich eingestuft wurden, in einer Krankenhauseinweisung endeten, zu einer persistierenden bzw. signifikanten Körperbehinderung führten, oder Ereignisse, die zu den vorher genannten Zuständen führen könnten. Jedes dieser Ereignisse sollte individuell von den Studienärzten in der Intensität beurteilt und als leicht, mittelmäßig oder schwer eingestuft werden. Außerdem sollte abgeschätzt und dokumentiert werden, in wie weit diese Ereignisse mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen (Einteilung nach: Definitiv, wahrscheinlich, vielleicht, kein Zusammenhang).

Alle diese Maßnahmen sollten eine gute Überwachung der Patienten sicherstellen.

Eine Übersicht des Studienablaufs, inklusive der durchgeführten Sicherheitskontrollen, gibt Tabelle 3.

| Studien-„Visit“          | V0        | V1                   | V2   | V3   | V4   | V5                 | V6    |
|--------------------------|-----------|----------------------|------|------|------|--------------------|-------|
| Zeit (in Wochen)         | -1        | 0                    | 2    | 4    | 6    | 14                 | 22    |
| Beschreibung             | Screening | Baseline & Titration |      |      |      | Konstante Therapie |       |
| Dosis von CC             | -----     | 8mg                  | 16mg | 32mg | 32mg | 32mg               | 32 mg |
| Einverständnis           | X         |                      |      |      |      |                    |       |
| Anamnese                 | X         |                      |      |      |      |                    |       |
| Ein-/Ausschlusskriterien | X         | X                    |      |      |      |                    |       |
| EKG                      | X         |                      |      |      |      |                    |       |
| LVEF-Messung             | X         |                      |      |      |      |                    | X     |
| SF-36 FB                 |           | X                    |      |      |      |                    | X     |
| NT-proBNP-Bestimmung     |           | X                    |      |      | X    |                    | X     |
| BNP-Bestimmung           |           | X                    |      |      | X    | X                  | X     |
| Körperliche Untersuchung |           | X                    | X    | X    | X    | X                  | X     |
| NYHA-Stadium             | X         |                      | X    | X    | X    | X                  | X     |
| Labortests               | X         |                      | X    | X    | X    | X                  | X     |
| Begleitende Medikation   | X         | X                    | X    | X    | X    | X                  | X     |
| Unerwünschte Ereignisse  |           | X                    | X    | X    | X    | X                  | X     |
| Gabe von CC              |           | X                    | X    | X    | X    | X                  |       |
| Compliance-Check         |           |                      | X    | X    | X    | X                  | X     |
| Studienende              |           |                      |      |      |      |                    | X     |

Tab. 3: Studienplan

## 2.5. Statistische Auswertung

Das Sammeln, Auflisten und Eingeben der klinischen Daten dieser Studie erfolgte selbständig, für die statistische Analyse der Daten war die statistische Abteilung der Acromion GmbH verantwortlich. Es wurde die Software SAS<sup>®</sup> Version 8.2. zur Auswertung benutzt. Die Erstellung der nachfolgenden Tabellen erfolgte in Eigenarbeit, die der Abbildungen in Zusammenarbeit mit dem Statistiker.

Kontinuierliche Daten wurden als arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Minimalwert, unteres Quartil, Median, oberes Quartil und Maximalwert beschrieben. Kategorische Daten wurden als Prozentzahlen angegeben.

Die zu testenden Hypothesen des primären Endpunktes BNP wurden folgendermaßen formuliert:

$H_0: \mu_1 - \mu_2 \leq 0$  pg/ml, d.h. der Unterschied zwischen V1- und V6-BNP-Wert ist  $\leq 0$  pg/ml.

$H_1: \mu_1 - \mu_2 > 0$  pg/ml, d.h. der Unterschied zwischen V1- und V6-BNP-Wert ist  $> 0$  pg/ml.

Um den primären Endpunkt, d.h. die durchschnittliche Änderung des Plasma-BNP-Spiegels zu beschreiben, wurde der Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test benutzt. Zur Berechnung wurde der Baseline-BNP-Wert vom BNP-Wert am Ende der Studie subtrahiert. Zusätzlich wurde eine explorative Analyse mittels one-sided t-test durchgeführt. Dabei wurde  $\alpha = 0,025$  festgelegt. Laut Literatur konnte mit einer mittleren Änderung des BNP-Werts von  $60 \text{ pg/ml} \pm 350 \text{ pg/ml}$  Standardabweichung gerechnet werden (Anand et al., 2003, Cohn et al., 2001, Latini et al., 2002).

Die sekundären Parameter wurden ebenfalls explorativ analysiert. Die Ergebnisse sind daher auch im explorativen Sinn zu beurteilen. Für Korrelationen mit BNP wurden Werte am Ende der Studie mit Werten zum Zeitpunkt V4 (Woche 6) und V1 (Baseline) verglichen. Dafür wurden der Pearson Korrelationskoeffizient, Spearman's rank-order Koeffizient und Kendall's rank-Korrelationskoeffizient (tau-b) benutzt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Auswertung der Wirksamkeit**

Ziel dieser Analyse war, Daten über die Wirksamkeit des AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockers Candesartan Cilexetil zu generieren. Candesartan wurde ambulanten Patienten als Zusatzmedikament zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz verordnet. Von 473 gescreenten Patienten, wurden 414 mit Candesartan Cilexetil behandelt. Herzinsuffizienzursachen waren zumeist arterielle Hypertonie sowie ischämische Herzerkrankungen. Die fortgeführte Standardtherapie bestand vorwiegend aus ACE-Hemmern (99.3%), Betablockern (91.3%) und Diuretika (84.1%).

Nachfolgend sind die primären und sekundären Wirksamkeitsparameter für die Intent-to-treat Population (n=383) dargestellt. Die entsprechende Analyse der Per-Protokoll Population zeigte keine wesentlichen Unterschiede.

### 3.1.1. Primärer Endpunkt: Plasma-BNP-Spiegel

Als primärer Wirksamkeitsparameter wurde die mittlere Änderung des Plasma-BNP-Spiegels vom Studienanfang (V1) bis Studienende (V6) festgelegt. Nach 16 Wochen konstanter Therapie mit Candesartan Cilexetil wurde der Plasma-BNP-Spiegel mit  $p < 0.0001$  signifikant von 539.7 pg/ml auf 447.6 pg/ml gesenkt. Die formulierte Nullhypothese konnte damit verworfen und die Alternativhypothese akzeptiert werden.

| <b>BNP (pg/ml)</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>Median</b> |
|--------------------|-------------------|---------------------------|---------------|
| Baseline (V1)      | 539.7             | 443.5                     | 394.0         |
| Woche 22 (V6)      | 447.6             | 481.7                     | 295.0         |

Tab. 4: Veränderung der BNP-Werte (ITT-Population, n=383)

| <b>BNP (pg/ml)</b> | <b>Median</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|--------------------|---------------|------------------------------|----------|
| Veränderung        | - 102.0       | - 117.0 bis - 73.0           | < 0.0001 |

Tab. 5: Wilcoxon Test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für BNP (ITT-Population, n=383)

| <b>BNP (pg/ml)</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|--------------------|-------------------|------------------------------|----------|
| Veränderung        | - 92.0            | - 136.9 bis - 47.2           | < 0.0001 |

Tab. 6: t-test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für BNP (ITT-Population, n=383)

Die Reduktion der Plasma-BNP-Werte trat 6 Wochen nach Therapiestart, d.h. am Ende der Titrationsphase in Erscheinung. Am Ende der Studie zeigte sich, dass der BNP-Spiegel maximal gesenkt wurde.

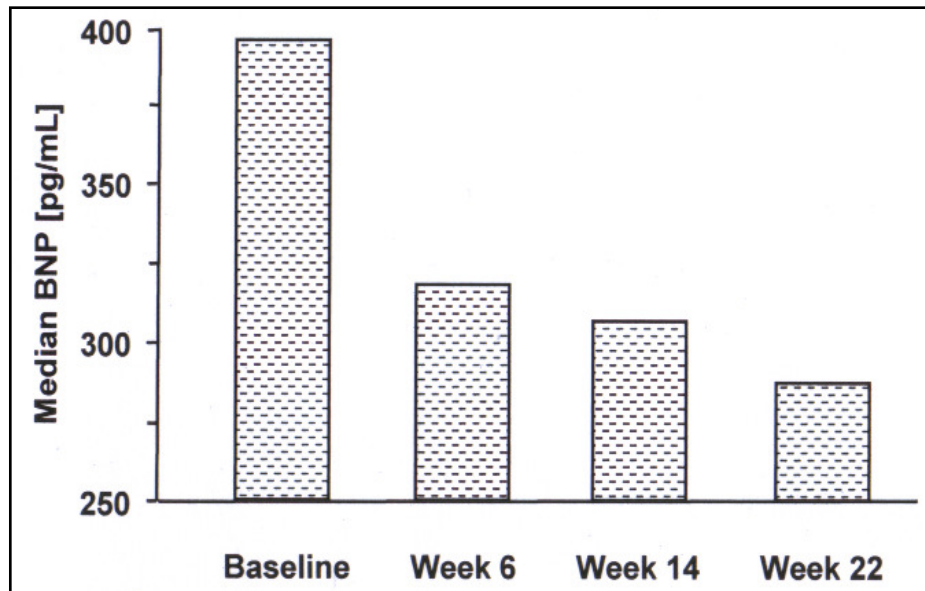


Abb. 7: Plasma-BNP-Spiegel

Eine weitere wichtige Beobachtung war, dass die größte Änderung der BNP-Werte bei den Patienten auftrat, die die höchsten Baseline-, d.h. Ausgangs-BNP-Werte aufwiesen.

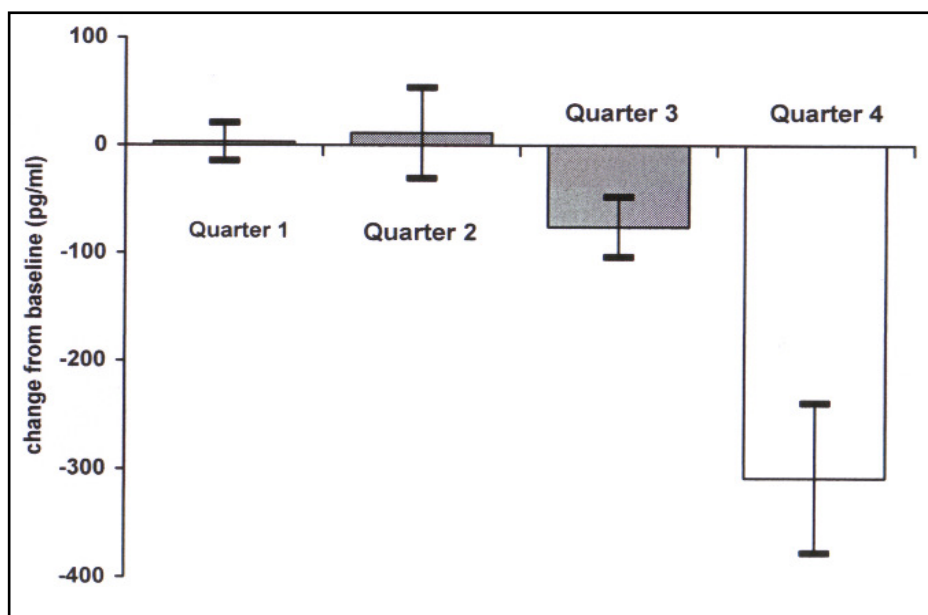


Abb. 8: Änderung der Plasma-BNP-Spiegel in Quartilen in Bezug auf die Ausgangswerte

Quarter 1 = Baseline-BNP-Wert  $\leq$  25. Percentile

Quarter 2 = Baseline-BNP-Wert  $>$  25. Percentile und  $\leq$  50. Percentile

Quarter 3 = Baseline-BNP-Wert  $>$  50. Percentile und  $\leq$  75. Percentile

Quarter 4 = Baseline-BNP-Wert  $>$  75. Percentile

Daten zum Minimum-post-Baseline-BNP-Wert, d.h. dem niedrigsten BNP-Wert nach Therapiebeginn mit Candesartan Cilexetil, zeigen die Tabellen 7 bis 9:

| <b>BNP (pg/ml)</b>         | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>Median</b> |
|----------------------------|-------------------|---------------------------|---------------|
| Baseline (V1)              | 539.7             | 443.5                     | 394.0         |
| Minimum-post-Baseline-Wert | 313.7             | 283.2                     | 235.0         |

Tab. 7: Minimum-post-Baseline-BNP-Wert (ITT-Population, n=383)

| <b>BNP (pg/ml)</b> | <b>Median</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|--------------------|---------------|------------------------------|----------|
| Veränderung        | - 155.0       | - 177.0 bis - 133.0          | < 0.0001 |

Tab. 8: Wilcoxon Test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für Minimum-post-Baseline-BNP-Wert (ITT-Population, n=383)

| <b>BNP (pg/ml)</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|--------------------|-------------------|------------------------------|----------|
| Veränderung        | - 226.0           | - 260.6 bis - 191.4          | < 0.0001 |

Tab. 9: t-test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für Minimum-post-Baseline-BNP-Wert (ITT-Population, n=383)

Der niedrigste – und damit am erfolgreichsten gesenkte – BNP-Wert lag also im Mittel am Ende der Studie bei nur noch 313.7 pg/ml, was mit einer Verbesserung der Plasma-BNP-Konzentration von - 226.0 pg/ml einherging.

### 3.1.2. Sekundäre Endpunkte: NT-proBNP, LVEF, NYHA-Stadium und Lebensqualität

Als erste Komponente des sekundären Endpunktes wurde die mittlere Änderung des Plasma-NT-proBNP-Spiegels bestimmt. Diese wurde, genau wie beim primären Endpunkt BNP, so berechnet, indem die Anfangs-NT-proBNP-Werte von den Endwerten subtrahiert wurden. Auch hier zeigte sich eine signifikante Senkung im Vergleich zur Baseline ( $p < 0.0001$ ). Plasma-NT-proBNP konnte im Mittel um 363.5 pg/ml reduziert werden.

| <b>NT-proBNP (pg/ml)</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>Median</b> |
|--------------------------|-------------------|---------------------------|---------------|
| Baseline (V1)            | 2625.6            | 2454.5                    | 1809.0        |
| Woche 22 (V6)            | 2262.1            | 2506.1                    | 1412.5        |

Tab. 10: Veränderung der NT-proBNP-Werte (ITT-Population, n=383)

| <b>NT-proBNP (pg/ml)</b> | <b>Median</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|--------------------------|---------------|------------------------------|----------|
| Veränderung              | - 231.5       | - 352.0 bis - 146.0          | < 0.0001 |

Tab. 11: Wilcoxon Test,  $H_0: \mu \geq 0$  für NT-proBNP (ITT-Population, n=383)

| <b>NT-proBNP (pg/ml)</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|--------------------------|-------------------|------------------------------|----------|
| Veränderung              | - 363.5           | - 540.7 bis - 186.3          | < 0.0001 |

Tab. 12: t-test,  $H_0: \mu \geq 0$  für NT-proBNP (ITT-Population, n=383)

Genau wie bei der Bestimmung von BNP trat die Reduktion des Plasma-NT-proBNP-Spiegels 6 Wochen nach Therapiestart auf und erreichte in der 22. Woche den Minimalwert.

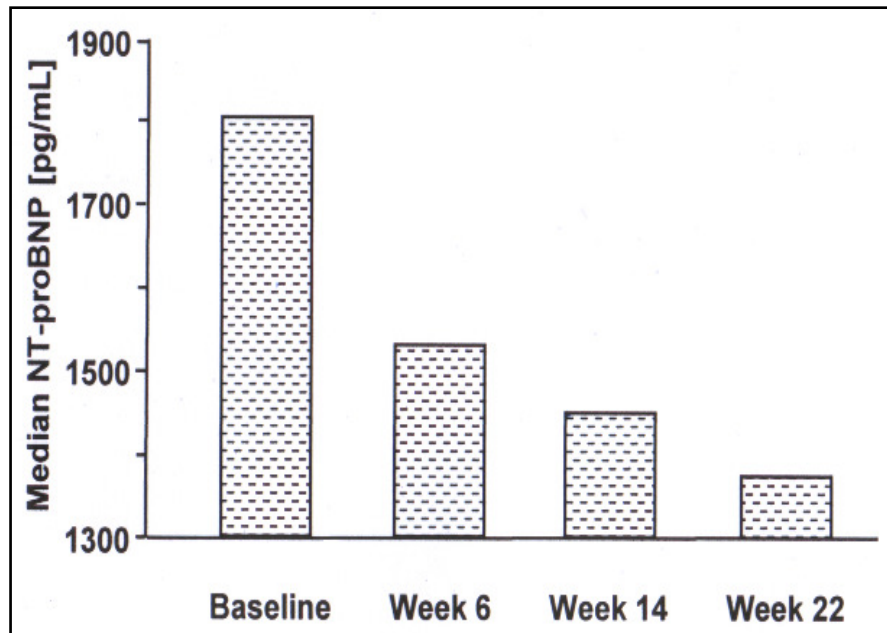


Abb. 9: Plasma-NT-proBNP-Spiegel

Zur größten Änderung der NT-proBNP-Werte kam es auch hier bei den Patienten, die die höchsten Baseline-Werte aufwiesen.

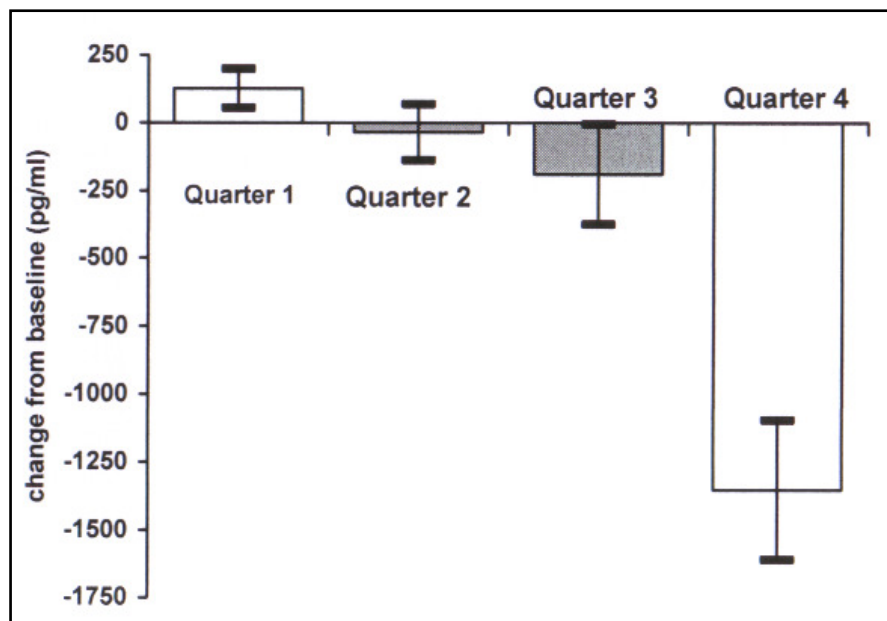


Abb. 10: Änderung der Plasma-NT-proBNP-Spiegel in Quartilen in Bezug auf die Ausgangswerte

Quarter 1 = Baseline-BNP-Wert  $\leq$  25. Percentile

Quarter 2 = Baseline-BNP-Wert  $>$  25. Percentile und  $\leq$  50. Percentile

Quarter 3 = Baseline-BNP-Wert  $>$  50. Percentile und  $\leq$  75. Percentile

Quarter 4 = Baseline-BNP-Wert  $>$  75. Percentile

Die LVEF, als objektiver Parameter der Herzpumpfunktion, wurde einmal zum Zeitpunkt des Screenings (V0) und einmal am Ende der Studie (V6) echokardiographisch bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Candesartan Cilexetil erhöhte die LVEF signifikant von im Mittel 30.5% auf 36.2% ( $p < 0.0001$ ). Unter der Therapie kam es also zu einem absoluten Anstieg der LVEF von fast 6%.

| <b>LVEF (%)</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>Median</b> |
|-----------------|-------------------|---------------------------|---------------|
| Screening (V0)  | 30.5              | 6.7                       | 31.0          |
| Woche 22 (V6)   | 36.2              | 10.2                      | 36.0          |

Tab. 13: Veränderung der LVEF (ITT-Population, n=383)

| <b>LVEF (%)</b> | <b>Median</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|-----------------|---------------|------------------------------|----------|
| Veränderung     | 5.0           | 4.0 bis 5.0                  | < 0.0001 |

Tab. 14: Wilcoxon Test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für LVEF (ITT-Population, n=383)

| <b>LVEF (%)</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|-----------------|-------------------|------------------------------|----------|
| Veränderung     | 5.7               | 4.7 bis 6.7                  | < 0.0001 |

Tab. 15: t-test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für LVEF (ITT-Population, n=383)

Die größte Verbesserung der LVEF wurde zum einen bei den Patienten beobachtet, die sich zum Zeitpunkt des Screenings (V0) im NYHA-Stadium III befanden: + 6.8% (n=214), und zum anderen bei den Patienten, die schlussendlich mit 32 mg Candesartan Cilexetil behandelt wurden: + 6.3% (n=229).

Die Verbesserung der LVEF während der Studie ist auch aus der Abbildung 11 ersichtlich.

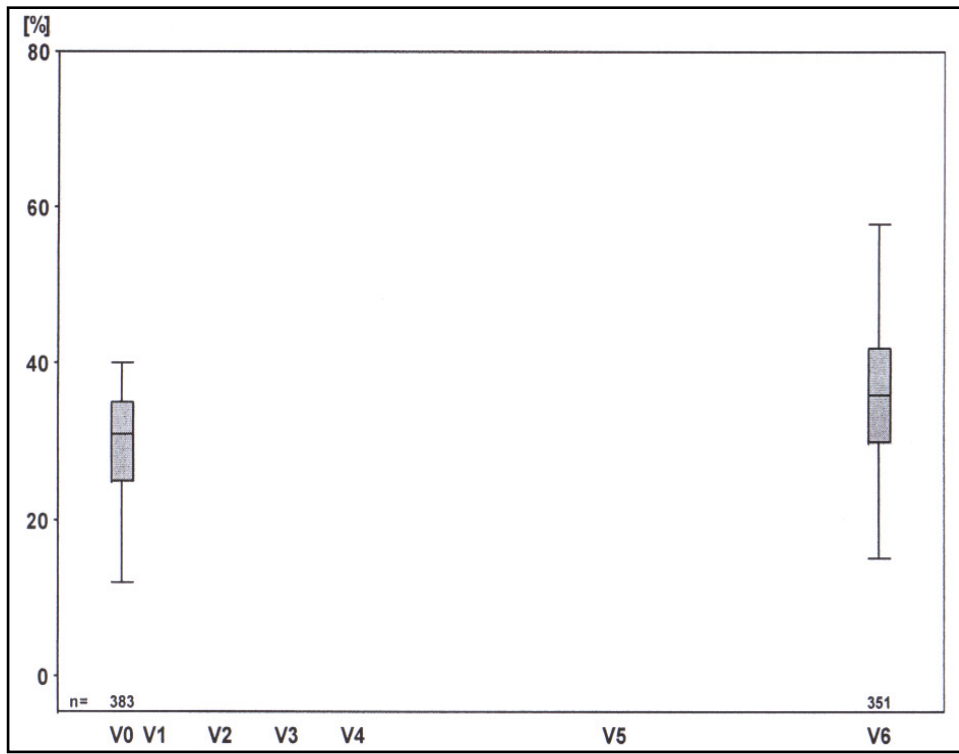


Abb. 11: Veränderung der LVEF

Als dritte Komponente des sekundären Endpunktes wurde von jedem Patienten beim Besuch in der Studienstätte das NYHA-Stadium bestimmt, um einen zusätzlichen Verlaufparameter und Eindruck vom klinischen Zustand der Patienten zu erhalten. Im Laufe der relativ kurzen Behandlungszeit von 6 Monaten zeigte sich für das jeweilige NYHA-Stadium der Patienten ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Trend zur Besserung, was besonders am Ende der Studie (V6) sichtbar wurde. Bei insgesamt 140 Patienten (36.6%) kam es zu einer Verbesserung des NYHA-Stadiums. Bei 243 Patienten (63.4%) war das NYHA-Stadium gleich bleibend oder verschlechterte sich.

| <b>NYHA</b>    | <b>NYHA I</b> | <b>NYHA II</b> | <b>NYHA III</b> |
|----------------|---------------|----------------|-----------------|
| Screening (V0) | 0 (0.0%)      | 151 (39.4%)    | 232 (60.6%)     |
| Woche 22 (V6)  | 23 (6.0%)     | 242 (63.2%)    | 118 (30.8%)     |

Tab. 16: Veränderung des NYHA-Stadiums (ITT-Population, n=383)

| <b>NYHA</b> | <b>Gleich bleibend/<br/>Verslechterung</b> | <b>Verbesserung</b> | <b>p</b>      |
|-------------|--|---------------------|---------------|
| Veränderung | 243 (63.4%)                                | 140 (36.6%)         | $\geq 0.9999$ |

Tab. 17: Chi-Square-Test,  $H_0 : \pi_1 \geq \pi_2$  für das NYHA-Stadium (ITT-Population, n=383)

$\pi_1$  = prozentual gleich bleibend/ Verschlechterung

$\pi_2$  = prozentuale Verbesserung

Der Trend zur Besserung des NYHA-Stadiums wird auch durch Abbildung 12 verdeutlicht. Daraus ist nämlich ersichtlich, dass sich der Anteil an Patienten im NYHA-Stadium III halbierte und, im Gegensatz dazu, der Anteil an Patienten im NYHA-Stadium II oder I immer größer wurde, je weiter die Studie vorangeschritten war.

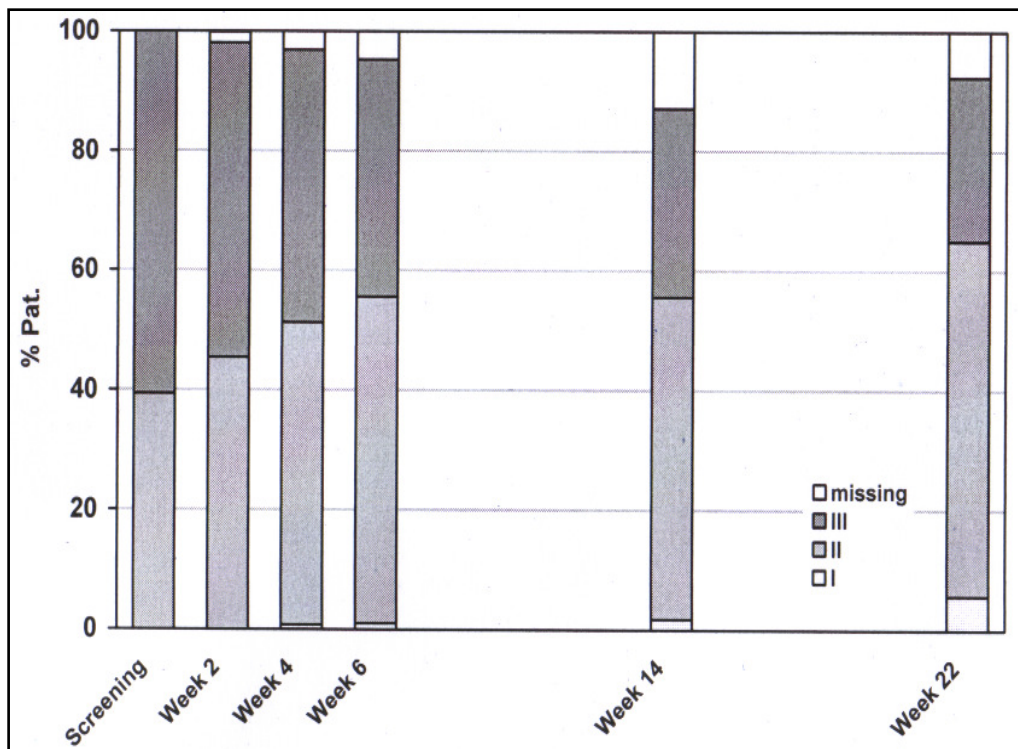


Abb. 12: Veränderung des NYHA-Stadiums

Zum Zeitpunkt des Screenings (V0) waren 232 von 383 Patienten im NYHA-Stadium III. Von diesen Patienten verbesserten sich insgesamt 53.5% (124 von 232 Patienten) nach 22 Wochen Therapie auf ein NYHA-Stadium II oder I. Explorative Analysen mit dem paired McNemar's Test ergaben für diese Veränderung ein  $p < 0.0001$ . Insgesamt entwickelte sich dieser Trend bei den meisten Patienten erst einige Wochen nach zusätzlicher Medikation mit Candesartan, denn 6 Wochen nach Studienbeginn waren immer noch 139 Patienten im NYHA-Stadium III. Im Laufe der letzten 16 Wochen, d.h. der Zeit konstanter Dosierung von Candesartan, verbesserten sich dann 50 dieser Patienten (36%) auf ein NYHA-Stadium II oder sogar I ( $p < 0.0001$ , paired McNemar's Test).

Zur besten Entwicklung des NYHA-Stadiums kam es bei einer Dosierung von 16 oder 32 mg Candesartan sowie einer gleichzeitigen Betablockertherapie (> 90% der Patienten). Bei den Patienten, die einen Betablocker einnahmen, verbesserten sich bis zum Ende der Studie 37% der Patienten auf ein NYHA-Stadium II oder I ( $p < 0.0001$ ).

Die letzte Komponente des sekundären Endpunkts bestand aus der Quantifizierung der Lebensqualität von herzinsuffizienten Patienten. Daher haben alle Patienten am Anfang (V1) und am Ende (V6) der Studie den Selbstbeurteilungsfragebogen 36 ausgefüllt, der aus zwei Teilen bestand. Eine niedrige Punktzahl bedeutet geringe, eine hohe Punktzahl große Zufriedenheit mit der jetzigen Lebenssituation.

Der SF-36-PCS-Teil repräsentiert die physische Situation der einzelnen Patienten und verbesserte sich im Laufe der Studie signifikant von durchschnittlich 39.3 auf 42.0 Punkte ( $p < 0.0001$ ). Daher hat sich während der Studie die Lebensqualität der Patienten, zumindest auf körperlicher Ebene, signifikant gebessert.

| <b>SF-36 PCS</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>Median</b> |
|------------------|-------------------|---------------------------|---------------|
| Baseline (V1)    | 39.3              | 8.5                       | 38.5          |
| Woche 22 (V6)    | 42.0              | 8.7                       | 42.4          |

Tab. 18: Veränderung des SF-36 PCS (ITT-Population, n=383)

| <b>SF-36 PCS</b> | <b>Median</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|------------------|---------------|------------------------------|----------|
| Veränderung      | 2.0           | 1.4 bis 3.4                  | < 0.0001 |

Tab. 19: Wilcoxon Test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für SF-36 PCS (ITT-Population, n=383)

| <b>SF-36 PCS</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>95%Konfidenzintervall</b> | <b>p</b> |
|------------------|-------------------|------------------------------|----------|
| Veränderung      | 2.6               | 1.7 bis 3.6                  | < 0.0001 |

Tab. 20: t-test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für SF-36 PCS (ITT-Population, n=383)

Die besten Ergebnisse wurden bei den Patienten erzielt, die eine hohe Dosierung von Candesartan erhielten oder zusätzlich einen Betablocker einnahmen. Außerdem hat sich die physische Lebensqualität bei den Patienten deutlich verbessert, die zu Anfang der Studie dem NYHA-Stadium III zugeordnet waren.

Der SF-36-MCS-Teil repräsentiert die psychische Situation der Patienten und änderte sich im Laufe der Studie kaum, sodass sich die Lebensqualität aufgrund der psychischen Situation der Patienten nicht wesentlich verbessert hat.

| SF-36 MCS     | Mittelwert | Standardabweichung | Median |
|---------------|------------|--------------------|--------|
| Baseline (V1) | 45.0       | 11.0               | 45.4   |
| Woche 22 (V6) | 46.8       | 10.9               | 47.4   |

Tab. 21: Veränderung des SF-36 MCS (ITT-Population, n=383)

| SF-36 MCS   | Median | 95%Konfidenzintervall | p      |
|-------------|--------|-----------------------|--------|
| Veränderung | 1.1    | - 0.1 bis 3.0         | 0.0049 |

Tab. 22: Wilcoxon Test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für SF-36 MCS (ITT-Population, n=383)

| SF-36 MCS   | Mittelwert | 95%Konfidenzintervall | p      |
|-------------|------------|-----------------------|--------|
| Veränderung | 1.8        | 0.5 bis 3.1           | 0.0039 |

Tab. 23: t-test,  $H_0 : \mu \geq 0$  für SF-36 MCS (ITT-Population, n=383)

Die Entwicklung beider Teile des Selbstbeurteilungsfragebogens 36 kann auch anhand folgender Graphik nachvollzogen werden: Der Physical Component Score verbesserte sich signifikant und der Mental Component Score blieb nahezu unverändert.

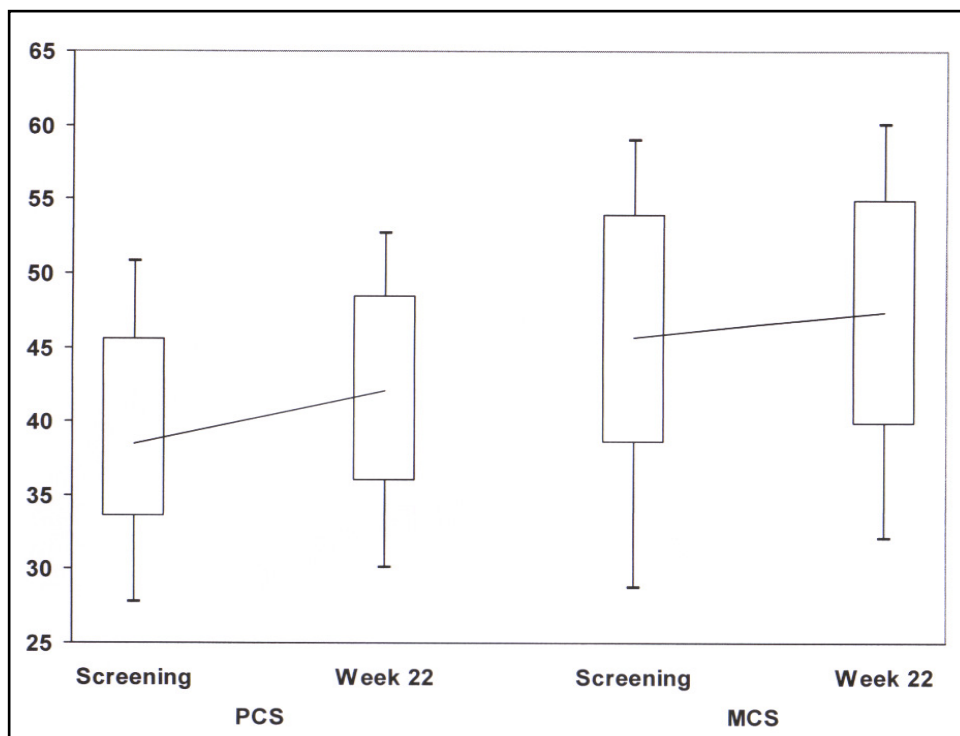


Abb. 13: Veränderung der Ergebnisse des SF-36-Fragebogens

### 3.1.3. Auswertung der Untergruppen

Bei der Auswertung der Studienergebnisse wurden zusätzlich explorative Analysen für bestimmte Untergruppen durchgeführt. Teile dieser Untergruppen waren die NYHA-Klassifikation vor Studienbeginn (II/III), eine gleichzeitige Betablockertherapie (ja/nein) und die verschiedenen Dosierungen von Candesartan (8, 16 oder 32 mg), während der Zeit konstanter Medikamentengabe V4 bis V6.

Insgesamt wurden, wie oben bereits erwähnt, die besten Ergebnisse bei den Patienten erzielt, die zu Anfang der Studie im NYHA-Stadium III eingeteilt waren, zeitgleich eine Betablockertherapie erhielten oder auf eine hohe Erhaltungsdosis von 16 oder bestenfalls 32 mg Candesartan Cilexetil auftitriert worden waren.

### 3.1.4. Korrelationen für BNP

Geplant war auch eine Darstellung der Korrelationen für BNP mit NT-proBNP, der LVEF, dem NYHA-Stadium und den SF-36 Scores (PCS & MCS). Die Korrelationen wurden aus den Veränderungen der Werte vom Anfang der Studie (V0 bzw. V1) bis zum Ende der Studie (V6) bestimmt. Zusätzlich wurden für BNP Korrelationen mit NT-proBNP und dem NYHA-Stadium für den Zeitraum konstanter Medikamentengabe (V4 bis V6) errechnet.

Die Ergebnisse des Spearman's rank-order Korrelationskoeffizienten (r) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

| <b>Parameter</b> | <b>Zeitintervall</b> | <b>r</b> | <b>p</b> | <b>n</b> |
|------------------|----------------------|----------|----------|----------|
| BNP – NT-proBNP  | V6 – V1              | 0.58463  | <0.0001  | 374      |
| BNP – NT-proBNP  | V6 – V4              | 0.64242  | <0.0001  | 314      |
| BNP – LVEF       | V6 – V0              | -0.10245 | 0.0552   | 351      |
| BNP – NYHA       | V6 – V0              | 0.17555  | 0.0006   | 383      |
| BNP – NYHA       | V6 – V4              | 0.12480  | 0.0217   | 338      |
| BNP – SF-36-PCS  | V6 – V1              | -0.10023 | 0.0868   | 293      |
| BNP – SF-36-MCS  | V6 – V1              | -0.01805 | 0.7583   | 293      |

Tab. 24: Korrelationen für BNP

Alles in allem wird deutlich, dass eine starke Korrelation zwischen Änderungen der Plasma-BNP-Konzentration und Änderungen der Plasma-NT-proBNP-Konzentration, sowohl im gesamten Studienzeitraum als auch im Zeitraum konstanter Dosierung von Candesartan, bestand.

In den verschiedenen Untergruppen, sprich zeitgleiche Betablockertherapie (ja/nein), NYHA-Stadium während Studienbeginn und Dosierung von Candesartan Cilexetil, gab es ebenfalls eine starke Korrelation zwischen BNP und NT-proBNP. Für die restlichen Parameter konnten keine Korrelationen festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 dargestellt.

| <b>r (Korrelationskoeffizient)</b> |                  |             |             |                  |                  |
|------------------------------------|------------------|-------------|-------------|------------------|------------------|
| <b>Untergruppe</b>                 | <b>NT-proBNP</b> | <b>LVEF</b> | <b>NYHA</b> | <b>SF-36 PCS</b> | <b>SF-36 MCS</b> |
| Total, n=383                       | 0.58463          | -0.10245    | 0.17555     | -0.10023         | -0.01805         |
|                                    | 374              | 351         | 383         | 293              | 293              |
| Mit Betablocker, n=352             | 0.57424          | -0.07767    | 0.18110     | -0.09555         | -0.03560         |
|                                    | 344              | 324         | 352         | 272              | 272              |
| Ohne Betablocker, n=31             | 0.67920          | -0.32614    | 0.08487     | -0.14156         | 0.31299          |
|                                    | 30               | 27          | 31          | 21               | 21               |
| NYHA II, n=151                     | 0.66594          | 0.02960     | 0.08964     | -0.04600         | 0.01249          |
|                                    | 147              | 137         | 151         | 111              | 111              |
| NYHA III, n=232                    | 0.53481          | -0.18788    | 0.26915     | -0.12190         | -0.02009         |
|                                    | 227              | 214         | 232         | 182              | 182              |
| Konstante Dosis 8 mg, n=36         | 0.71549          | -0.10676    | 0.23254     | -0.11660         | -0.21850         |
|                                    | 36               | 32          | 36          | 26               | 26               |
| Konstante Dosis 16 mg, n=50        | 0.51417          | -0.28880    | 0.40458     | -0.03671         | -0.25981         |
|                                    | 49               | 44          | 50          | 42               | 42               |
| Konstante Dosis 32 mg, n=244       | 0.54172          | -0.05014    | 0.11367     | -0.14318         | 0.07016          |
|                                    | 238              | 229         | 244         | 191              | 191              |

Tab. 25: Korrelationen für BNP in den einzelnen Untergruppen

### 3.2. Auswertung der Sicherheit

Die Studie sollte nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Sicherheit von Candesartan Cilexetil als Zusatzmedikament der Herzinsuffizienztherapie untersuchen. 414 der gescreenten Patienten wurden mit Candesartan Cilexetil behandelt und kamen daher für die Sicherheitsanalyse in Frage.

Die Patienten wurden im Laufe der Studie, durch Bestimmung von Blutdruck, Herzfrequenz, einigen Laborparametern (besonders Kalium, Kreatinin, eGFR) und durch Dokumentation unerwünschter Ereignisse, eng kontrolliert.

#### 3.2.1. Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten bei 223 der 414 Patienten (53.9%) mit insgesamt 510 individuellen Vorfällen auf. Die am häufigsten registrierten Ereignisse waren Hypotonie (47 Patienten bzw. 11.4%), Schwindel (37 Patienten bzw. 8.9%) und Anstieg der Serumkreatininkonzentration (26 Patienten bzw. 6.3%).

Was den Schweregrad der Ereignisse betraf, konnten 215 als leicht, 190 als mittelmäßig und 100 als schwer eingestuft werden. Der Schweregrad „leicht“ bedeutet, dass das Ereignis vorübergehend und für den Betroffenen tolerabel war. „Mittelmäßige“ Ereignisse verursachten beim Patienten Beschwerden mit moderater Beeinträchtigung der täglichen Aktivität. Die Einstufung „schwer“ hatte erhebliche Einschränkungen der Alltagsaktivitäten zur Folge. Ein definitiver Zusammenhang zur Studienmedikation konnte in 43, ein wahrscheinlicher in 78 und ein eventueller in 82 Vorfällen hergestellt werden. In 307 Ereignissen ließ sich kein Zusammenhang zur Medikation herstellen. Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse regenerierte sich am Ende der Studie wieder (n=379). Trotzdem kam es bei 58 der 414 Patienten (14.0%), aufgrund 84 einzelner unerwünschter Ereignisse, zur vorzeitigen Beendigung der Studie.

Von den insgesamt 510 individuellen Vorfällen wurden 130 als schwere unerwünschte Ereignisse eingestuft. Sie traten bei 84 Patienten (20.3%) auf und resultierten in 120 Krankenhauseinweisungen. Diese sog. schweren unerwünschten Ereignisse wurden vorwiegend als kardiale (39 Patienten), zentralnervöse (14 Patienten) oder renale (11 Patienten) Nebenwirkungen klassifiziert.

In Zusammenhang mit der Studienmedikation standen dabei vermutlich Hypotonie, Kopfschmerzen, Schwindel, Anstieg der Serumkreatinin- oder -kaliumkonzentration sowie Nierenversagen.

Des Weiteren verstarben während der 6-monatigen Studie 13 der insgesamt 414 mit Candesartan behandelten Patienten (3.1%), was in Bezug auf die vorliegende Patientenpopulation eine zu erwartende Größe war. In 10 der 13 Todesfälle (2.4%) verursachte dementsprechend ein kardiovaskuläres Ereignis den Tod. Alles in allem traten schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (inklusive Todesfälle) bei 14.3% (n=59) der Patienten auf. Keiner der Todesfälle wurde mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Insgesamt traten unerwünschte bzw. schwere unerwünschte Ereignisse vorwiegend bei den Patienten auf, die zum Zeitpunkt der Baseline hypoton waren, erhöhte Kreatinin- bzw. Kaliumspiegel besaßen oder sich im NYHA-Stadium III befanden. 20 Patienten (5%) wiesen zu Beginn der Studie überdurchschnittlich hohe BNP- oder NT-proBNP-Werte auf. Bei diesen Patienten war die Rate an unerwünschten bzw. schweren unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur gesamten Studienpopulation deutlich erhöht: Zu unerwünschten Ereignissen kam es bei Patienten mit sehr hohen Baseline-BNP-Spiegeln in 75% und sehr hohen NT-proBNP-Spiegeln in 65% (Rate an unerwünschten Ereignissen der Gesamtpopulation = 53.9%). Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen war, mit 50.0% bei sehr hohen BNP-Spiegeln und 40.0% bei sehr hohen NT-proBNP-Spiegeln, sogar doppelt so hoch wie in der gesamten Studienpopulation (20.3%). Folglich entwickelten Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz mehr therapiebedingte Nebenwirkungen.

Außerdem steigerte sich das Auftreten unerwünschter Ereignisse kontinuierlich mit höherer Dosierung von Candesartan. Die wenigsten unerwünschten Ereignisse traten bei den Patienten auf, die mit einem Betablocker therapiert wurden. Einen Überblick der verschiedenen unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Dosierung von Candesartan und einer eventuellen Betablockertherapie gibt Tabelle 26.

|  | 8 mg            |                | 16 mg           |                | 32 mg           |                |
|--|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|  | + BB<br>(n=378) | - BB<br>(n=36) | + BB<br>(n=349) | - BB<br>(n=32) | + BB<br>(n=270) | - BB<br>(n=25) |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen, n (%)</b>          | 65<br>(17.2)    | 9<br>(25.0)    | 74<br>(21.2)    | 11<br>(34.4)   | 94<br>(34.8)    | 10<br>(40.0)   |
| <b>Studienabbrecher, n (%)</b>                                 | 23<br>(6.1)     | 3<br>(8.3)     | 14<br>(4.0)     | 1<br>(3.1)     | 14<br>(5.2)     | 3<br>(12.0)    |
| <b>Häufigste unerwünschte Ereignisse, n (%)</b>                |                 |                |                 |                |                 |                |
| Hypotonie  | 43 (11.4)       | 4 (11.1)       | 34 (9.7)        | 3 (9.4)        | 16 (5.9)        | 1 (4.0)        |
| Kreatininanstieg   | 36 (9.5)        | 5 (13.9)       | 35 (10)         | 4 (12.5)       | 20 (7.4)        | 5 (20.0)       |
| Schwindel  | 32 (8.5)        | 5 (13.9)       | 27 (7.7)        | 5 (15.6)       | 15 (5.6)        | 2 (8.0)        |
| Dyspnoe  | 14 (3.7)        | 2 (5.6)        | 11 (3.2)        | 2 (6.3)        | 9 (3.3)         | ---            |
| Hyperkaliämie  | 18 (4.8)        | 1 (2.8)        | 18 (5.2)        | 1 (3.1)        | 13 (4.8)        | 1 (4.0)        |
| Kopfschmerzen  | 11 (2.9)        | ---            | 9 (2.6)         | ---            | 7 (2.6)         | ---            |
| <b>Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen, n (%)</b> | 16<br>(4.2)     | 4<br>(11.1)    | 20<br>(5.7)     | 1<br>(3.1)     | 35<br>(13.0)    | 7<br>(28)      |
| <b>Todesfälle, n (%)</b>                                       | ---             | 2 (5.6)        | 3 (0.9)         | ---            | 6 (2.2)         | 2 (8.0)        |
| <b>Häufigste schwere unerwünschte Ereignisse, n (%)</b>        |                 |                |                 |                |                 |                |
| Herzversagen   | 12 (3.2)        | 2 (5.6)        | 10 (2.9)        | 2 (6.3)        | 7 (2.6)         | 1 (4.0)        |
| Nierenversagen   | 9 (2.4)         | 1 (2.8)        | 9 (2.6)         | 1 (3.1)        | 4 (1.5)         | 1 (4.0)        |
| Ventrikuläre Tachykardie                                       | 7 (1.9)         | ---            | 6 (1.7)         | ---            | 4 (1.5)         | ---            |
| Myokardinfarkt   | 6 (1.6)         | ---            | 6 (1.7)         | ---            | 4 (1.5)         | ---            |

Tab. 26: Unerwünschte Ereignisse

+ BB :Betablockertherapie

- BB :Keine Betablockertherapie

Anmerkung: Die Tab. zeigt das erstmalige Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der entsprechenden Dosierung. Daher ist mehrfaches Vorkommen möglich.

Ein weiterer Bestandteil der Sicherheitsanalyse war die regelmäßige Überprüfung einiger Laborparameter. Eine Übersicht der wichtigsten Sicherheitslaborparameter gibt die folgende Tabelle:

| <b>n=414</b>                 | <b>Screening</b> | <b>V2</b> | <b>V3</b> | <b>V4</b> | <b>V5</b> | <b>V6</b> |
|------------------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Kalium<br/>(mmol/l)</b>   | 4.62             | 4.69      | 4.76      | 4.77      | 4.76      | 4.71      |
|                              | ±                | ±         | ±         | ±         | ±         | ±         |
|                              | 0.57             | 0.56      | 0.56      | 0.58      | 0.56      | 0.54      |
| <b>Kreatinin<br/>(mg/dl)</b> | 1.24             | 1.29      | 1.32      | 1.32      | 1.33      | 1.36      |
|                              | ±                | ±         | ±         | ±         | ±         | ±         |
|                              | 0.32             | 0.39      | 0.44      | 0.41      | 0.42      | 0.41      |
| <b>eGFR<br/>(ml/Min.)</b>    | 56.7             | 54.8      | 54.2      | 53.7      | 53.1      | 52.2      |
|                              | ±                | ±         | ±         | ±         | ±         | ±         |
|                              | 16.0             | 16.7      | 17.0      | 16.0      | 15.8      | 16.8      |

Tab. 27: Sicherheitslaborparameter (Mittelwert ± Standardabweichung)

Die Serumkreatinin- und -kaliumwerte sind im Laufe der Studie leicht, aber kontinuierlich gestiegen, wohingegen die eGFR kontinuierlich etwas abgenommen hat. Zur Entwicklung klarer pathologischer Werte kam es jedoch nicht. Außerdem wurde kein Unterschied zwischen den einzelnen Untergruppen entdeckt.

Die Veränderung der Kaliumkonzentration war mit 0.10 mmol/l insgesamt relativ gering. Für Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Spironolacton (n=134) oder Eplerenon (n=11) kam es im Vergleich zur gesamten Patientenpopulation (n=414), zu einem etwas höheren Anstieg der Kaliumkonzentration. Alles in allem kam es bei 15 Patienten zeitweise zu klinisch relevanten Hyperkaliämien, die entsprechend behandelt werden mussten. Den zeitlichen Verlauf des Serumkaliumspiegels zeigt Abbildung 14.

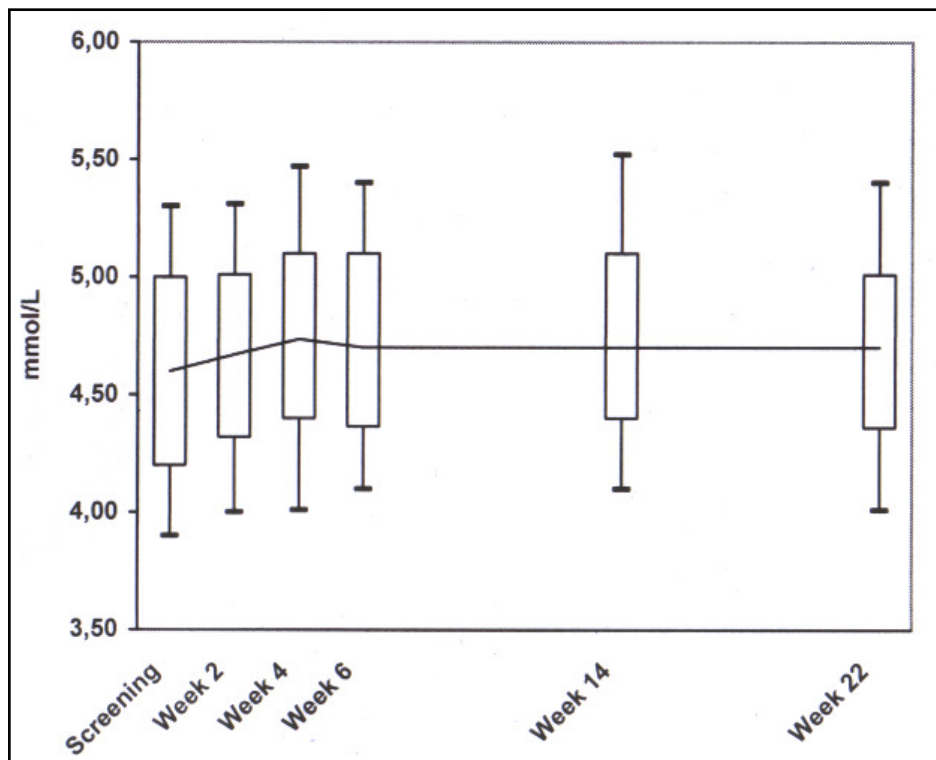


Abb. 14: Serumkaliumspiegel im Verlauf der Studie

Die Nierenfunktion wird durch die eGFR und die Kreatininkonzentration im Blut widerspiegelt. Die GFR hat im Mittel während der Studie um 4.5 ml/Min. abgenommen. Zeitgleich ist die Kreatininkonzentration um maximal 0.12 mg/dl angestiegen (Woche 22). 95 Patienten wiesen zwischenzeitlich eine Erhöhung des Kreatininspiegels von > 0.3 mg/dl auf. 72 dieser Patienten hatten jedoch schon zum Zeitpunkt der Baseline eine pathologisch eingeschränkte Nierenfunktion. In 39 Fällen wurde die Erhöhung der Kreatininkonzentration als klinisch relevant betrachtet. Bei zwei Patienten erforderte sie eine Hämodialyse. Insgesamt hat sich am Ende der Studie die Nierenfunktion von 35 Patienten wieder normalisiert. Der zeitliche Verlauf beider Parameter ist in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt.

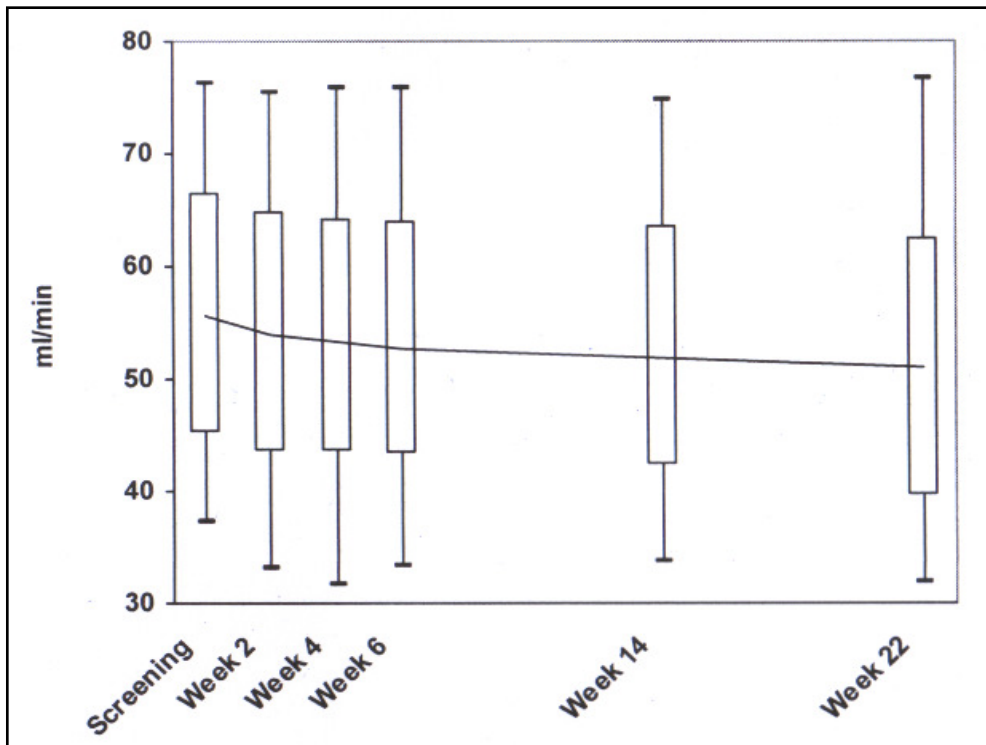


Abb. 15: eGFR im Verlauf der Studie

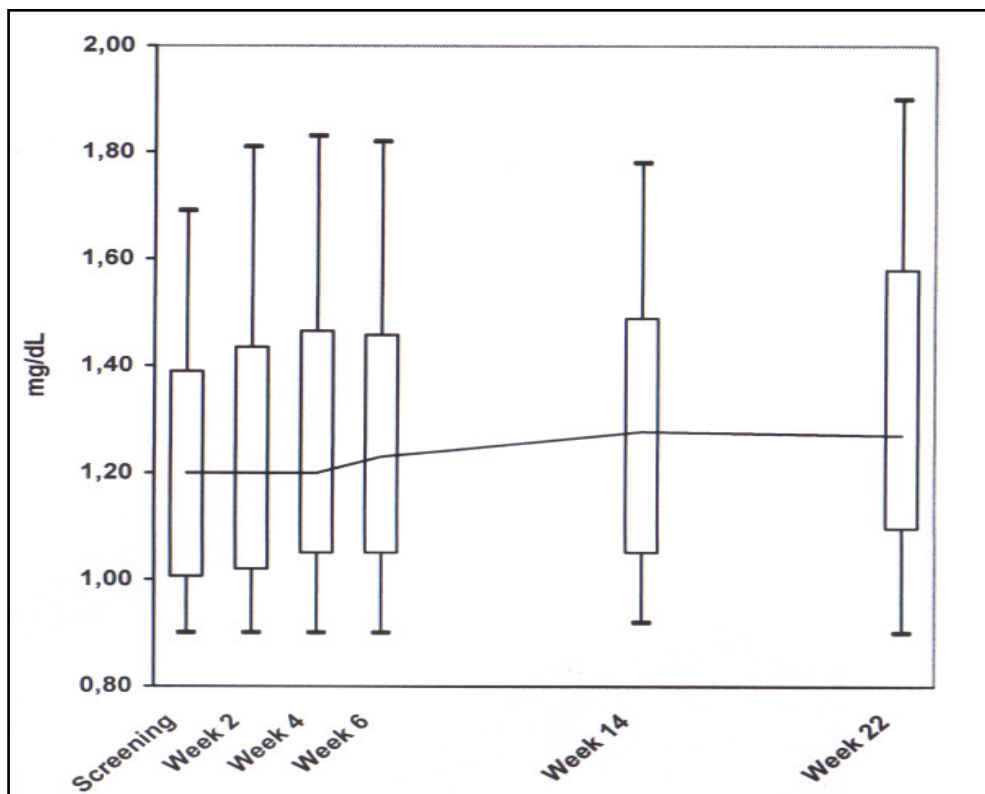


Abb. 16: Serumcreatininkonzentration im Verlauf der Studie

Zusätzlich zu den Laborparametern, wurden bei jedem Besuch in der Studienstätte, der Blutdruck und die Herzfrequenz als Kontrolle der Vitalparameter bestimmt. Die Herzfrequenz war bei nahezu allen Besuchen unverändert. Der Blutdruck ist im Vergleich zum Ausgangswert leicht gesunken, was jedoch unter Zusatzmedikation mit Candesartan zu erwarten war. Der systolische Blutdruck ist bis zur 14. Woche um 4 - 5 mmHg gesunken, dann aber am Ende der Studie bis auf die jeweiligen Ausgangswerte gestiegen. Der diastolische Blutdruck ist bis zur 6. Woche um 6 - 7 mmHg gesunken, dann aber bis zur 22. Woche wieder um ca. 3 mmHg angestiegen. Einen zeitlichen Verlauf der Parameter zeigen die Abbildungen 17 und 18.

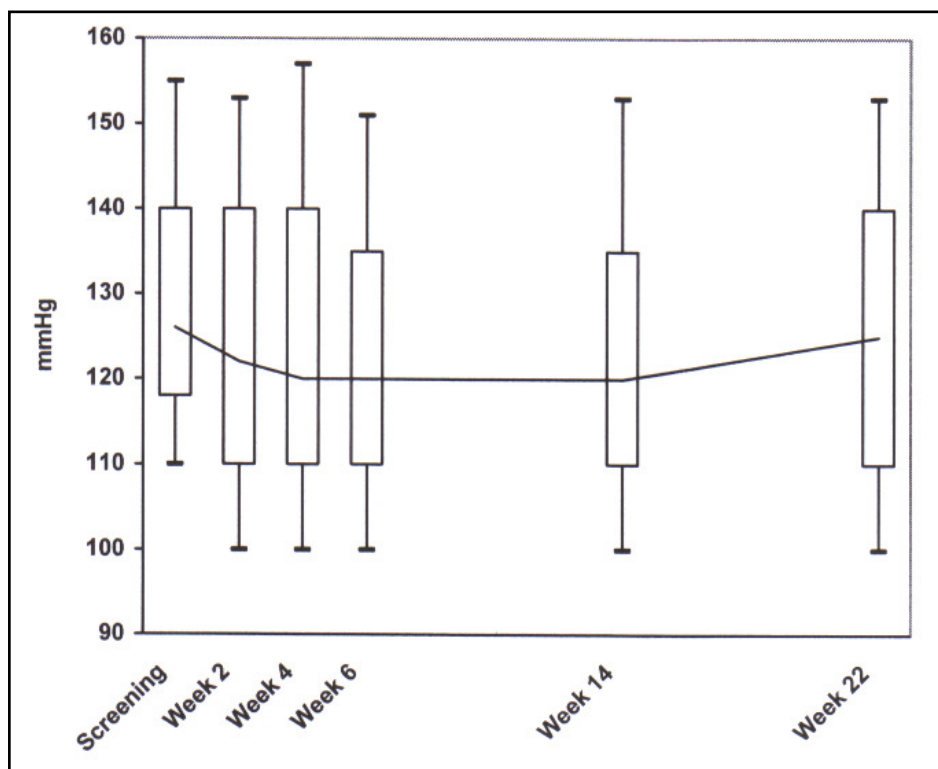


Abb. 17: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Verlauf der Studie

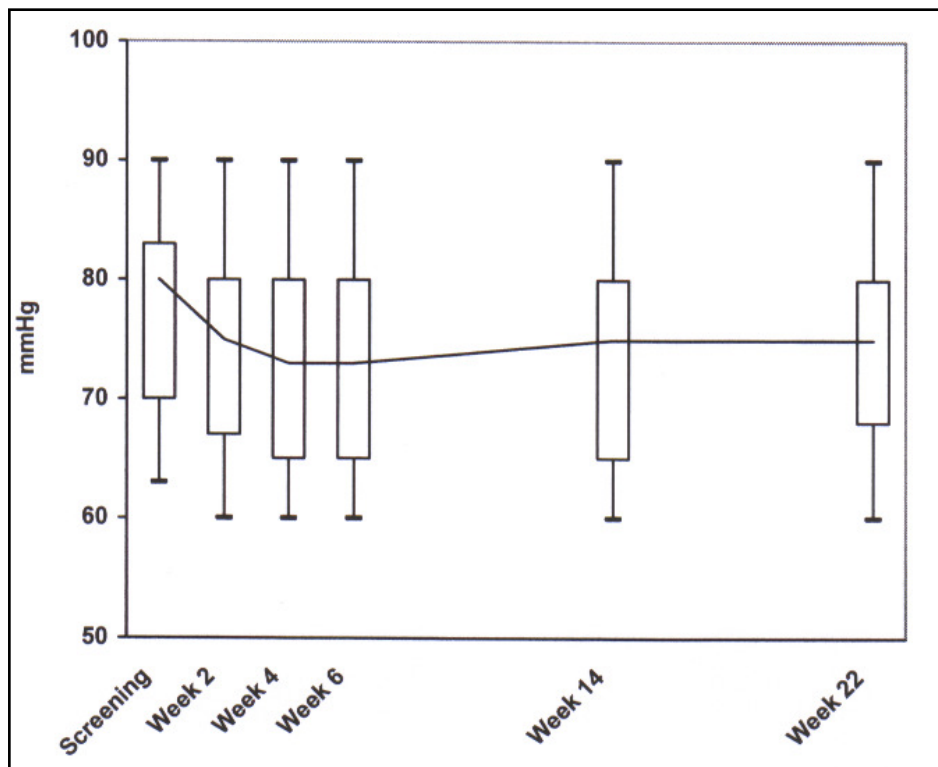


Abb. 18: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Verlauf der Studie

Durch die oben genannten Parameter konnte also für eine ausreichende Sicherheit der Patienten im Laufe der Studie gesorgt werden. Alles in allem wurden keine potentiell neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen entdeckt.

#### **4. Diskussion**

In bisherigen Studien wurde gezeigt, dass eine medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern die Mortalität und Hospitalisierungsrate von herzinsuffizienten Patienten signifikant senken und die Symptome verbessern kann (The SOLVD Investigators, 1991, The CONSENSUS Trial Study Group, 1987). Daher gelten ACE-Hemmer als Goldstandard der chronischen Herzinsuffizienztherapie (Swedberg et al., 2005). Ein Nachteil dieser Therapie ist jedoch, dass ACE-Hemmer nicht vollständig die Angiotensin-II-Bildung hemmen, was dazu führt, dass es über alternative Wege zum erneuten Anstieg des AT-II-Spiegels kommt und sich die Symptome der Patienten wieder verschlechtern (Roig et al., 2000). Möglicherweise könnte daher eine direkte Rezeptorblockade, unabhängig von der AT-II-Bildung, für die chronische Herzinsuffizienztherapie effektiver sein (The ONTARGET Investigators, 2008). In der CHARM-Added-Studie konnte bereits gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und AT-II-Antagonist das Risiko eines kardiovaskulären Todes und die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz deutlich senken kann (McMurray et al., 2003, Werner C, Pöss J, Böhm M, 2010).

Bis heute werden immer neuere AT-II-Antagonisten entwickelt, die das RAAS präzise auf Rezeptorebene blockieren. Vor kurzem wurde beispielsweise Azilsartan als potentes und gut verträgliches Medikament in den USA eingeführt, das aber (zunächst) nur zur antihypertensiven Therapie zugelassen ist (Bakris GL et al., 2011, White WB et al., 2011).

Da jedoch in den letzten 3-4 Jahren keine neuen Studien zur Kombinationsbehandlung aus ACE-Hemmern und AT-II-Antagonisten durchgeführt wurden, ist es notwendig in diesem Bereich weiter zu forschen.

In dieser offenen, praxisorientierten und multizentrischen Studie der klinischen Phase IIIb sollte nun untersucht werden, inwieweit eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und AT-II-Antagonist unter „real-life“-Bedingungen einen Vorteil für die Herzinsuffizienztherapie erbringen kann. Zusätzlich zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Candesartan Cilexetil im klinischen Alltag ambulanter Patienten untersucht werden.

Die Kombination beider Medikamente könnte nämlich durch die spezifischere und effektivere Blockade des RAAS vorteilhaft sein (Hamroff et al., 1999, Scow et al., 2003, Willenheimer et al., 1999). Außerdem würde durch die zusätzliche Blockade

der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren die Lücke geschlossen, die bei ACE-Hemmung für den erneuten Anstieg des AT-II-Spiegels verantwortlich ist, nämlich die alternative Bildung von Angiotensin II (Baruch et al., 1999, Linz, 1997, Riegger et al., 1999, Roig et al., 2000).

Als primärer Endpunkt wurde als Surrogatparameter das Neurohormon BNP bzw. NT-proBNP gewählt, da beide aussagekräftige Marker für die Prognose der Herzinsuffizienz sind und zur Risikostratifizierung herangezogen werden können (Anand et al., 2003, Latini et al., 2002, Swedberg et al., 2005). Laut Val-HeFT-Studie ist eine Studienzeit von ca. 3 Monaten ausreichend, relevante Daten für BNP bzw. NT-proBNP zu generieren (Anand et al., 2003, Cohn, Tognoni, 2001, Latini et al., 2001).

Da Candesartan zusätzlich zur Standardtherapie aus ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika verabreicht wurde, demonstrierte die Studie eine leitliniengerechte Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit der empfohlenen Pharmakotherapie (Mitrovic et al., 2009). Das ist hervorzuheben, da Patienten in früheren Studien zur ambulanten Herzinsuffizienztherapie oftmals keine optimale Standardtherapie erhielten. Cohn und Tognoni erklärten in ihrer Studie (Cohn, Tognoni, 2001), dass nur ein Drittel der Patienten einen ACE-Hemmer plus einen Betablocker einnahmen, obwohl beide Substanzklassen zur leitliniengerechten Therapie gehören. Außerdem wurden AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker meist nur einer Minderheit an Patienten verabreicht und waren somit deutlich unterrepräsentiert (Cohn, Tognoni, 2001, Cleland et al., 2002, Komajda et al., 2003, Komajda et al., 2005).

Zusammengefasst konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Candesartan Cilexetil als Zusatzmedikament zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz wirkungsvoll und sicher ist. Die mit Herzinsuffizienz assoziierten Parameter BNP/NT-proBNP, LVEF und Lebensqualität können als sichere Marker für eine suffiziente bzw. insuffiziente Therapie betrachtet werden. Optimale Candesartan-Dosen produzierten frühe und anhaltende Verbesserungen dieser Parameter: Der Plasma-BNP/NT-proBNP-Spiegel sank signifikant unter der Therapie und die Lebensqualität besserte sich. Als Marker der kardialen Funktion galt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die durch Senken des Blutdruckes und systemischen Gefäßwiderstandes ebenfalls zugenommen hat. Außerdem war

Candesartan gut verträglich, was den Patienten ein tragbares Benefit/Risiko-Verhältnis liefert.

Die demographischen Charakteristika und Baseline-Befunde der Studie waren für ein unter Herzinsuffizienz leidendes Patientengut im Voraus zu erwarten: Zum einen wurden mehr Männer als Frauen in die Studie aufgenommen (336 Männer vs. 78 Frauen) und zum anderen lag der mittlere BMI-Wert mit 27.7 kg/m<sup>2</sup> etwas über dem der Norm. Außerdem waren über 55% der Patienten Raucher oder Ex-Raucher. Als führende Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wurden arterielle Hypertonie, ischämische Funktionsstörungen und Klappenfehler genannt. Demzufolge waren die meisten vorausgegangenen medizinischen Eingriffe Interventionen an den Koronargefäßen oder Schrittmacherimplantationen. Die wesentlichen Begleiterkrankungen der Patienten waren kardiovaskulärer Art, sodass mehr als 90% einen Betablocker mit in der Therapie hatten. Bei der studienspezifischen Therapie erhielten mehr als die Hälfte der Patienten (58.9%) eine konstante Dosis von 32 mg Candesartan. 12.3% der Patienten wurden bis auf eine Dosis von 16 mg und 8.9% bis auf 8 mg titriert.

Ein weiteres Charakteristikum der Patientenpopulation ist, dass im Gegensatz zu früheren Studien, wie der RESOLVD-, CHARM- oder Val-HeFT-Studie, in diese Studie besonders viele schwer kranke Patienten aufgenommen wurden. Der Grund dafür ist die Formulierung der Einschlusskriterien mit BNP > 200 pg/ml und führt zu einem Patientenkollektiv mit hohen Baseline-BNP-/NT-proBNP-Werten, hohen NYHA-Einstufungen, Serumkreatinin- oder Kaliumspiegeln und gut angepasster Therapieschemata mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika. Diese Hochrisikopatienten mussten natürlich eng kontrolliert und dementsprechend behandelt werden.

#### 4.1. Neurohumorale Auswirkungen

Die Zusatztherapie mit Candesartan Cilexetil zu ACE-Hemmern führte zu einer raschen und anhaltenden Verringerung der Plasma-BNP-/NT-proBNP-Spiegel. Dies trat besonders bei den Patienten in Erscheinung, die sehr hohe Ausgangswerte der Neurohormone besaßen, und bedeutet, dass Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz den größten Nutzen aus der Zusatztherapie gezogen haben. Dieses Ergebnis stimmt mit Daten aus anderen Studien, die ebenfalls Candesartan zu einer bereits bestehenden Medikation hinzu gegeben haben, überein. In der RESOLVD-Studie z.B. bewirkte die Kombinationstherapie aus Candesartan und Enalapril eine größere Reduktion der BNP-Spiegel als eine Therapie mit nur einem der beiden Medikamente (McKelvie et al., 1999). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine vor kurzem durchgeführte Studie, in der eine Kombinationstherapie beider Medikamente zu einer Reduktion der NT-proBNP-Spiegel bei Patienten mit geringer LVEF führte (White et al., 2007). Gerade Patienten mit inkompletter neuroendokriner Blockade, die durch immer wiederkehrende kardiale Dekompensation auffallen, könnten von einer medikamentösen Kombinationstherapie profitieren (Werner C, Pöss J, Böhm M, 2010).

Die Reduktion der o.g. Neurohormone ist Zeichen einer Verminderung der linksventrikulären Druck-/Volumenbelastung (Alter et al., 2007) und führt besonders bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zur Prognoseverbesserung, da sie im Einklang mit einer hämodynamischen Stabilisierung steht (Bruch et al., 2006, Schou et al., 2007). In der Val-HeFT-Studie wurde gezeigt, dass eine enge Korrelation zwischen dem Plasma-BNP-Spiegel und der Morbidität bzw. Mortalität besteht. Beides und auch die Hospitalisierungsrate könnte durch eine Candesartan-Zusatztherapie verbessert werden (Anand, 2003, Latini et al., 2002).

Zusätzlich erklären McMurray et al. in einer Analyse der CHARM-Studie (McMurray et al., 2006), dass Candesartan das Überleben chronisch herzinsuffizienter Patienten sichert und die Morbidität sowie das Risiko für Hospitalisierungen senkt. Da die Herzinsuffizienz zu den führenden Gründen für Krankenhauseinweisungen gehört und die Anschaffung von AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockern im Vergleich zu ACE-Hemmern teurer ist, würden somit die höheren Medikamentenkosten ausgeglichen. Demnach bedeutet eine Candesartan-Therapie keine bzw. wenig zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem (McMurray et al., 2006).

## 4.2. Hämodynamische Auswirkungen

In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker die Hämodynamik, (spiro)ergometrische Parameter und die körperliche Belastbarkeit verbessern können (Baruch et al., 1999, Hamroff et al., 1999, Riegger et al., 1999). Auch in dieser Studie konnte die kardiale Funktion vieler Patienten, durch die zusätzliche Therapie mit Candesartan, gesteigert werden. Unter der Therapie kam es zu einem absoluten Anstieg der LVEF um 6% (relativer Anstieg: 16%). Zur größten Verbesserung der LVEF kam es bei den Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings im NYHA-Stadium III eingestuft wurden (+ 6.8%) und nach der Titrationsperiode mit 32 mg Candesartan Cilexetil behandelt wurden (+ 6.3%). Das zeigt wiederum, dass Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz am meisten von der Therapie profitieren und dass eine optimale Dosierung mit 32 mg Candesartan zu einer erheblichen Verbesserung der Hämodynamik führt. Diese Erkenntnis hat große klinische Relevanz und ist bedeutender als die Entdeckungen aus früheren Studien über Candesartan oder den AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker Valsartan, in denen meist niedrigere Dosen verwendet wurden (Cohn, Tognoni, 2001, McKelvie et al., 1999). Darüber hinaus könnte der Effekt von Candesartan unabhängig von der ACE-Hemmer-Dosierung sein, da diese im unteren Bereich lag.

## 4.3. Auswirkungen auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität ist bei chronisch herzinsuffizienten Patienten deutlich eingeschränkt. Viele leiden unter psychischen Erkrankungen wie z.B. Depressionen (Müller-Tasch et al., 2007).

Bei den chronisch herzinsuffizienten Patienten dieser Studie führten die Verbesserung der Hämodynamik und das Absinken der Neurohormon-Plasmaspiegel zu einem gesteigerten körperlichen Befinden. Der Physical Component Score hat sich im Gegensatz zum Mental Component Score signifikant gebessert. Die aussagekräftigsten Ergebnisse wurden bei den Patienten erzielt, die eine hohe Candesartan-Dosierung erhielten, zusätzlich einen Betablocker einnahmen oder zu Anfang der Studie dem NYHA-Stadium III zugeordnet waren.

Der Mental Component Score blieb jedoch im Laufe der Studie nahezu unverändert. Da psychische Erkrankungen wie Depressionen etc. bei chronisch herzinsuffizienten Patienten keine Seltenheit sind, sollten sie in die Therapie der Herzinsuffizienz miteinbezogen werden. Eine korrekte Diagnose und die Behandlung dieser Komorbidität ist demnach für Herzinsuffizienzpatienten essentiell (Müller-Tasch et al., 2007).

Eine praktische Einteilung der Herzinsuffizienz liefert die Klassifikation gemäß den Richtlinien der New York Heart Association. In dieser Studie konnte in der relativ kurzen, 6-monatigen Dauer statistisch keine signifikante Änderung der NYHA-Klassifikation gesichert werden. Dies korreliert mit den Ergebnissen früherer Studien, die besagen, dass Untersuchungsperioden von mehreren Jahren nötig sind, um Verbesserungen im Bereich des NYHA-Stadiums zu erzielen (Cohn, Tognoni, 2001, Granger et al., 2003, Jong et al., 2002, Latini et al., 2002, McMurray et al., 2003, Scow et al., 2003). Dennoch konnte in dieser Studie ein Trend zur positiven Entwicklung des NYHA-Stadiums beobachtet werden: Die Anzahl an Patienten im NYHA-Stadium III hat sich im Laufe der Studie von 60.6% auf 30.8% halbiert und auch bei Patienten, die gleichzeitig einen Betablocker einnahmen (91.3%) oder eine optimale Dosis von 16 bzw. 32 mg Candesartan Cilexetil erhielten (12.3% bzw. 58.9%), kam es zu einer Verbesserung der NYHA-Klassifikation. Bei einem größeren Patientenkollektiv wäre die Wahrscheinlichkeit für eine statistische Verbesserung sicherlich noch höher gewesen (Mitrovic et al., 2009).

#### 4.4. Auswirkungen auf weitere Studienparameter

Die oben präsentierten Gesamtergebnisse sind nicht reproduzierbar für die kleineren Untergruppen „Therapie ohne Betablocker“ und „konstante Dosis mit 8 mg Candesartan“. Korrelationen konnten nur zwischen Änderungen der Plasma-BNP-Konzentration und Änderungen der Plasma-NT-proBNP-Konzentration erzielt werden. Demnach hatten - wie bereits erwähnt - die Patienten den größten Nutzen von der zusätzlichen Candesartan-Therapie, die schwer krank waren, mit einem Betablocker therapiert wurden und bestenfalls 32 mg Candesartan Cilexetil erhielten.

Was die Sicherheit angeht, bietet die vorliegende Studie ein annehmbares Risiko, Candesartan Cilexetil zusätzlich zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz zu verabreichen. Die Sterblichkeitsrate innerhalb der Studienzeit war mit 13 Todesfällen eher gering und konnte in keinem der Fälle mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht werden. Die Todesursache war in 10 der 13 Fälle kardiovaskulärer Art (2.4%) und stimmt mit den Ergebnissen aus der CHARM-Added-Studie überein (McMurray et al., 2003).

Aufgrund des Wirkmechanismus der AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker waren bereits einige unerwünschte Reaktionen bekannt. Die Studie entdeckte keine potentiell neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen. Wie frühere Studien bestätigen, sind AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker gut verträglich und sichern so eine angemessene Patienten-Compliance (Mistry et al., 2006, Pitt et al., 2000, Pfeffer et al., 2003). Außerdem ist ihre Nephroprotektion hervorzuheben, welche auch für eine herzinsuffiziente Patientenpopulation enorm wichtig ist. In einer kürzlich durchgeführten Studie von Haller et al. konnte beispielsweise für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker Olmesartan gezeigt werden, dass es unter einer Therapie im Vergleich zu Placebos bei Typ II-Diabetikern zu einem späteren Einsetzen einer Mikroalbuminurie kommt (Haller et al., 2011).

In dieser Studie traten unerwünschte Ereignisse, trotz guter Verträglichkeit, bei 223 der 414 Patienten (53.9%) mit insgesamt 510 individuellen Vorfällen auf. Die am häufigsten registrierten Ereignisse waren Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerzen und Verschlechterung der Nierenfunktion mit korrespondierendem Anstieg der Serumkreatinin- und -kaliumkonzentration. Bezüglich der Sicherheit waren diese Nebenwirkungen für ein Studienkollektiv aus herzinsuffizienten Patienten erwartungsgemäß und stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil und dem Einfluss der AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker auf den Blutdruck und die Nierenfunktion überein. Insgesamt traten die o.g. Nebenwirkungen besonders bei Patienten in einem fortgeschrittenem Stadium der Herzinsuffizienz auf, denn es waren meist Patienten betroffen, die sich zum Zeitpunkt der Baseline im NYHA-Stadium III befanden, extrem hohe BNP- bzw. NT-proBNP-Spiegel, einen zu niedrigen Blutdruck und/oder erhöhte Kreatinin- bzw. Kaliumspiegel besaßen. Außerdem steigerte sich das Auftreten unerwünschter Ereignisse kontinuierlich mit höherer Dosierung von Candesartan. Die wenigsten unerwünschten Ereignisse traten bei den Patienten auf, die mit einem Betablocker therapiert wurden.

Was die Laborparameter angeht, kam es während der Studie zu einem geringen, aber kontinuierlichen Anstieg der Serumkreatinin- und -kaliumspiegel und zu einem leichten Abfall der eGFR. Klare pathologische Werte entwickelten sich jedoch nicht. In Anbetracht des bekannten Einflusses der AT-II-Antagonisten auf die Nierenfunktion war dies eine zu erwartende Entdeckung. Des Weiteren hatten viele Patienten bereits vor Studienbeginn eine Nierenfunktionsstörung, was auf Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (diabetische Nephropathie) oder Niereninsuffizienz etc. zurückzuführen ist. Solche Patienten sollten strenger überwacht werden, um Zwischenfälle, die zur Hämodialyse führen, vermeiden zu können. Insbesondere Patienten, die zusätzlich einen Aldosteronantagonisten einnehmen, sollten strenger kontrolliert werden, da in dieser Gruppe das Risiko einer Hyperkaliämie besonders hoch ist und nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche größer waren, als in der Gesamtpopulation. In der 1999 veröffentlichten RALES-Studie wurde gezeigt, dass eine Kombination aus ACE-Hemmern und Aldosteronantagonisten die Sterblichkeits- und Hospitalisierungsrate von herzinsuffizienten Patienten senken kann (Martinez FA, 2010, Pitt B et al., 1999). Leider kam es seit dieser Zeit bei Patienten mit einer Kombinationstherapie immer wieder zu schweren Hyperkaliämien. Auch ist die Hospitalisierungsrate aufgrund von Hyperkaliämien rasant gestiegen. Dies scheint besonders bei den Patienten der Fall zu sein, die ein höheres Alter haben, eine Spironolacton-Dosis > 25 mg/d einnehmen, eine eingeschränkte Nierenfunktion besitzen oder an Diabetes mellitus leiden. Daher sollen enge Laborkontrollen erfolgen, um das Risiko einer Hyperkaliämie zu verringern (Juurlink et al., 2004, Wrenger et al., 2003).

Kürzlich durchgeführte Studien besagen, dass auch eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT-II-Antagonisten zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen führt als eine alleinige ACE-Hemmer-Gabe. Zu diesem Ergebnis kommt einerseits eine Meta-Analyse, in die Patienten aus der RESOLVD-, CHARM-Added- und Val-HeFT-Studie einbezogen wurden, und andererseits die ONTARGET-Studie, die Telmisartan in Kombination mit Ramipril untersuchte (Phillips et al., 2007, The ONTARGET Investigators, 2008).

In dieser Studie kam es bei nur 14% der Patienten zu Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Folglich kann Candesartan ambulanten Patienten im täglichen Gebrauch zuverlässig verschrieben werden. Allerdings sollten besonders Hochrisikopatienten, aufgrund der höheren Anzahl therapiebedingter Nebenwirkungen, gründlich überwacht werden.

#### 4.5. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie wurde als offene Studie konzipiert. Aufgrund von standardisierten Basisvoraussetzungen wurde keine Randomisierung oder Verblindung vorgenommen. Da der Einfluss einer Candesartan-Zusatztherapie auf objektive chronische Herzinsuffizienzparameter für die komplette Stichprobe der standardisiert behandelten Patienten ermittelt werden sollte, war es nicht nötig, eine zusätzliche Kontrollgruppe einzusetzen. Außerdem kann die Studie als „real-life“-Studie betrachtet werden, da ambulante Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, um die zusätzliche Therapie mit Candesartan unter reellen Bedingungen in der täglichen Praxis zu erproben. Die Studiendauer war mit 22 Wochen etwas kurz gehalten, denn um beispielsweise Aussagen über die Entwicklung des NYHA-Stadiums machen zu können, sind längere Observationsperioden nötig (Cohn, Tognoni, 2001, Granger et al., 2003, Jong et al., 2002, Latini et al., 2002, McMurray et al., 2003, Scow et al., 2003).

Des Weiteren waren vereinzelt Patienten in der Studie enthalten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten. So waren bereits zu Beginn der Studie bei einigen Patienten die Kreatinin- oder Kaliumspiegel erhöht, oder Patienten erhielten nicht die geforderte medikamentöse Therapie. Zwei Patienten hatten nämlich bereits von Anfang an einen AT-II-Antagonisten in der Therapie und statt den geforderten 100% nahmen nur 99,3% der Patienten einen ACE-Hemmer ein. Von den Patienten, die mit einem ACE-Hemmer therapiert wurden, bekamen nur 30% die von der CHARM-Added-Studie geforderte Zieldosis. Das bedeutet, dass 2/3 der Patienten untertherapiert waren (McMurray et al., 2003). Die Patienten, die die geforderte ACE-Hemmer-Zieldosis nicht erreichten, konnten zwar eine größere Reduktion der Plasma-BNP-/NT-proBNP-Spiegel vorweisen, aber auch die Patienten, die mit dieser Zieldosis therapiert wurden, zogen einen wesentlichen Nutzen aus der Candesartan-Zusatztherapie.

Ein letzter Kritikpunkt ist, dass einige Patienten extrem hohe BNP-/NT-proBNP-Spiegel aufwiesen und demnach am Rande der kardialen Dekompensation standen. Daher hätten sie möglicherweise ins NYHA-Stadium IV und nicht, wie hier, ins NYHA-Stadium III eingeordnet und aus der Studie ausgeschlossen werden müssen. Trotzdem haben diese Patienten nicht unter der zusätzlichen Behandlung mit Candesartan gelitten, was wiederum zeigt, dass besonders Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz von der Zusatztherapie profitieren.

#### 4.6. Implikationen für die Praxis

Obwohl einige frühere Studien besagen, dass eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker keinen zusätzlichen Benefit für die chronische Herzinsuffizienztherapie erbringt (Jong et al., 2002, Phillips et al., 2007, The ONTARGET Investigators, 2008), kommt diese Studie zu dem Ergebnis, dass eine zusätzlich zur Standardtherapie aus ACE-Hemmern und Betablockern verabreichte Gabe von Candesartan effektiv und sicher ist. Sie führt bei chronisch herzinsuffizienten, ambulanten Patienten, die sich in einem stabilen Stadium der Herzinsuffizienz befinden (NYHA II/III, LVEF  $\leq$  40%), zu einer schnellen und anhaltenden Reduktion der Plasma-BNP-/NT-proBNP-Spiegel, Erhöhung der LVEF und Verbesserung des NYHA-Stadiums. Die Ergebnisse bestätigen, dass eine im täglichen Gebrauch verabreichte Candesartan-Zusatztherapie das Potential hat, die kardiale Funktion, den klinischen Status und die Lebensqualität von unter Herzinsuffizienz leidenden Patienten zu verbessern. Sowohl ACE-Hemmer, als auch AT-II-Antagonisten können einer endothelialen Dysfunktion und Arteriosklerose vorbeugen und dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren (Werner C, Pöss J, Böhm M, 2010). Trotz alledem sind weitere Studien nötig, die definitive Rolle der AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker im Rahmen der Herzinsuffizienztherapie zu bestimmen.

## **5. Zusammenfassung**

Die vorliegende Studie untersuchte unter ambulanten Praxis-Bedingungen die Wirksamkeit und Sicherheit des AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockers Candesartan Cilexetil als Zusatzmedikament zur chronischen Herzinsuffizienztherapie.

In diese offene, multizentrische, Phase IIIb Studie wurden 414 chronisch herzinsuffiziente Männer oder Frauen mit systolischer Dysfunktion, LVEF  $\leq$  40% und Plasma-BNP-Konzentration  $>$  200 pg/ml aufgenommen. Das NYHA-Stadium sollte seit 3 Monaten konstant bei II oder III liegen und die Standardtherapie obligatorisch einen ACE-Hemmer sowie andere Medikamente beinhalten. Hauptsächliche Begleiterkrankungen waren kardiovaskulärer Art und die häufigsten Zusatzmedikamente Betablocker (91%). Die Studiendauer lag bei 6 Monaten und bestand aus einer Woche Screening und 22 Wochen Behandlung (6 Wochen Auftitration und 16 Wochen konstante Dosierung). Mehr als die Hälfte der Patienten erhielt am Ende eine Dosis von 32 mg Candesartan pro Tag. Primärer Endpunkt war die mittlere Änderung des Plasma-BNP-Spiegels. Sekundäre Endpunkte waren die durchschnittliche Änderung des NT-proBNP-Spiegels, der LVEF, NYHA-Klassifikation und Lebensqualität.

BNP wurde bis zum Ende der Studie signifikant um 25% gesenkt ( $p < 0.0001$ ). Außerdem erzeugte Candesartan frühe und anhaltende Verbesserungen von Plasma-NT-proBNP ( $p < 0.0001$ ), LVEF ( $p < 0.0001$ ) und Lebensqualität (SF-36 PCS ( $p < 0.0001$ )). Ein vergleichbarer früher Effekt konnte, in diesem relativ kurzen Zeitraum, für das NYHA-Stadium nicht festgestellt werden. Zum größten BNP- und NT-proBNP-Abfall kam es bei den Patienten mit den höchsten Ausgangswerten, was bedeutet, dass schwer kranke Patienten den größten Benefit hatten. Insgesamt erzielten die Patienten die besten Ergebnisse, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz befanden, einen Betablocker einnahmen und eine Dosis über 8 mg Candesartan erhielten. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 53.9% der Patienten dokumentiert. Außer bereits bekannten unerwünschten Reaktionen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und Anstieg des Serumkreatinins entdeckte die Studie keine potentiell neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen. Also kann eine Candesartan-Zusatztherapie als sicher betrachtet werden. Hochrisikopatienten sollten jedoch durch Kontrollen von Kalium, Kreatinin und der eGFR überwacht werden, was im klinischen Alltag bereits Routine ist.

Zusammenfassend bestätigen die Studienergebnisse, dass eine Candesartan-Zusatztherapie in der Lage ist, die Herzfunktion, den klinischen Status und die Lebensqualität von chronisch herzinsuffizienten Patienten zu verbessern.

## **6. Summary**

The present study was designed to investigate under “real-world” conditions both efficacy and safety of the Angiotensin-II type-I receptor blocker candesartan cilexetil as “add-on” treatment to standard therapy in chronic heart failure outpatients.

The open-label, baseline-controlled and multicenter, phase IIIb trial consisted of 414 male or female patients of at least 18 years of age. These patients were suffering from heart failure with systolic dysfunction, LVEF  $\leq$  40% and plasma BNP levels  $>$  200 pg/ml at baseline. The NYHA class had to be II or III in stable conditions since 3 months. Standard therapy was including an ACE inhibitor alone or further preparations in a constant regimen. Main concomitant diseases and medications were cardiovascular disorders and beta-blocker treatment (91%). Study duration was about 6 months including screening (one week) and treatment phase (22 weeks) with titration period (6 weeks) and constant study therapy (16 weeks). In this time more than half of the patients were up titrated to a constant dose of 32 mg candesartan per day if tolerated. Primary efficacy variable was BNP mean change from baseline to final visit (V1-V6). Secondary variables were mean change from V1-V6 for NT-proBNP, LVEF, NYHA-class and SF-36-scores.

In the end BNP was significantly reduced by 25% ( $p < 0.0001$ ). Moreover early and sustained improvements of plasma NT-proBNP ( $p < 0.0001$ ), LVEF ( $p < 0.0001$ ) and quality of life (SF-36 PCS ( $p < 0.0001$ )) were produced. A comparable early effect for the NYHA-stage could not be verified in this relatively short period. The most obvious decrease of BNP and NT-proBNP could be observed in patients with high baseline values, meaning that the worst effected patients had the greatest benefit. All in all best responses were seen in patients who were in a severe disease state, who had a basic therapeutic regimen including beta-blockers and who took a constant dose of more than 8 mg candesartan. With regard to the safety adverse events were documented in 53.9% of the patients. Besides known adverse reactions like hypotension, hyperkalemia and serum creatinine elevations, the study did not reveal any potential new or unexpected signs or symptoms. That is why candesartan “add-

on” treatment could be regard as safe. However high-risk patients should be managed by frequent monitoring of serum potassium, eGFR and creatinine which is already the well established current clinical practice.

In summary study results confirm that candesartan “add-on” administration has the potential to improve cardiac function, clinical status and quality of life in chronic heart failure outpatients.

## **7. Literaturverzeichnis**

**Alter** P, Rupp H, Rominger MB et al. Relation of B-type natriuretic peptide to left ventricular wall stress as assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with dilated cardiomyopathie. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 790-799.

**Anand** IS, Fisher LD, Chiang YT et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-1283.

**Athyros** VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI et al. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2007; 8 (5): 529-535.

**Bakris** GL, Sica D, Weber M et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (2): 81-8.

**Balion** CM, McKelvie RS, Reichert S et al. Monitoring the response to pharmacologic therapy in patients with stable chronic heart failure: Is BNP or NT-proBNP a useful assessment tool? *Clin Biochem* 2008; 41 (4-5): 266-276. Epub 2007.

**Baruch** L, Anand I, Cohen IS et al. Augmented Short- and Long-Term Hemodynamic and Hormonal Effects of an Angiotensin Receptor Blocker Added to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy in Patients With Heart Failure. *Circulation* 1999; 99: 2658-2664.

**Biollaz** J, Brunner HR, Gavras I et al. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II--renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 (6): 966-972.

**Bruch** C, Reinecke H, Stypmann J et al. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Kidney Disease and Outcome in Patients With Chronic Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1135-1141.

**Chung** O, Unger T. Neues Therapieprinzip: Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten. *Kliniker* 1999; 8/28: 248-252.

**Cleland** JGF, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631-1633.

**Cohn** JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.

**Dietz** R. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Mannheim, 2006.

**Erdmann** E, (2000) Ursachen der akuten und chronischen Herzinsuffizienz & Pathophysiologie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. In: Erdmann E (Hrsg.), Herzinsuffizienz Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Seite 3-70.

**Granger** CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.

**Haller** H, Ito S, Izzo JL et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 2011; 364: 907-917.

**Hamroff** G, Katz SD, Mancini D et al. Addition of Angiotensin II Receptor Blockade to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Improves Exercise Capacity in Patients With Severe Congestive Heart Failure. *Circulation* 1999; 99: 990-992.

**Herold** G und Mitarbeiter, (2007) Herzinsuffizienz (HI). In: Herold G (Hrsg.), Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln, Seite 179-193.

**Hess** OM. Herzinsuffizienz: Definition, Ursachen und Formen. *Schweiz Med Forum* 2003; 48: 1158-1163.

**Hoppe** UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 2005; 94: 488-509.

**Jong** P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 463-470.

**Juurlink** DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351 (6): 543-51.

**Karow** T, Lang-Roth R, (2007) Herzinsuffizienz. In: Karow T (Hrsg.), Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. Köln, Seite 276-298.

**Kohler** P, Barbosa Zaugg V, von Dahlen R. Interpretation: Kardiologie – Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos. Viollier 13.01.2010 (<http://www.viomecum.ch/index.cfm?14CC982420A1482BBFEA9EBF82CD88D2>).

**Komajda** M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Eur Heart J 2003; 24: 464-474.

**Komajda** M, Lapuerta P, Hermans N et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. Eur Heart J 2005; 26: 1653-1659.

**Latini** R, Masson S, Anand I et al. Effects of Valsartan on Circulating Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine in Symptomatic Chronic Heart Failure. The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation 2002; 106: 2454-2458.

**Lechat** P, Packer M, Chalon S et al. Clinical Effects of  $\beta$ -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials. Circulation 1998; 98: 1184-1191.

**Levy D**, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-1402.

**Linz W**. Interferenz mit dem Renin-Angiotensin System. ACE-Hemmer versus Angiotensin II Rezeptorantagonisten. *Klin. Pharmakol. akt.* 1997; 8 (1): 9-12.

**Maisel AS**, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.

**Martinez FA**. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24 (4): 345-50.

**McKee PA**, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1971; 26: 1441-1446.

**McKelvie RS**, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.

**McMurray JJV**, Andersson FL, Stewart S et al. Resource utilization and costs in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2006; 27: 1447-1458.

**McMurray JJV**, Östergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771.

**Mistry NB**, Westheim AS, Kjeldsen SE. The angiotensin receptor antagonist valsartan: a review of the literature with a focus on clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (5): 575-581.

**Mitrovic** V, Appel KF, Proskynitopoulos N, Dereli S, Hamm CW. Effects of candesartan cilexetil “add-on“ treatment in congestive heart failure outpatients in daily practice. Clin Res Cardiol. 2009 Jun; 98(6): 379-89. Epub 2009 Mar 18.

**Müller** C, Brunner La-Rocca HP, Buser P. Diagnostischer Einsatz der natriuretischen Peptide. Kardiovaskuläre Medizin 2004; 7: 459-464.

**Müller-Tasch** T, Peters-Klimm F, Schellberg D et al. Depression Is a Major Determinant of Quality of Life in Patients With Chronic Systolic Heart Failure in General Practice. J Card Fail. 2007; 13: 818-824.

**Packer** M, Bristow MR, Cohn JN et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-1355.

**Pfeffer** MA, Mc Murray JJV, Velazquez EJ et al. Valsartan, Captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349 (20): 1893-906. Erratum in N Engl J Med 2004; 350 (2): 203.

**Philipp** S, Willenbrock R. ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten: Wann eignet sich welche Substanz? Klinikarzt 2003; 32 (3): 95-101.

**Phillips** CO, Kashani A, Ko DK et al. Adverse Effects of Combination Angiotensin II Receptor Blockers Plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Left Ventricular Dysfunction. Arch Intern Med 2007; 167 (18): 1930-1936.

**Pitt** B, Chang P, Timmermanns PB. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: rationale and design of the evaluation of losartan in the elderly (ELITE) trial. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9: 693-700.

**Pitt** B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-1587.

**Pitt B**, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.

**Pitt B**, Zannad F, Remme WJ et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709-717.

**Riegger GAJ**, Bouzo H, Petr P et al (STRECH Investigators). Improvement in Exercise Tolerance and Symptoms of Congestive Heart Failure During Treatment With Candesartan Cilexetil. *Circulation* 1999; 100: 2224-2230.

**Roger V**, Weston S, Redfield M et al. Trends in heart failure: incidence and survival in a community-based population. *Jama* 2004; 292: 344-350.

**Roig E**, Perez-Villa F, Morales M et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 53-57.

**Ruilope LM**, Redón J, Schmieder R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from The ONTARGET Trial Programme. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3 (1): 1-9.

**Schou M**, Gustafsson F, Corell P et al. The relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk for hospitalization and mortality is curvilinear in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 123-129.

**Schwinger RHG**, Müller-Ehmsen J. AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Arzneimitteltherapie* 2005; 23: 322-328.

**Scow DT**, Smith EG, Shaughnessy AF. Combination Therapy with ACE Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Heart Failure. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1795-1798.

**Steward S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV.** Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21<sup>st</sup> century? *Heart* 2003; 89: 49-53.

**Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26 (11): 1115-1140.

**The CONSENSUS Trial Study Group.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.

**The ONTARGET Investigators.** Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547-1559.

**The SOLVD Investigators.** Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

**Urata H, Arakawa K.** Angiotensin II-Forming Systems in Cardiovascular Diseases. *Heart Failure Reviews* 1998; 3: 119-124.

**Urata H, Nishimura H, Ganten D.** Mechanism of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl N: 79-85.

**Wehr A.** Schutz vor Endorganschäden durch AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker. Beilage in *Zeitschrift für Kardiologie* 1999; 88 (5): 1-4.

**Werner C, Pöss J, Böhm M.** Optimal antagonism of the Renin-Angiotensin-aldosterone system: do we need dual or triple therapy? *Drugs* 2010; 70 (10): 1215-30.

**White M, Lepage S, Lavoie J et al.** Effects of Combined Candesartan and ACE Inhibitors on BNP, Markers of Inflammation and Oxidative Stress, and Glucose Regulation in Patients With Symptomatic Heart Failure. *J Card Fail* 2007; 13: 86-94.

**White** WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57 (3): 413-20.

**Willenheimer** R, Dahlöf B, Rydberg E, Erhardt L. AT<sub>1</sub>-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J* 1999; 20: 997-1008.

**Wrenger** E, Müller R, Moesenthin M et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *Brit Med J* 2003; 327 (7407): 147-149.

**Young** JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and Morbidity Reduction With Candesartan in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. Results of the CHARM Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials. *Circulation* 2004; 110: 2618-2626.

Eidesstattliche Erklärung:

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Fertigstellung der Dissertation behilflich waren.

Insbesondere danke ich:

- Herrn Prof. Dr. Mitrovic für die überaus gute Betreuung und Unterstützung bei der Verfassung dieser Dissertation.
  
- Allen Mitarbeitern der Herzinsuffizienzambulanz, v.a. Frau Peil für ihre immer freundliche Hilfestellung.