

Jahrgang 13

Nr. 20

28. Oktober 1991

ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz (E. Maurer)..... 77

Bei Herzinsuffizienz können ACE-Hemmer mehr als Symptome lindern. Zusammen mit anderen Medikamenten helfen sie, Spitalaufenthalte zu vermeiden und die Mortalität zu senken. Statt mit Digoxin werden Diuretika in bestimmten Fällen besser mit ACE-Hemmern kombiniert. Ob aber schon vor dem Manifestwerden einer Herzinsuffizienz ACE-Hemmer nutzbringend eingesetzt werden können, ist ungewiss.

Übersicht

ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

E. Maurer

Manuskript durchgesehen von W. Angehrn, P. Eichhorn,
G. Garzoli, J. Gschwend und P. Lewis

«Herzinsuffizienz» wird oft definiert als die Unfähigkeit des Herzens, die Blutversorgung der peripheren Gewebe und Organe in Ruhe und unter Belastung sicherzustellen. Eine ventrikuläre Dysfunktion kann jedoch bestehen, bevor klinisch fassbare Symptome auftreten. Die kardiologische Wissenschaft ist sich deshalb über die beste Definition des Begriffes «Herzinsuffizienz» nicht einig.¹

In der Praxis ist eine manifeste Herzinsuffizienz an charakteristischen Symptomen zu erkennen: Dyspnoe, Orthopnoe und Lungenödem sind Zeichen einer ungenügenden Leistung des linken Ventrikels, während eine Stauung im grossen Kreislauf (Lebervergrösserung, Ödeme) das Versagen des rechten Ventrikels signalisiert. Die Leistungsfähigkeit von Herzkranken wird heute häufig gemäss den Richtlinien der New York Heart Association (NYHA) beurteilt. Die von der NYHA definierten Funktionsklassen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Hauptursachen der Herzinsuffizienz sind die koronare und die hypertensive Herzkrankheit, daneben aber auch Kardiomyopathien, valvuläre Herzerkrankungen und toxische Herzmuskelschädigungen.

Damit bei unzureichender Förderleistung des Herzens die Durchblutung der lebenswichtigen Organe (Herz, Gehirn, Niere) aufrechterhalten werden kann, setzen kardiale und periphere *Kompensationsmechanismen* ein. *Am Herzen*

selbst kommt es zu einer Frequenzsteigerung sowie zu einer Dilatation und/oder Hypertrophie der Ventrikel. Gemäss der Frank-Starlingschen Beziehung führt eine stärkere enddiastolische Füllung zu einer vermehrten Pumpleistung des linken Ventrikels. *Peripher* erfolgt eine arterielle Vasokonstriktion, um den arteriellen Druck trotz abfallendem Herzminutenvolumen in adäquater Höhe zu halten. Vermittelt wird diese Reaktion durch eine Stimulation des sympathisch-adrenergen Systems und eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Die arterioläre Vasokonstriktion führt zu einer Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes. Dies hat eine Steigerung der Nachlast zur Folge, welche ihrerseits das Herz vermehrt belastet. Durch diesen Circulus vitiosus wird also eine weitere Zunahme der ventrikulären Dysfunktion begünstigt.²

Therapieziele

Die Ziele einer Therapie der Herzinsuffizienz sind damit offensichtlich: Zunächst soll eine rasche Linderung der

Tabelle 1: Kardiale Leistungsfähigkeit: Funktionsklassen nach den Richtlinien der New York Heart Association (NYHA)

NYHA I	Körperliche Belastbarkeit nicht eingeschränkt
NYHA II	Leichte Einschränkung der Belastbarkeit (Beschwerden bei schwererer Arbeit)
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (Beschwerden bei leichter Arbeit)
NYHA IV	Massive Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (Beschwerden schon bei sehr geringen Belastungen und/oder in Ruhe)

Symptome erreicht werden. Wichtiger ist es aber, den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu verzögern und die Mortalität zu senken. Selbstverständlich sollen diese Therapieziele mit möglichst gut verträglichen Mitteln erreicht werden.

Digitalis und Diuretika, seit Jahrzehnten die wichtigsten Mittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz, erfüllen die genannten Anforderungen nur teilweise. Diuretika stimulieren das Renin-Angiotensin-System und tragen so möglicherweise zu dem durch arteriöle Konstriktion verursachten *Circulus vitiosus* bei. In neuerer Zeit erscheinen Hemmstoffe des «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE-Hemmer) mehr und mehr als attraktive Alternative oder als sinnvolle Ergänzung. Diese Medikamente unterdrücken teilweise die Folgen der Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems. Ob sie aber tatsächlich mehr als die bisher verwendeten Mittel zu leisten vermögen, ist zurzeit Gegenstand intensiver klinischer Forschung.

Klinische Studien

Wirkung auf die Symptome / Vergleich mit Placebo

In den frühesten Studien wurden ACE-Hemmer bei Personen eingesetzt, deren Herzinsuffizienz ungenügend auf Digoxin und Diuretika angesprochen hatte.

So erhielten in einer Doppelblindstudie 92 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) ausser Digoxin und Diuretika zusätzlich *Captopril* (Lopirin® u.a., 3mal 25 mg/Tag) oder Placebo. In der Placebogruppe mussten 8 von 42 Patienten die Behandlung wegen Misserfolg vorzeitig abbrechen und 4 weitere starben. In der Captoprilgruppe (50 Patienten) wurde die Therapie nur in zwei Fällen abgebrochen. Unter Captopril kam es während der 12 Wochen dauernden Studie zu einer stetigen Verbesserung der Herzfunktion. Die klinischen Symptome nahmen ab und die Leistungsfähigkeit bei Belastung besserte sich. Unter Placebo war die Verbesserung – soweit überhaupt feststellbar – signifikant geringer.³

Ähnliche Resultate ergab ein Vergleich von *Enalapril* (Reniten®, 2mal 5 mg täglich) mit Placebo bei 36 Patienten. Diese waren unter einer Digoxin-Diuretika-Therapie klinisch stabil und gehörten der NYHA-Klasse II oder III an. Die Wirkung einer dreimonatigen Therapie mit Enalapril zeigte sich in einer signifikanten Steigerung der Belastungsdauer sowie einer Verbesserung der Herzfunktion, die sich sowohl klinisch als auch anhand von hämodynamischen Messgrößen erfassen liess. Zudem konnte die Dosis der Diuretika in der Enalaprilgruppe signifikant häufiger reduziert werden.⁴

In einer länger dauernden Studie wurde untersucht, ob ACE-Hemmer bei Patienten, deren Zustand unter Digoxin allein stabil bleibt, einen zusätzlichen Nutzen bringen. 94 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz erhielten *Captopril* (3mal 25 mg täglich) oder Placebo. Eine vorläufige Auswertung nach einem Jahr Studiendauer ergab jedoch *keine* signifikanten Unterschiede in den Behandlungsergebnissen. Untersucht wur-

de die Notwendigkeit einer zusätzlichen Diuretika-Gabe und der Einfluss auf die NYHA-Klassierung, die Belastungsfähigkeit und die Herzgrösse.⁵

Vergleich von ACE-Hemmer und Digoxin

In einer doppelblinden Multizenterstudie wurde die Wirkung von Digoxin und Captopril auf eine leichte bis mittelschwere Herzinsuffizienz geprüft. 300 Patienten wurden zuerst mit einem Diuretikum stabilisiert und erhielten dann entweder *Captopril* (3mal 25 mg bis 3mal 50 mg täglich), Digoxin (0,125 bis 0,375 mg täglich) oder Placebo. Die beiden aktiven Therapien unterschieden sich nach 6 Monaten insofern voneinander, als Digoxin die linksventrikuläre Auswurfraction signifikant stärker steigerte als Captopril. Dafür vermochte nur Captopril die Leistungsfähigkeit signifikant zu erhöhen. Captopril führte im Gegensatz zu Digoxin auch zu einer Abnahme der Extrasystolen; beide aktiven Therapien reduzierten den Bedarf an Diuretika und die Zahl von Spitalaufenthalten signifikant mehr als Placebo.⁶

In einer anderen Studie wurde ebenfalls die Wirksamkeit einer Kombination von *Captopril* + *Diuretikum* mit derjenigen von *Digitalis* + *Diuretikum* verglichen. Während 12 Monaten erhielten 116 Patienten (NYHA-Klasse II oder III) neben Hydrochlorothiazid entweder 50 mg Captopril oder 0,2 mg Digoxin täglich. Nach einem Jahr zeichnete sich die Captoprilgruppe durch eine signifikante Besserung der Ventrikeldurchmesser, der Belastungstoleranz und des Schweregrades der Herzinsuffizienz aus; die Unterschiede waren sowohl gegenüber den Ausgangswerten als auch gegenüber der Digoxin-Gruppe signifikant.⁷

Wirkung auf die Mortalität

Die Prognose von Personen, die an einer schweren chronischen Herzinsuffizienz leiden, ist auch heute noch recht ungünstig. Neuere Studienresultate geben jedoch Anlass zur Hoffnung, dass ACE-Hemmer nicht nur die Symptome lindern, sondern auch die Mortalität von Herzkranken senken können.

Aufsehererregend waren die Resultate der CONSENSUS-Studie (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study). Diese umfasste 253 Patienten, welche trotz Digitalis, Diuretika und Vasodilatoren (meistens Isosorbiddinitrat = Sorbidilat® u.a.) eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) aufwiesen. Bei gleichbleibender, möglichst optimaler Basistherapie erhielten die Patienten *Enalapril* (im Mittel 18 mg täglich) oder Placebo. Innerhalb der ersten sechs Studienmonate starben 26% der Patienten unter Enalapril, jedoch 44% der Patienten aus der Placebogruppe. Auch nach einem Jahr fand sich noch ein signifikanter Vorteil für Patienten der Enalapril-Gruppe. In beiden Gruppen traten etwa gleich viele plötzliche Herztodesfälle auf; die Zahl der an progressiver Herzinsuffizienz gestorbenen Personen war in der Enalaprilgruppe dagegen signifikant kleiner.⁸

Diese Resultate konnten in einer sehr grossen Studie (Studies of Left Ventricular Dysfunction, SOLVD) bestä-

tigt werden. 2569 Personen mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III, Auswurfraction nicht grösser als 35%) erhielten nebst konventioneller Therapie *Enalapril* oder Placebo. Nach einer Studiendauer von 48 Monaten waren 35% der Patienten unter *Enalapril*, jedoch 40% der Patienten unter Placebo gestorben. Diese Risikosenkung um 16% ist hochsignifikant. Auch hier vermochte *Enalapril* vor allem Todesfälle infolge Progression der Herzinsuffizienz zu beeinflussen. Patienten unter *Enalapril* wurden signifikant weniger häufig hospitalisiert als solche unter Placebo.⁹

Enalapril ist offenbar auch einer kombinierten Behandlung mit zwei hochwirksamen Vasodilatoren überlegen: In einer ersten Vergleichsstudie (Vasodilator-Heart Failure Trial, V-HeFT I) hatte gezeigt werden können, dass die Kombination von Hydralazin (Slow-Apresolin®, 300 mg/Tag) und Isosorbiddinitrat (160 mg/Tag) die Mortalität im Vergleich mit Placebo deutlich senkt.¹⁰

In der zweiten V-HeFT-Studie wurde die gleiche Vasodilatoren-Kombination bei 804 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) mit *Enalapril* verglichen. Die Basistherapie mit Digitalis und Diuretika wurde unverändert weitergeführt. Nach zwei Jahren Studienzeit waren 25% der Patienten unter Vasodilatoren, aber nur 18% der Patienten unter *Enalapril* gestorben. Interessanterweise war die geringere Mortalität in der *Enalapril*-Gruppe in dieser Studie einer Reduktion der plötzlichen Herztodesfälle zuzuschreiben.¹¹

ACE-Hemmer nach Herzinfarkt

In Anbetracht der ermutigenden Resultate der geschilderten Studien stellt sich die Frage, ob sich durch eine frühzeitige Therapie die Progression einer *ventrikulären Dysfunktion ohne manifeste Herzinsuffizienz* und damit letztlich die Mortalität von Patienten z.B. nach Herzinfarkt verbessern lassen.

Gemäss einer Doppelblindstudie bei 59 Patienten mit einem ersten Vorderwandinfarkt nimmt innerhalb eines Jahres nach dem Infarkt das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels signifikant zu; diese Zunahme lässt sich aber durch die Verabreichung von *Captopril* vermindern. Patienten unter *Captopril* weisen auch eine bessere Belastungstoleranz auf.¹²

In einer ganz ähnlichen Untersuchung wurde *Captopril* mit Furosemid (Lasix® u.a.) bzw. Placebo verglichen: 60 Patienten, die eine Woche zuvor einen Herzinfarkt erlitten hatten und deren linksventrikuläre Auswurfraction nicht über 45% lag (Norm: 60 bis 75%), wurden während einem Jahr behandelt. In der *Captopril*-Gruppe konnte man eine signifikante Zunahme der Auswurfraction und eine Abnahme des linksventrikulären Volumens feststellen. Sowohl in der Diuretika- als auch in der Placebogruppe wurde dagegen eine Verschlechterung dieser Messgrössen beobachtet.¹³

Eine sehr grosse Studie (CONSENSUS-2), in der 6090 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem Myokardinfarkt eine Behandlung mit *Enalapril* oder Placebo begannen,

hat dagegen nach vorläufigen Ergebnissen in den ersten sechs Monaten *keine* Senkung der Mortalität durch den ACE-Hemmer ergeben.¹⁴

Eine ähnliche grosse Studie mit *Captopril* soll nächstens abgeschlossen werden.

Vergleich verschiedener ACE-Hemmer

Bis heute sind erst wenige Studien veröffentlicht worden, in denen verschiedene ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz gegeneinander getestet wurden.

In einer offenen Studie ergaben sowohl das «kurzwirkende» *Captopril* (150 mg/Tag) als auch das «langwirkende» *Enalapril* (40 mg/Tag) bei insgesamt 42 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz signifikante hämodynamische und klinische Verbesserungen. *Enalapril* verursachte jedoch mehr unerwünschte Wirkungen (Anstieg von Plasmakreatinin und -kalium; hypotone Reaktionen); dieser Nachteil mag mindestens teilweise durch die fixe hohe Dosis erklärbar sein.¹⁵

Ein Vergleich zwischen *Captopril* (35 bis 150 mg/Tag) und dem «langwirkenden» *Lisinopril* (Prinil®, Zestril®, 5 bis 20 mg/Tag) ergab bei 129 Patienten mit Herzinsuffizienz eine signifikante Verbesserung der Belastungstoleranz; *Lisinopril* war dabei das wirksamere Medikament. Die Plasmaspiegel von Harnstoff und von Kalium stiegen andererseits unter *Lisinopril* deutlicher an als unter *Captopril*.¹⁶

Unerwünschte Wirkungen

Obwohl sich die ACE-Hemmer durch eine gute Verträglichkeit auszeichnen, können doch im Einzelfall klinisch bedeutsame Nebenwirkungen auftreten. Dies sind insbesondere ein Blutdruckabfall und eine Einschränkung der Nierenfunktion.

Zu Beginn der CONSENSUS-Studie mussten 4 der ersten 34 Patienten (etwa 12%) die Therapie wegen *Hypotonie* abbrechen. Nachdem die Anfangsdosis bei Risikopatienten auf 2,5 mg *Enalapril* pro Tag gesenkt worden war, konnte die Abbruchrate auf etwa 3% reduziert werden. Als *Risikopatienten* wurden solche bezeichnet, welche Natriumspiegel von 130 mmol/l oder weniger bzw. ein Plasmakreatinin im Bereich von 150 bis 300 µmol/l aufwiesen sowie diejenigen, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika erhielten oder bei denen innerhalb der vorausgehenden Woche die Diuretikadosis erhöht worden war.⁸

Durch eine niedrigere Anfangsdosis von *Enalapril* kann somit das Risiko einer symptomatischen Hypotonie auf ein erträgliches, mit anderen Vasodilatoren vergleichbares Mass gesenkt werden.

Obwohl die *Abnahme der Nierenfunktion* unter ACE-Hemmern reversibel ist, kann sie vereinzelt eine schwerwiegende Nebenwirkung darstellen. In einer offenen Studie mit 104 Patienten, die an schwerer Herzinsuffizienz litten und *Enalapril* oder *Captopril* erhielten, entwickelten 34 eine funktionelle *Niereninsuffizienz*. Von den übrigen 70 Patienten zeigten 61 keine Veränderung und 9 eine Verbesserung der Nierenfunktion.¹⁷ Besonders *gefährdet* für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz sind offenbar Patienten mit stark aktiviertem Reninsystem

(besser an einer Hyponatriämie als an der Diuretikadosis erkennbar), reduziertem renalen Perfusionsdruck und Diabetes mellitus. Auch durch die gleichzeitige Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers mit einem ACE-Hemmer kann eine Niereninsuffizienz induziert werden.¹⁸ Werden gleichzeitig kaliumsparende Diuretika verabreicht, so tritt oft eine Hyperkaliämie auf. Unter den übrigen Nebenwirkungen der ACE-Hemmer muss ein hartnäckiger trockener Husten (wahrscheinlich bei 2 bis 4% der Behandelten) erwähnt werden. Geschmacksstörungen und Exantheme und Einzelfälle von Neutropenien sind beobachtet worden.

Praktische Empfehlungen

Bevor eine Therapie mit einem ACE-Hemmer begonnen wird, sollte allenfalls eine diuretikabedingte Hypovolämie korrigiert werden. Durch die Wahl einer kurzwirkenden Substanz und einer niedrigen Initialdosis (z.B. Captopril 6,25 mg) kann das Risiko einer symptomatischen Hypotonie niedrig gehalten werden. Bei Risikopatienten wird eine mehrstündige Überwachung mit wiederholter Blutdruckmessung oder die abendliche Einnahme der ersten Dosis empfohlen. Ist die Verträglichkeit gut, kann später auf eine Substanz mit längerer Wirkungsdauer umgestellt werden. Die Dosis soll durch eine langsame Steigerung bis zur gewünschten Wirkung ausstitriert werden.

Therapiekosten

ACE-Hemmer sind wesentlich teurer als Digoxin oder Diuretika. In höheren Dosen kostet z.B. eine Behandlung mit Captopril (75 mg/Tag) oder Enalapril (20 mg/Tag) rund 70 Franken monatlich. Zwischen den verschiedenen ACE-Hemmern bestehen keine grossen Preisunterschiede. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass in der Behandlung der Herzinsuffizienz die Spitalaufenthalte die meisten Kosten verursachen.¹⁹ Wenn sich daher bestätigt, dass die ACE-Hemmer die Anzahl der Spitalaufenthalte reduzieren, so ergibt sich eine grosse Einsparung.

Schlussfolgerungen

Die bisher vorliegenden Studienresultate lassen den Schluss zu, dass ACE-Hemmer in der Behandlung der Herzinsuffizienz einen wesentlichen Beitrag leisten können.

Eine Ergänzung der «konservativen» Herzinsuffizienzbehandlung (Digoxin, Diuretika, allenfalls Nitrate) mit einem ACE-Hemmer bringt eine zusätzliche, subjektiv und objektiv fassbare Verbesserung des kardialen Zustandes. In grossen Studien konnten für Enalapril auch langfristige Vorteile (weniger Spitalaufenthalte, geringere Mortalität) nachgewiesen werden.

Patienten, die eine Herzinsuffizienz mit Sinusrhythmus aufweisen, profitieren offenbar mehr von einer Captopril-Diuretika-Kombination als von einer Digoxin-Diuretika-Kombination.

Ob ACE-Hemmer schon vor dem Manifestwerden einer Herzinsuffizienz nutzbringend eingesetzt werden können, ist unsicher. Eine erste grosse Studie, in der eine Enalaprilbe-

handlung kurz nach einem Herzinfarkt begonnen wurde, hat jedenfalls keinen Nutzen zeigen können. Sofern nicht andere Gründe für einen ACE-Hemmer sprechen, ist also der routinemässige Einsatz eines solchen Medikamentes nach einem Herzinfarkt nicht gerechtfertigt.

ACE-Hemmer sind bisher kaum in grösseren Studien untereinander verglichen worden. Captopril und Enalapril sind zurzeit die mit Abstand am besten dokumentierten Substanzen; ob relevante Wirkungsunterschiede zwischen diesen beiden Medikamenten bestehen, ist nicht bekannt. Grundsätzlich kann vermutet werden, alle ACE-Hemmer wirken gleich. Ob langwirkende Substanzen mehr unerwünschte Wirkungen hervorrufen, ist ungenügend untersucht. Wesentlich ist es, die initiale Dosis niedrig zu wählen.

Literatur

- 1 Denolin H. Eur Heart J 1983; 4: 445-8
- 2 Drexler H, Just H. Wien Med Wochenschr 1990; 140: 40-5
- 3 Captopril Multicenter Research Group. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 55-63
- 4 Sharpe DN. Circulation 1984; 70: 271-8
- 5 Magnani B. Am J Med 1988; 84 (Suppl 3A): 88-91
- 6 Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. JAMA 1988; 259: 539-44
- 7 Heck I et al. Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 695-9
- 8 Consensus Trial Study Group. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35
- 9 SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991; 325: 293-302
- 10 Cohn JN et al. N Engl J Med 1986; 314: 1547-52
- 11 Cohn JN et al. N Engl J Med 1991; 325: 303-10
- 12 Pfeffer MA et al. N Engl J Med 1988; 319: 80-6
- 13 Sharpe N et al. Lancet 1988; 1: 255-9
- 14 Scrip 1991; No 1646: 21
- 15 Packer M. N Engl J Med 1986; 315: 847-53
- 16 Powers ER. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9 (Suppl 3): S82-8
- 17 Packer M. Ann Int Med 1987; 106: 346-54
- 18 Osterziel KJ. Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 1082-5
- 19 Rohrbacher R et al. Herz/Kreisla 1990; 22: 426-30

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. W. Angehrn, Medizinische Klinik B, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen
Dr. P. Eichhorn, Urdorferstr. 69, CH-8952 Schlieren
Dr. G. Garzoli, Spital Wädenswil, CH-8820 Wädenswil
Dr. J. Gschwend, Klinik im Park, CH-8002 Zürich
Dr. P. Lewis, Klinik im Park, CH-8002 Zürich

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil I, Telefon (073) 22 18 18
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.