

## Der ACE-Hemmer Ramipril – einer unter vielen?

# Klinischer Benefit selbst für „gesunde“ Hochrisikopatienten

**Die Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-Studie sorgte mit dafür, dass die Behandlungsrichtlinien der American Heart Association kürzlich aktualisiert wurden. Ramipril reduziert das kardiovaskuläre Risiko signifikant in einer Risikopopulation, die bereits die etablierten Therapien erhält, deren Blutdruck gut kontrolliert ist und die keine Herzinsuffizienz-Anzeichen haben.**

Dr. med. Matthias Stahl, Kantonsspital Olten, kommentierte die HOPE-Studie mit folgenden Worten: „Man muss sich vorstellen: man nimmt „gesunde“ Hochrisikopatienten, mit gut kontrolliertem Blutdruck (139/79 mmHg), ohne eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und ohne Herzinsuffizienz, und kann mit dem ACE-Hemmer Ramipril die Anzahl Myokardinfarkte um 20%, die Anzahl Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse um

26% und zerebrovaskuläre Ereignisse sogar um sage und schreibe 32% reduzieren! Dies notabene bei Patienten, die selbstverständlich alle etablierten Therapien bereits hatten.

Nach den aktuellen Richtlinien der American Heart Association ist bereits bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz, also beispielsweise bei Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt, peripherer Gefäßkrankheit und Diabetes mellitus, eine hohe Evidenz für die Wirksamkeit eines ACE-Hemmers gegeben. Ramipril (Triatec®) ist dabei der einzige ACE-Hemmer, der die Indikation allein schon bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und (oder) Diabetes mellitus vom Typ 2 besitzt (Tabelle).

In der Praxis kommt daher für alle Patienten mit Anzeichen für eine atherosklerotische Gefäßveränderungen und für alle Patienten mit Diabetes mellitus 2 der ACE-Hemmer Ramipril in Betracht, auch bei normalem oder eingestelltem Blutdruck.

## HOPE: Stolze Fallzahlen und aussagekräftige Substudien

Eindeutige Ergebnisse und deshalb ein um sechs Monate vorgezogenes Studienende: das war ein sprechender Befund der HOPE-Studie. Die 9297 Patienten umfassende Heart Outcomes Prevention Evaluation-Studie und ihre Substudien belegten eine signifikante Risikoreduktion durch Ramipril bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Klar wurde auch, dass dieser Erfolg nicht auf der Blutdrucksenkung beruht, sondern auf weiteren Auswirkungen der ACE-Blockade an unterschiedlichen Zielorten.

Die seit langem bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten mögen sich in nachvollziehbarer Art an der Entstehung einer Atherosklerose beteiligen, aber allein ausschlaggebend sind sie nicht. Zur Pathogenese trägt deutlich die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems bei. Diese Überlegungen waren der Ausgangspunkt der HOPE-Studie, die untersuchte, ob der ACE-Hemmer Ramipril schwere kardiovaskuläre Ereignisse, mit teils letalem Ausgang bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verhindern könne. Besonders interessant waren die Ergebnisse für Subgruppen mit speziellem Risiko, so für Diabetiker und für Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz. Um es vorweg zu nehmen: Diese Risikogruppen profitierten gleichermaßen wie die Gesamtgruppe.

In sechs Studienarmen wurden bei 9297 Patienten Ramipril versus Plazebo und Vitamin E versus Plazebo untersucht, wobei für Ramipril zwei verschiedene Dosierungen (2,5 und 10 mg) getestet wurden.

Die Beobachtungsdauer war zunächst mit durchschnittlich 5 Jahren geplant, wobei die Studie sechs Monate früher beendet werden konnte, weil die Resultate einen deutlichen Vorteil für die Ramipril-Behandelten erkennen liessen. Da der Vitamin-E-Effekt neutral ausfiel, werden hier nur die Ramipril-Ergebnisse dargestellt.

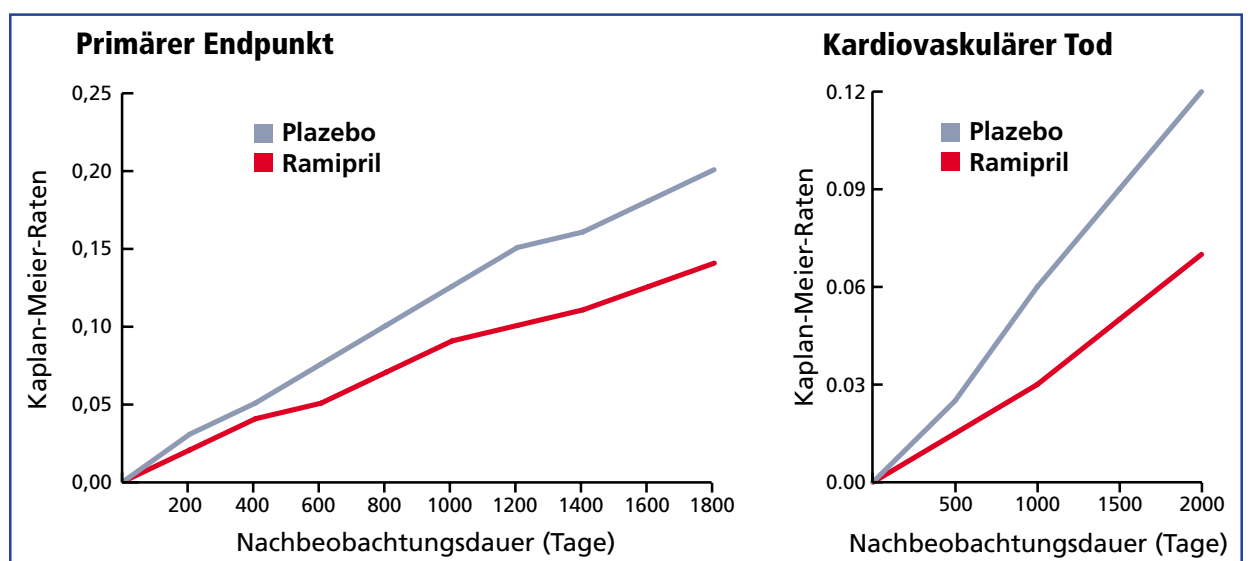
Aufgenommen wurden Patienten ab 55 Jahren, die anamnestisch an einer koronaren Herzkrankheit, Schlaganfall, peripherer Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus litten und zusätzlich mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Ausgeschlossen waren Patienten mit Herzinsuffizienz, erniedrigter Auswurfraction (<40%), erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sowie vorausgegangener Einnahme eines ACE-Hemmers. Eine bereits nachgewiesene Niereninsuffizienz, nicht beherrschte Hypertonie und frischer Myokardinfarkt/Apoplex waren weitere Ausschlusskriterien. Interessante Substudien erfassten speziell Diabetiker, Patienten mit milder Niereninsuffizienz und das Fortschreiten einer Karotissklerose, das unter Ramipril signifikant gebremst werden konnte.

Essentielle Hypertonie	chronische HI, postMI	LV Dysfunktion, post akuter MI	Prävention von MI, Apoplex, kardiovaskulärem Tod
Ramipril	Ramipril	Ramipril	Ramipril
Captopril	Captopril	Captopril	
Enalapril	Enalapril	Enalapril	
Fosinopril	Fosinopril		
Lisinopril	Lisinopril	Lisinopril	
Quinapril	Quinapril		
Perindopril			
Benazepril			
Trandolapril	Trandolapril	Trandolapril	

Tabelle: HI = Herzinsuffizienz, MI = Myokardinfarkt

Derzeit zugelassene Indikationen für ACE-Hemmer in den USA.

Nach Konsensus-Papier, Kennedy J et al., What is the relevance of the HOPE study in general practice? Int J Clin Pract 55: 2001, 455.



Grafik: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für HOPE-Teilnehmer mit Diabetes mellitus. a)

Ergebnis für den primären Endpunkt, b) Ergebnis für den Anteil „kardiovaskulärer Tod“.

## Auf Herz und Nieren geprüft:

# Ramipril schützt Diabetiker

3577 Diabetiker der HOPE-Studie wurden zu einer eigenen Subgruppe zusammengefasst, um zu untersuchen, ob Ramipril (10 mg) in dieser Gruppe mit besonders hohem Risiko ebenfalls eine Risikoverminderung bewirken kann. Das war hochsignifikant der Fall (Grafik): Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod durch kardiovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, Schlaganfall) trat in der Verumgruppe 25% seltener ein ( $p < 0,0004$ ). Aufgesplittet in die Einzelursachen: Das relative Risiko für einen Myokardinfarkt sank um 22%, für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis um 37%, für die Gesamtmortalität um 24%, für einen Apoplex um 33%, für eine Revascularisierung um 17% und für eine

manifeste Niereninsuffizienz um 24%.

Die Blutdrucksenkung unter Ramipril (10 mg) belief sich auf 2,4 mmHg systolisch und 1,0 mmHg diastolisch. Wurde die Zahl der zu erwartenden Ereignisse auf diese Blutdrucksenkung hin korrigiert, senkte Ramipril das relative Risiko für das Erreichen des primären Endpunktes immer noch um 25%, sodass der Effekt eindeutig nicht nur durch die Blutdrucksenkung zu erklären ist. Das bestätigt auch die HOPE-„Mutterstudie“. Die Blutdrucksenkung unterschied sich hier in der Gruppe mit 2,5 mg Ramipril nicht nennenswert von der Gruppe mit 10 mg Ramipril, aber dennoch liess sich ein deutlicher Dosis-effekt hinsichtlich der Risikosenkung

nachweisen. Auch dies spricht dafür, dass Ramipril über die Blutdrucksenkung hinaus gefäß- und nierenschützend agiert. Erreicht wird dieser Schutz dadurch, dass das blockierte Angiotensin II beispielsweise seine vasokonstriktorischen Effekte, seine Stimulation des Wachstums glatter Gefäßmuskulzellen und die durch das Hormon ausgelöste Plaque-Ruptur nicht mehr unterhalten kann. Ein positiver Gesamteffekt von Ramipril bei Diabetikern, der unbedingt genutzt werden sollte, zumal diese mit dem hohen Risiko von 70% leben müssen, an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben.

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Aventis Pharma  
Redaktion: Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Stachniss  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
schriftlicher Genehmigung des Verlages.