

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Reduktion and Prävention kardiovaskulärer
Erkrankungen: Rationale and Evidenz durch
HOPE-Studie

Lang G

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2000; 7 (Supplementum C)
32-35*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

REDUKTION UND PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN: RATIONALE UND EVIDENZ DURCH DIE HOPE-STUDIE

RISIKOFAKTOREN

Satellitensymposium organisiert von Aventis

GEFÄSS-SCHUTZ: GEGEN- WÄRTIGE MÖGLICHKEITEN UND ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

Th. Lüscher (Zürich, Schweiz)

Das Renin-Angiotensin-System spielt in der Arterioskleroseentstehung eine wichtige Rolle, wobei insbesondere Angiotensin II, das durch das in Endothel- und Gefäßmuskelzellen exprimierte ACE gebildet wird, eine zentrale Bedeutung zukommt, wie Prof. Th. Lüscher, Universität Zürich, erläuterte.

Neben seiner direkten konstriktorischen Wirkung auf die Gefäßmuskulatur stimuliert AT-II eine Reihe von Faktoren, wie z. B. Superoxid, welche die Endothelfunktion und -proliferation ungünstig beeinflussen. Entsprechend konnte experimentell nach AT-II-Infusionen in Aorta und Mesenterien eine gestörte acetylcholininduzierte Vaso-relaxation provoziert werden, die durch Losartan verhindert werden konnte. Superoxid ist auch ein wichtiger Stimulus für den Transkriptionsfaktor NFκ-B, der Signale von der Zellmembran zum Zellkern überträgt, um die Expression wichtiger Moleküle der Zellproliferation und -adhäsion zu bewirken. So steigen unter Angiotensin II die Konzentrationen von VCAM-1 und MCP-1.

AT II greift ferner auch in die entzündlichen Mechanismen der Arterioskleroseentstehung ein, indem es u. a. die Spiegel von IL-6 erhöht, was an Saphenazellen direkt nachgewiesen werden

konnte. IL-6 ist bei Patienten mit instabiler, nicht aber mit stabiler Angina pectoris erhöht. Weiters führt AT-II zu einer vermehrten Ausschüttung von Endothelin-1, einem starken Wachstumsfaktor, der die Wirkung von PDGF potenziert, ein Effekt, der durch AT-II-Blocker verhindert werden kann.

ACE-Hemmer und möglicherweise auch Endothelin-1-Antagonisten und Endopeptidase-Hemmer antagonisieren diese Mechanismen teilweise und führen zu einer Verbesserung der Endothelfunktion und Arteriosklerosestabilisierung.

ACE-HEMMER ALS NEUE FRONT IN DER KARDIO- VASKULÄREN PRÄVENTION: ERGEBNISSE DER HOPE- STUDIE

S. Yusuf (Hamilton, Kanada)

Die Hauptergebnisse der HOPE-Studie (The Heart Outcome Prevention Study) wurden von S. Yusuf, McMaster University Hamilton, präsentiert.

In HOPE wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von Ramipril zur aktuellen Therapie von Hochrisikopatienten das kardiovaskuläre Risiko senkt.

9297 Patienten, 55 Jahre oder älter, mit manifester Gefäßerkrankung oder Diabetiker mit zumindest einem kardiovaskulären Risikofaktor erhielten in 2x2-faktoriellem Design entweder

10 mg Ramipril oder Placebo bzw. Vitamin E 400 mg/d für im Mittel 4,5 Jahre. Ausschlusskriterien waren eine manifeste Herzinsuffizienz, EF < 40 %, ACE-Hemmer- oder Vitamin E-Einnahme, unkontrollierte Hypertonie, manifeste Nephropathie sowie ein rezenter Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Primäres Outcome war der kombinierte Endpunkt Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Hospitalisationen, Verschlechterung einer Angina pectoris, die Notwendigkeit von Revaskularisationen und diabetische Komplikationen.

Hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts konnte mit 651 in der Ramipril- gegenüber 826 Ereignissen in der Placebogruppe das relative Risiko um 22 % gesenkt werden. Auch hinsichtlich jeder seiner Einzelkomponenten zeigte sich ein deutlicher Benefit von Ramipril. So betrug die Risikoreduktion 24 % für kardiovaskuläre Todesfälle, 21 % für Myokardinfarkte und 32 % für Schlaganfälle, während sich auf nichtkardiovaskuläre Todesfälle kein Effekt zeigte.

Die Divergenz in den Überlebenskurven beginnt frühzeitig, nach einem Jahr liegt die Risikoreduktion bei 16 %, nach 2 Jahren bei 22 % und nach 4 Jahren bei 29 %, das heißt, die Benefits nehmen mit der Zeit zu.

Auch in den einzelnen Subgruppen betreffend Alter (unter bzw. über 65jährige), Hypertoniker/Nichthypertoniker, Vorliegen/Abwesenheit einer KHK oder

PAVK und Geschlecht zeigt sich ein deutlicher Benefit von Ramipril gegenüber Placebo. Bemerkenswert sind der hohe Frauenanteil dieser Studie und die Unabhängigkeit des Vorteils von Ramipril von der Blutdrucksenkung sowie sein Effekt auch in der Primärprävention. Weiters konnten koronare Revaskularisationen von 18,5 % auf 16 % (RR = 15 %) hochsignifikant reduziert werden, Trends zeigten sich auch für nichtkoronare Revaskularisationen (Karotis, periphere Angioplastien) und Amputationen, worin sich ein generalisierter vaskulärer Effekt von Ramipril zeigt. Die Rate neu aufgetretener Herzinsuffizienzen wurde um 23 % reduziert, das heißt, ACE-Hemmer sind unabhängig von der Linksventrikelfunktion von Vorteil.

Ein Benefit bestand auch zusätzlich und unabhängig von der Einnahme von ASS, Betablockern und Statinen. Die Risikoreduktion bei Patienten, die alle 4 Medikamente erhielten, lag bei 23 %. Die Vorteile von Ramipril bei Hochrisikopatienten sind somit in weiten Bereichen und zusätzlich zu anderen Therapien konsistent. Als einzige Nebenwirkung trat in 5 % der Patienten Husten auf. Vitamin E erwies sich als nicht wirksam.

DIABETES UND DIE HOPE-STUDIE

H. C. Gerstein (Hamilton, Kanada)

Dr. H. C. Gerstein, Hamilton, präsentierte die HOPE-Ergebnisse beschränkt auf Patienten mit Diabetes. Etwa 70 % der Diabetiker

sterben aus kardiovaskulärer Ursache, und die Wahrscheinlichkeit ist 2- bis 3fach höher als bei Nichtdiabetikern. Basierend auf bisherigem Wissen, war es vom Beginn der HOPE-Studie an geplant, den Vorteilen von ACE-Hemmern bei Diabetikern nachzugehen und entsprechend wurden ausreichend viele (n = 3577) rekrutiert.

Ausgangsscharakteristika des Diabetes-Kollektivs von HOPE waren ein Durchschnittsalter von 65 Jahren, 38 % waren Frauen, 56 % Hypertoniker und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 11 Jahre. 24 % waren insulinpflichtig, 15 % hatten eine orale und 5 % eine Kombinationstherapie. Etwa ein Drittel der Patienten wurde inkludiert, weil sie lediglich wenigstens einen Risikofaktor hatten.

Bei Diabetikern reduzierte Ramipril das Risiko hinsichtlich des primären Outcomes um 25 %. Die Überlebenskurven verlaufen ähnlich denen der gesamten Studienpopulation. Der positive Effekt von Ramipril bezog sich auch hier nicht nur auf den kombinierten Endpunkt, sondern auch auf jede seiner Einzelkomponenten. So betrug die relative Risikoreduktion für den kardiovaskulären Tod 37 %, für Herzinfarkte 22 %, für Schlaganfälle 33 % und für die Gesamtmortalität 24 %, ein Effekt, der sich durch Blutdrucksenkung allein nicht erklären läßt.

In Micro-HOPE (Microvascular and Renal Outcome), einer Substudie von HOPE, wurde die Entwicklung mikrovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der Nephropathie, unter Ramipril untersucht.

Patienten, die bei Randomisierung bereits eine Nephropathie hatten, wurden exkludiert. Die Messung des Urinalbumins erfolgte zu Studienbeginn, nach 1 Jahr und zu Studienende (4,5 Jahre). Als Mikroalbuminurie wurde eine Albumin/Kreatinin-Ratio > 2 mg/mmol und als manifeste Nephropathie eine Albumin/Kreatinin-Ratio > 36 mg/mmol definiert, wobei als Goldstandard der 24-h-Harn mit einer Gesamtproteinausscheidung von > 500 mg/24 h oder einem Urinalbumin > 300 mg/24 h galt.

Ramipril reduzierte die Neuentwicklung einer Mikroalbuminurie um 9 % und die einer diabetischen Nephropathie hochsignifikant um 22 %. Definierte man Nephropathie strikter unter Einbeziehung des zusätzlichen Kriteriums einer Lasertherapie, war der Effekt noch prominenter. Weiters senkte Ramipril das Risiko eines kombinierten mikrovaskulären Endpunkts von Nephropathie, Dialyse und Lasertherapie im Vergleich zu Placebo um 15 %.

Bedeutsam und übereinstimmend mit den Ergebnissen des Captopril Primary Prevention Trials ist auch – und das war keine Ausgangshypothese –, daß ACE-Hemmer der Neuentwicklung von Diabetes vorbeugen können. Im Verlauf der Studie entwickelten unter Placebo 5,4 % und unter Ramipril 3,6 % der Patienten einen neu aufgetretenen Diabetes, was einer hochsignifikanten relativen Risikoreduktion von 34 % entspricht.

MODIFIKATION DES NATÜRLICHEN VERLAUFS DER ARTERIO-SKLEROSE: SECURE-STUDIE

E. Lonn (Hamilton, Kanada)

Die Ergebnisse der SECURE-Studie (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E), einer weiteren Substudie von HOPE, wurden von Prof. E. Lonn, Hamilton, präsentiert.

Hauptziel von SECURE war es, erstmals am Menschen zu zeigen, inwieweit eine Langzeittherapie mit Ramipril oder Vitamin E den morphologischen Verlauf der Arteriosklerose zu beeinflussen vermag.

Hintergrund waren Tiermodellversuche, in denen durch ACE-Hemmer eine Abnahme des Arterioskleroseausmaßes erzielt wurde, weiters Studien an Herzinfarktpatienten wie SAVE und SOLVED mit der Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse durch ACE-Hemmer sowie Hinweise,

daß Vitamin E durch Senkung des oxidativen Stresses und Hemmung der Thrombozytenaggregation antiarteriosklerotisch wirksam sein könnte.

Insgesamt wurden 732 Patienten entsprechend den HOPE-Kriterien eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert in einem 3×2-faktoriellen Design entweder Ramipril 2,5 mg oder 10 mg und Placebo oder Vitamin E 400 IE/d. Gemessen wurde die Arterioskleroseprogression mittels Karotisultraschall bei Einschluß und nach 1,5–2 Jahren. Primäres Outcome war die jährliche Progressionsrate der durchschnittlichen Intima-Media-Maximaldicke (IMT) (Abb. 1), gemessen an 12 definierten Stellen der nahen und abgewandten Wand der A. carotis communis interna und der Bifurkation. Das mittlere Follow-up betrug 4,5 Jahre. Die Patientencharakteristika waren ähnlich denen der HOPE-Hauptstudie.

Die Abnahme der Progressionsrate unter Ramipril gegenüber Placebo war sowohl für den Gesamteffekt ($p = 0,028$) als auch für den Vergleich Ramipril-Place-

bo und Ramipril 10 mg signifikant ($p = 0,033$).

An ungefähr 500 Patienten wurde auch echokardiographisch die Linksventrikelfunktion erhoben und es zeigte sich eine signifikante, dosisabhängige Abnahme des linksventrikulären Masse-Index, des enddiastolischen und endsystolischen Volumens im Vergleich zu Placebo.

Wie in der Hauptstudie kam es nur zu einer geringen und dosisunabhängigen Blutdrucksenkung. Dennoch war hinsichtlich des primären Outcomes der Behandlungseffekt in der höheren Dosisgruppe prominenter, was auch hier den direkten Gefäßeffect von Ramipril belegt. Vitamin E hatte keinen Effekt auf morphologische Karotisveränderungen.

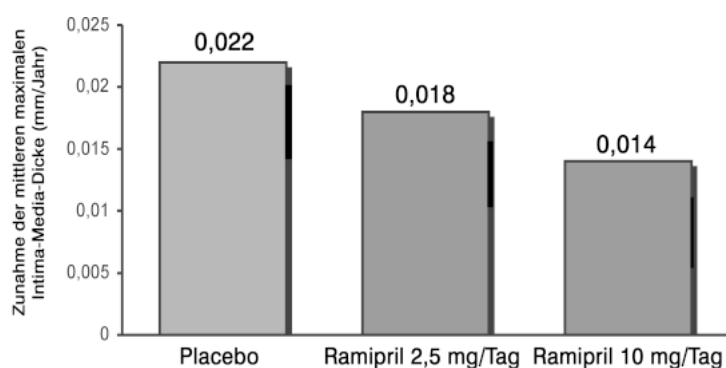
PHARMAKO-ÖKONOMISCHER EINFLUSS VON HOPE

J. Östergren (Stockholm, Schweden)

Mit zunehmenden Beschränkungen des Gesundheitssystems werden Kostenanalysen immer wichtiger. Eine Analyse der HOPE-Hauptstudie ergab, daß die Spitalskosten in der Ramipril-Gruppe niedriger waren als in der Placebo-Gruppe und daß der Einsatz von Ramipril im kanadischen und amerikanischen Gesundheitssystem wenigstens kostenneutral ist.

Zur Evaluation der Kosteneffektivität der HOPE-Konsequenzen in Schweden wurde dort eine weitere Substudie, die Swedish Health Economy Study, durchgeführt, die von Prof. J. Östergren

Abbildung 1: Zunahme der durchschnittlichen Intima-Media-Dicke unter Placebo, Ramipril 2,5 mg/Tag und Ramipril 10 mg/Tag



vom Karolinska Institut vorstellt wurde.

In dieser Studie wurden spezielle Fallberichtsformulare von 530 Patienten, die an HOPE teilnahmen, zur Kostenevaluation herangezogen. Primäres Analyseziel waren die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr. Die Patientencharakteristika unterschieden sich nur geringfügig von denen der Hauptstudie mit einem geographisch bedingten höheren Anteil an PAVK und Schlaganfällen und einem etwas geringeren KHK-Anteil. Hypertoniker, Raucher und Diabetiker waren etwas häufiger, ASS wurde seltener, Beta-blocker und Statine wurden gleich häufig eingenommen.

Aus den vorläufigen Resultaten geht hervor, daß die Kosten für Hospitalisationen in der Ramiprilgruppe um ca. 10 % geringer, für Nichtstudienvisiten gleich hoch und für Nichtstudienmedikamente etwas, aber nicht signifikant, höher sind als in der Placebo-Gruppe.

Insgesamt errechnete sich eine Gesamtsumme von 29.000 Kronen (ca. 3.500 Euro) pro gewonnenem Lebensjahr. Betrachtet

man die Kostenanalyse der 4S-Studie, die bei 6.700 Euro pro gewonnenem Lebensjahr liegt, zeigen diese schwedischen Ergebnisse, daß der Einsatz von Ramipril bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko sehr kosteneffektiv ist.

ZUKÜNFTIGE PERSPEKTIVEN UND IMPLIKATIONEN

P. Sleight (Oxford, UK)

Als wichtigste Erkenntnis und Grundlage weiterer Implikationen der HOPE-Studie betont Prof. P. Sleight, Oxford, das Faktum, daß Ramipril das kardiovaskuläre Risiko unabhängig von der Blutdrucksenkung zu reduzieren vermag.

Die HOPE-Studie wurde nicht als Hypertoniestudie angelegt. Der Ausgangsblutdruck lag um 139/39 mmHg und wurde im Mittel um 3,3/1,4 mmHg gesenkt.

Epidemiologisch gesehen würde eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10–15 mmHg mit einer 40%igen Reduktion von Schlaganfällen und einer 15%igen

Reduktion an Myokardinfarkten einhergehen. Extrapoliert man davon auf die 3,3 mmHg der HOPE-Studie, so würde man eine Senkung der Schlaganfallsrate um 13 % und der Herzinfarkte um 5 % erwarten. Tatsächlich aber wurden Schlaganfälle um 32 %, Myokardinfarkte um 20 % und die kardiovaskuläre Todesrate um 22 % reduziert. Da diese Vorteile zusätzlich zu anderen Medikationen wie ASS, Betablocker, Diuretika und Kalziumantagonisten, aufrecht sind, betont Prof. Sleight, daß der Haupteffekt von Ramipril nicht blutdrucksenkend, sondern vaskulär ist. Er sieht die Hauptindikation für ACE-Hemmer somit nicht länger nur auf Hypertonie, systolische Herzinsuffizienz und diabetische Nephropathie beschränkt, sondern empfiehlt, sie auf jenes Patientenkollektiv auszuweiten, bei dem auch ASS indiziert ist. Bei Hypertonikern sollte jedenfalls eines der Medikamente ein ACE-Hemmer sein.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Gertraud Lang
II. Interne Abteilung/Kardiologie
A.ö. Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Hl. Kreuz
4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)