

Prävention bei koronarer Herzkrankheit

PERTINENT: Wie schützt ein ACE-Hemmer das Endothel?

MÜNCHEN – In der EUROPA-Studie hatte Perindopril Koronarkranke vor Komplikationen geschützt, und zwar nicht allein durch die Blutdrucksenkung. Dieser direkte protektive Effekt des ACE-Hemmers geht vermutlich auf eine Besserung der endothelialen Dysfunktion zurück. In der neuen PERTINENT-Studie zeigte Perindopril einen günstigen Einfluss auf mehrere biologische Atherosklerosemarker.

In der EUROPA¹-Studie hatte Perindopril das Herzinfarkttrisiko von Koronarkranken signifikant um 24 % gesenkt. Dieser Vorteil ging weit über den Nutzen der erzielten Blutdrucksenkung hinaus. Entsprechend einer Blutdrucksenkung von 5 mmHg systolisch und 2 mmHg diastolisch hat man eine Reduktion der Infarktrate um 10 % erwartet. Der günstige Effekt von Perindopril war bei Hypertonikern und Nihthypertonikern gleichermaßen stark ausgeprägt. „Folglich muss es noch andere Mechanismen geben, über die der ACE-Hemmer seine Wirkung entfaltet“, meinte Professor Dr. Willem Remme, Rotterdam, Holland. Die endotheliale Dysfunktion spielt dabei vermutlich eine zentrale Rolle. In der PERFECT²-Studie, einer Substudie von EUROPA, zeigte sich unter Perindopril im

Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der ischämieassoziierten Endothelreaktion. „Das ist ein klarer Hinweis auf eine bessere Endothelfunktion, doch was passiert im molekularen Bereich?“, meinte der Wissenschaftler. Dieser Fragestellung ging Professor Dr. Roberto Ferrari, Ferrara, Italien, in einer weiteren EUROPA-Substudie, PERTINENT³, nach. Die Ergebnisse der Studie wurden kürzlich am *Europäischen Kardiologen-Kongress* in München präsentiert (Hotline, 31.8.2004).

Programmierter Zelltod macht Endothel anfällig

In der aufwendigen PERTINENT-Studie wurden erstmals verschiedene biologische Atherosklerose- und Thrombosemarker im Serum von Gesunden sowie von EUROPA-Patienten bei Studien-

beginn und nach einem Jahr Perindopril bzw. Placebo verglichen. Dabei zeigte Perindopril signifikante Wirkung:

- Erhöhung der NO-Synthase-Aktivität
- Verminderung der Endothel-Apoptose
- Senkung des Angiotensin-II-Spiegels
- Erhöhung der Bradykinin-Konzentration
- Reduzierung des Tumornekrosefaktors α (TNF- α)
- Verminderung des von-Willebrand-Faktors

Der ACE-Hemmer stellt somit im Lauf eines Jahres das gestörte Gleichgewicht von Angiotensin II und Bradykinin wieder her (s. Abb.) und stimuliert die Expression und Aktivität des vasodilatierenden Stickoxids. Beides fördert die endotheliale Vasodilatation. Die Reduktion des TNF- α ist ein Hinweis darauf, dass Perindopril die mit der Atherosklerose verbundene Gefässentzündung bremst. Der von-Willebrand-Faktor ist laut Prof. Ferrari ein Marker für den Endothelschaden und korreliert mit dem Outcome, wobei sich eine Senkung günstig auf die Prognose auswirkt.

Prof. Ferrari, was empfehlen Sie den Hausärzten?

Koronare Prävention in der Praxis

? In der EUROPA-Studie hatte Perindopril einen günstigen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Was bedeutet das für die Patienten?



Professor Dr. Roberto Ferrari

Prof. Ferrari: Man kann durch die Gabe von Perindopril die kardiovaskuläre Mortalität dieser Patienten um 20%, die Herzinfarktrate um 24% und das Risiko einer Herzinsuffizienz um 39% senken.

? Neben der EUROPA-Studie gibt es auch noch die ältere HOPE⁺-

Studie. Gibt es Unterschiede zwischen diesen Untersuchungen?

Prof. Ferrari: Es gibt einige relevante Unterschiede. In HOPE wurden Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse behandelt und zwar zu einer Zeit, in der die Therapie der Hypercholesterinämie und anderer Risikofaktoren nicht so intensiv war wie heute. Im Gegensatz dazu wurde in EUROPA eine breitere Population von Koronarpatienten behandelt, darunter besonders auch solche mit einem niedrigen Komplikationsrisiko. Dies ist klinisch sehr wichtig, gerade wenn man bedenkt, dass Perindopril zusätzlich zu einer optimalen Behandlung der anderen Risikofaktoren gegeben wurde.

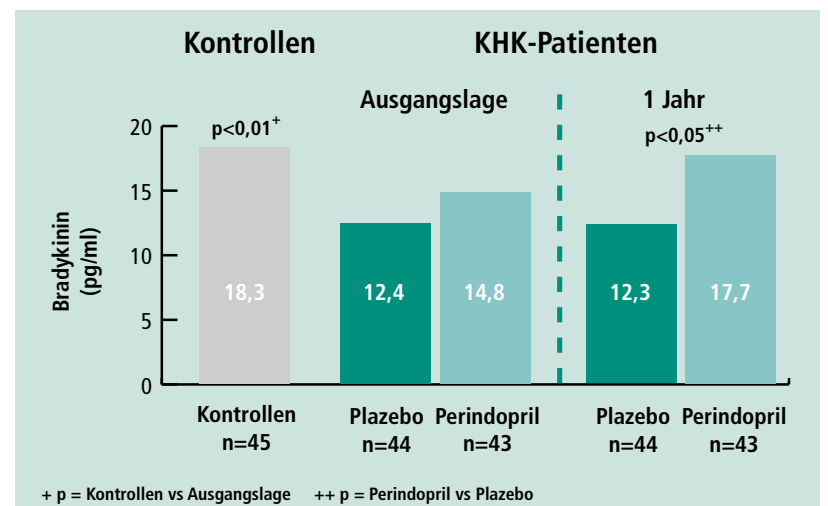
? In PERTINENT haben Sie untersucht, wie Perindopril kardio-

vaskuläre Komplikationen unabhängig von der Blutdrucksenkung verhindert. Welches ist für Sie das wichtigste Ergebnis?

Prof. Ferrari: Am wichtigsten ist, dass der ACE-Hemmer die endotheliale Dysfunktion, die bei der Entstehung von koronaren Komplikationen eine Schlüsselrolle spielt, günstig beeinflusst. Das Serum von EUROPA-Patienten, die mit Perindopril behandelt wurden, wirkte dem proapoptotischen Effekt entgegen und führte zu einer Hochregulation der Stickoxidsynthese, beides biochemische Marker für die endothelabhängige Vasodilatation.

? Was empfehlen Sie den Hausärzten konkret?

Prof. Ferrari: Ich meine, dass alle Patienten mit bekannter KHK mit Perindopril in der höchsten ver-



Perindopril erhöht das vasodilatierende Bradykinin signifikant.

Nach Meinung des Studienleiters Prof. Ferrari spielt der antiapoptotische Effekt von Perindopril eine wichtige Rolle. Normalerweise erneuert sich das Endothel alle drei Wochen durch Apoptose, den „programmierten Zelltod“. Bei Patienten mit einer Koronarsklerose sterben die Zellen jedoch schneller ab. „Das Endothel wird löchrig und anfällig gegen schädigende Einflüsse“, erklärte Prof. Ferrari.

Perindopril wirkt somit verschiedenen biologischen Faktoren, die die Progression der Koronar-

sklerose und -thrombose fördern, entgegen. Ob es sich dabei um einen Klasseneffekt der ACE-Hemmer handelt, ist derzeit noch unklar. Prof. Ferrari jedenfalls geht davon aus, dass die gute Gewebegängigkeit von Perindopril aufgrund der hohen Lipophilie von grosser Bedeutung ist.

¹ European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease

² Perindopril function of the endothelium in coronary artery disease trial

³ Perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial

Ausgewogene Kosten-Nutzen-Relation

Kardiovaskuläre Krankheiten verursachen viel Leid und viele Kosten. In der Schweiz leiden schätzungsweise 300 000 Menschen, das sind 4 % der Bevölkerung, an einer koronaren Herzkrankheit. Die Kosten dafür beliefen sich im Jahr 1993 auf 2,1 Milliarden Franken. Der Prävention kommt daher grosse Bedeutung zu. Perindopril 8 mg/T zusätzlich zu einer optimierten Basistherapie verminderte das Herzinfarkttrisiko um 24 % und das Herzinsuffizienzrisiko um 39 %. Pro 1000 Patienten verhinderte Perindopril in 4,2 Jahren 14 Infarkte und sieben herzinsuffizienzbedingte Hospitalisationen. Diese Prävention ist auch kosteneffektiv, das belegt eine Wirtschaftlichkeitsstudie von Professor Dr. Thomas Szucs, Zürich. In der inkrementalen Kosten-Effektivitäts-Analyse wurden alle Kosten aus Sicht der obligatorischen Krankenversicherung des schweizerischen Gesundheitssystems bewertet. Ein akuter Myokardinfarkt beispielsweise verursacht Kosten von 36 755 CHF (Medikamente, Intervention, stationärer Aufenthalt, Rehabilitation, ambulante Behandlung), die durchschnittlichen Kosten für eine stationäre Behandlung der Herzinsuffizienz betragen 8800 CHF. Ausgehend von diesen Daten, belaufen sich die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr auf rund 17 000 CHF. Die Prävention mit Perindopril liegt damit im Bereich anderer akzeptierter Therapien und ist sogar 30 bis 60 % günstiger als Clopidogrel, Pravastatin oder Simvastatin, die zur koronaren Sekundärprävention in der CAPRIE¹, LIPID², CARE³ bzw. der 4S⁴-Studie eingesetzt wurden.

¹ Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events

² Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease

³ Cholesterol and recurrent events

⁴ Scandinavian simvastatin survival study

Quellen:

EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2003; 362: 782–788

Szucs TD. Rapport coût-efficacité du perindopril chez les patients atteints de coronaropathie en Suisse – Une analyse de l'étude EUROPA. *Med Hyg* 2004; 62: 1103–1110

träglichen Dosis, möglichst mit 8 mg/T, behandelt werden sollten.

? Welchen ACE-Hemmer sollte man zur kardiovaskulären Prävention einsetzen?

Prof. Ferrari: ACE-Hemmer sind ähnlich, aber nicht gleich. Die Halbwertszeit, die Gewebeeaffinität und die Spezifität für bestimmte biologische Wirkungen kann zwi-

schieden den einzelnen Substanzen erheblich schwanken. Die Daten aus der EUROPA-Studie kann man deshalb nicht ohne weiteres auf andere ACE-Hemmer übertragen. Ich empfehle der Evidenz zu folgen und alle Koronarkranke, auch die mit einem geringeren Komplikationsrisiko, mit Perindopril zu behandeln.

⁺ Heart outcome prevention evaluation