

Von ADVANCE und HYVET bis zu EUROPA und PROGRESS

Nutzen der ACE-Hemmung bleibt unbestritten

BASEL – ACE-Hemmer sind nach wie vor erste Wahl für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten, so das Fazit eines Satellitensymposiums am SGIM-Kongress. Für Perindopril liegen hierbei positive klinische Daten über das gesamte kardiovaskuläre Kontinuum vor – von der Blutdrucksenkung, über KHK und Schlaganfall bis zur eingeschränkten Herzfunktion.



Professor Dr. Bernard Lévy

Keine Frage, hohe Angiotensin II-Spiegel infolge eines aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) verursachen kardiovaskulär zahlreiche schädliche Effekte: Sie fördern Vasokonstriktion und Bluthochdruck sowie Hypertrophie und Fibrose im Herzen und den Gefässen, sie tragen zu Atherosklerose und Nierenschädigung bei. Im gesamten kardiovaskulären Krankheitskontinuum lassen sich daher

über die Angiotensin-Hemmung günstige Effekte erzielen, betonte Professor Dr. Bernard Lévy, Paris.

Welche Art der RAAS-Blockade ist die beste?

Die entscheidende Frage für die Praxis ist jedoch, wie diese Hemmung erreicht wird. Sind ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorenblocker (ARB) gleich gut oder ist eine Substanzklasse der anderen überlegen?

Nach Ansicht von Prof. Lévy sollen ACE-Hemmer der Standard bleiben, um vaskulären Ereignissen bei Risiko-Patienten vorzubeugen. Den primären Nutzen der ARB sieht er dagegen „als Alternative für Patienten, die den ACE-Hemmer nicht tolerieren“. Seine Argumentation: ACE-Hemmer sind

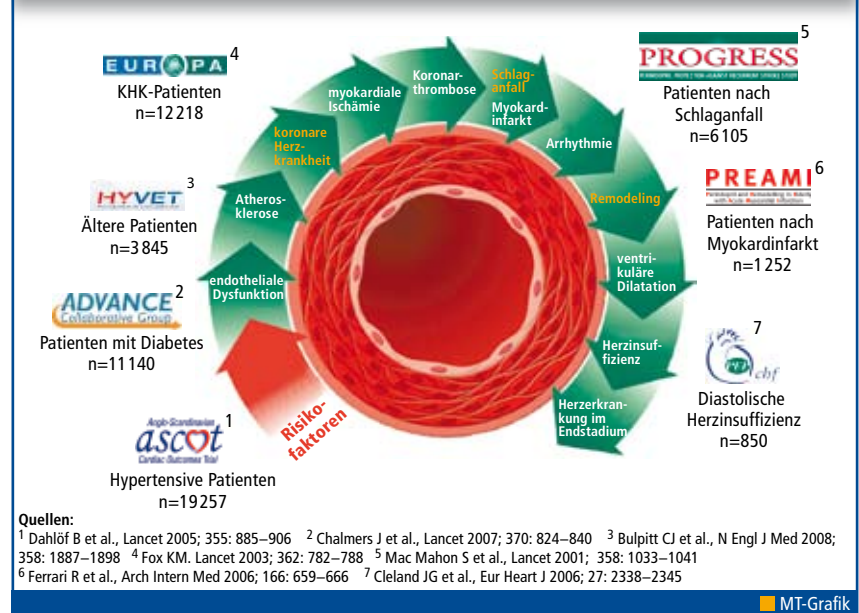
weniger kostspielig und zudem gut untersucht. Ausserdem gibt es für die ACE-Hemmer, etwa in der BPLTTC Metaanalyse, Hinweise für Blutdruck-unabhängige Effekte auf das Risiko für Koronareignisse.¹

AT₁ gut, AT₂ schlecht – so einfach ist es nicht!

Alle klinischen Studien zeigten, dass ACE-Hemmer „mindestens ebenso gut seien wie ARB“, betonte Lévy. Die Hypothese, dass ARB die „bösen“ AT₁-Rezeptoren, über welche die negativen kardiovaskulären Effekte vermittelt werden, inhibieren, dafür aber die „guten“ AT₂-Rezeptoren, welche günstige antiproliferative Effekte entfalten, überstimulieren, hält der Experte für zu simpel. Es gibt tierexperimentelle Hinweise auf negative Effekte aufgrund der AT₁-Blockade und Überstimulation der AT₂-Rezeptoren, wie vermehrte Hypertrophie und Hemmung der Neovaskularisierung.

Prof. Lévy verwies auch auf die Daten der ONTARGET-Studie², in der der ARB Telmisartan im Ver-

Perindopril hat seine Effizienz über das gesamte kardiovaskuläre Kontinuum gezeigt (n=54667)



gleich zum ACE-Hemmer Ramipril punkto vaskuläre Protektion bei kardiovaskulären Risikopatienten vergleichbar, aber nicht besser abgeschnitten hat. In der TRANSCEND-Studie³ konnte für Telmisartan beim gleichen Kriterium (primärer Endpunkt) keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Für Prof. Lévy sind ACE-Hemmer nach wie vor der Standard.

Ein Kontinuum an Benefits mit Perindopril

Seine Kollegen, **Dr. Frank Enseleit**, Zürich, und **Professor Dr. Yves Allemann**, Bern, erinnerten an die umfassende Evidenzlage aus Studien mit dem ACE-Hemmer Perindopril (Coversum®).

- In der ASCOT-Studie⁴ bei knapp 20 000 hypertensiven Patienten verhinderte die Kombination von Amlodipin mit Perindopril bei Bedarf verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte besser als die Betablocker/Diuretika-Kombination.
- In der ADVANCE-Studie⁵ bei mehr als 11 000 Typ-2-Diabetikern senkte die intensive Blutdrucksenkung mit der fixen Kombination Perindopril/Indapamid das relative Risiko für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse signifikant um 9% und die Gesamtmortalität um 14% im Vergleich zu Placebo.
- In der HYVET-Studie⁶ mit 3 845 älteren (über 80-jährigen) Patienten reduzierte die Blutdrucksenkung mit Indapamid allein oder mit der Perindopril/Indapamid-Kombination (bei drei Viertel der Teilnehmer) im Vergleich zu Placebo die Rate für Schlaganfälle um 30%, die Gesamtmortalität um 21% und Herzinsuffizienz um 64%. Der in dieser Studie verwendete Zielwert von 150/80 mmHg hat bereits Eingang in die Schweizer Therapie-Richtlinien zur Behand-

lung der arteriellen Hypertonie bei Hochbetagten gefunden.

- Die EUROPA-Studie⁷ bei mehr als 12 000 Patienten mit stabiler KHK ergab für Perindopril eine 20%ige Reduktion des primären Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Herzstillstand im Vergleich zu Placebo.

Schliesslich ergaben noch PROGRESS⁸ bei Post-Schlaganfall- und PREAMI⁹ bei Post-Infarkt-Patienten⁹ sowie PEP-CHF bei diastolischer Herzinsuffizienz¹⁰ günstige und protektive Wirkungen von Perindopril auf diverse weitere Endpunkte wie Re-Schlaganfälle, das kardiale Remodeling, Herzinsuffizienzsymptomatik und Hospitalisierungen.

Das Fazit der Vorsitzenden der Veranstaltung, **Professor Dr. Hanspeter Brunner-La Rocca**, Basel, und **Professor Dr. Stephan Krähenbühl**, Basel: Durch den gesamten kardiovaskulären Krankheitsverlauf gibt es gute klinische Daten für ACE-Hemmer wie Perindopril – diverse Patientengruppen wie Diabetiker und ältere Patienten profitieren wahrscheinlich besonders von dieser Therapie.

Referenzen:

- ¹ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. J Hypertens 2007; 25: 951–958
- ² The ONTARGET investigators. NEJM 2008; 358: 1547–1559
- ³ The TRANSCEND investigators. The Lancet 2008; 372: 1174–1183
- ⁴ The ASCOT investigators. Lancet 2005; 366: 895–906
- ⁵ The ADVANCE Collaborative Group. Lancet 2007; 370: 829–840
- ⁶ The HYVET collaborators. NEJM 2008; 358: 1887–98
- ⁷ The EUROPA investigators. Lancet 2003; 362: 782–788
- ⁸ The PROGRESS collaborative group. Lancet 2001; 358: 1033–1041
- ⁹ The PREAMI investigators. Arch Intern Med 2006; 166: 659–666
- ¹⁰ The PEP-CHF investigators. Eur Heart J 2006; 27: 2338–45

INTERVIEW mit Professor Dr. Alistair Hall, Leeds

Eine gute Evidenzlage und ein günstiges pharmakologisches Profil



In Ihren früheren Arbeiten diskutierten Sie die Möglichkeit, dass Angiotensin-Rezeptoren-Blocker (ARB) das Risiko für Myokardinfarkte erhöhen. Mehr Informationen versprechen Sie sich damals von den Studien ONTARGET und TRANSCEND. Diese sind nun publiziert. Wie ist heute Ihre Ansicht dazu?

Professor Alistair Hall: ONTARGET zeigte für Telmisartan im Vergleich zu Ramipril ein 7%iges Exzessrisiko bei den Herzinfarkten. Das Ergebnis war zwar nicht signifikant, aber in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus unserer eigenen Metaanalyse*. In TRANSCEND zeigte Telmisartan keinen signifikanten Benefit im Vergleich zu Placebo trotz signifikant niedrigerer Blutdruckwerte – was ebenfalls das Herzinfarkt-Paradoxon für ARB bestätigt.

Haben Sie eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse?

Prof. Hall: Ja. Ramipril und Telmisartan wären in ONTARGET wohl auch nicht besser als Placebo

gewesen, hätte es in dieser Studie wie in der TRANSCEND-Studie einen Placeboarm gegeben. Der Unterschied zur HOPE-Studie könnte im Zeitpunkt der Medikamentengabe liegen – in HOPE abends, in ONTARGET morgens – oder aber bei der Patientenauswahl: In ONTARGET gab es weniger Koronar- und mehr Schlaganfall-Patienten, zudem war der Anteil chinesischer Teilnehmer höher.

Einige Schweizer Experten meinen, die Wirkdauer (T/P ratio) sei eine weitere mögliche Erklärung. Könnte die Wirkdauer in der Praxis bedeutsamer sein als bislang angenommen?

Prof. Hall: Ja. Ramipril hat eine Halbwertszeit von 12 Stunden. Gibt man Ramipril am Abend, dann hat es seine maximale Wirkung morgens, zur Zeit des höchsten Herzinfarkttrisikos. Am ESH-Kongress in Mailand diskutierte Auswertungen von ONTARGET zeigen eine Zunahme von Herzinfarkten bei niedrigen Blutdruckwerten, also die

berühmte J-förmige Kurve. Dies könnte durch den stärkeren Telmisartan-Effekt auf den Blutdruck bei eventuell ungünstigen Wirkungen auf das Herzinfarktrisiko bedingt sein.

Was ist Ihre Empfehlung für die Schweizer Kollegen, wie sie ACE-Hemmer und ARB in der Praxis einsetzen sollten? Welche Aspekte sind bei der Verordnung zu berücksichtigen?

Prof. Hall: ACE-Hemmer sind in jedem Fall die Therapie der ersten Wahl. Ich selbst setze in der zweiten Stufe Aldosteron-Antagonisten ein – noch vor den ARB. Ausserdem setze ich den ACE-Hemmer nicht aus geringfügigen Gründen ab. Unter den ACE-Hemmern hat Perindopril die beste Evidenzlage – und das günstigste pharmakologische Profil. Es ist meine Substanz der Wahl nach Infarkt, bei Herzinsuffizienz und bei der Hypertonie – dann kombiniert mit Amlodipin.

Strauss HM, Hall AS. Circulation 2006; 114: 838–854

COVERSUM® N Z: Perindopril. Tabletten zu 5 mg mit Bruchrille und zu 10 mg. I: Arterielle Hypertonie. Herzinsuffizienz. Schlaganfall-Rezidivprophylaxe in Kombination mit Indapamid. Stabile koronare Herzkrankheit: Perindopril senkt das kombinierte Risiko kardiovaskulärer Komplikationen aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht fatalem Myokardinfarkt und Herzstillstand bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. D: Arterielle Hypertonie: Die Anfangsdosis ist eine einmalige Einnahme von 5 mg am Morgen. Gegebenenfalls kann die Dosierung nach einmonatiger Anwendung auf 10 mg erhöht werden. Bei älteren Patienten ist die Initialdosis niedriger: 2,5 mg einmal täglich am Morgen. Herzinsuffizienz: Die Anfangsdosis ist einmal täglich 2,5 mg Perindopril am Morgen. Die Erhaltungsdosis kann bis zu 5 mg/Tag sein. Schlaganfall-Rezidivprophylaxe: Während der ersten zwei Wochen der Therapie Coversum 2,5 mg/T (1/2 Tablette Coversum 5 mg). Anschliessend wird die Dosis auf 5 mg/T erhöht, bevor nach weiteren zwei Wochen Indapamid SR (1,5 mg/T) hinzugefügt wird. Stabile koronare Herzkrankheit: Die Initialdosis beträgt 5 mg pro Tag in einer Einnahme morgens während zwei Wochen, gefolgt von einer Dosiserhöhung auf 10 mg pro Tag in Abhängigkeit der Nierenfunktion. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Perindopril oder anderen ACE-Hemmern, nierensuffiziente Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min, Kinder, Schwangerschaft (Kategorie D). UW: Husten, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verdauungsstörungen, Schwindel und Krämpfe. IA: Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika kann, insbesondere beim nierensuffizienten Patienten, zu signifikant erhöhtem Kaliumspiegel im Blut führen. P: Tabletten zu 5 mg und zu 10 mg; 30 und 90, kassenzulässig. Liste B. Weitere Angaben: siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Servier (Suisse) SA
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Sonja Böhm, Winfried Powollik
Layout: Manuela Fuchs, Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages