

Therapie aktuell

Der Berg, der eine Maus gebar – Die Ergebnisse der HOPE-3-Studie

Zusammenfassung

In der HOPE-3-Studie wurden 12.507 Patienten mit mittlerem kardiovaskulären Risiko über 5,6 Jahre doppelblind und randomisiert entweder mit Rosuvastatin 10 mg oder Candesartan 16 mg/Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg oder Rosuvastatin plus Candesartan/HCT oder Placebo behandelt. Für die primären Endpunkte (kardiovaskulär) ergaben sich NNT (number needed to treat) zwischen 430 und 509 bezogen auf ein Jahr für den CSE-Hemmer, zwischen 400 und 467 für die kombinierte LDL- und Blutdrucksenkung. Das Ergebnis wurde wesentlich beeinflusst durch eine vordefinierte Untergruppe von Patienten mit einem Blutdruck von über 143,5 mmHg und jährlichen NNT zwischen 170 und 193 unter kombinierter Therapie.

Anlauf, M.

Abstract

In the HOPE-3 trial 12,507 patients with moderate cardiovascular risk were investigated for 5.6 years doubleblind and randomised either to rosuvastatin 10 mg or candesartan 16 mg/HCT 12.5 mg or rosuvastatin plus candesartan/HCT, or placebo. For the primary outcome (cardiovascular) a NNT (number needed to treat) between 430 and 509 was found for one year under CSE inhibition, between 400 and 467 under combined LDL and blood pressure lowering. The result was primarily driven by a predefined subgroup of patients with blood pressure values exceeding 143.5 mmHg and annual NNT between 170 and 193 under combined treatment.

Einleitung

Lang bewährte, gut verträgliche Arzneimittel, die erfolgreich gegen kardiovaskuläre Risikofaktoren eingesetzt werden, sind immer wieder Anlass zur Hoffnung, mit ihnen Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch dann verhindern zu können, wenn die Ausprägung der Risikofaktoren kaum als krankhaft zu bezeichnen ist.

In einem ersten Untersuchungsprogramm der Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-Studiengruppe (1) wurde gezeigt, dass bei antihypertensiv gut eingestellten kardiovaskulären Hochrisikopatienten (Ausgangsblooddruck 139/79 mmHg) eine Zusatzbehandlung mit dem ACE-Hemmer Ramipril zu einer Abnahme von Herz-Kreislauf-Komplikationen führt. Vitamin E, dessen Wirkung gleichzeitig untersucht wurde, war dagegen erfolglos.

Enttäuschend war auch das Ergebnis eines zweiten (2) Untersuchungsprogramms (HOPE-2). Eine Senkung von Homocystein (Ausgangswert 12,2 µmol/l) durch Gabe von Folsäure, Vitamin B6 und B12 führte nicht zur Abnahme kardiovaskulärer Todesfälle, Herzinfarkte oder Schlaganfälle.

Im Mai dieses Jahres wurden nun die Ergebnisse einer dritten Studie (HOPE-3) publiziert. Sie untersucht die präventive Wirksamkeit von Rosuvastatin und Candesartan/Hydrochlorothiazid (HCT) allein oder in Kombination bei Patienten mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko, bei denen nach geltenden Regeln weder eine Indikation noch eine Kontraindikation für die genannten Substanzen bestand (3-5).

Zu den Details

Randomisiert wurden 12.705 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren, einem mittleren kardiovaskulären Risiko und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, 54 % Männer (Alter \geq 55 Jahre), 46 % Frauen (Alter \geq 60 Jahre). Im Mittel betrug die Blutdruckwerte bei Studienbeginn 138/82 mmHg, das LDL-Cholesterol 128 mg/dl.

In einem Zwei-mal-zwei-Faktoren-Design wurden vier etwa gleich große Therapiegruppen gebildet, die doppelblind entweder Rosuvastatin (10 mg) oder Candesartan + HCT (16 + 12,5 mg) oder beides bzw. Placebo erhielten und zwar zusätzlich zu einer in den meisten Fällen bereits bestehenden Therapie (Patientenzahlen siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der Studienpatienten in den vier unterschiedlichen Therapiearmen

	Candesartan + HCT	Placebo	Summe
Rosuvastatin	3180	3181	6361
Placebo	3176	3168	6344
Summe	6356	6349	12705

Drei getrennte Publikationen dokumentieren die Vergleichsergebnisse für

- (I) Rosuvastatin vs. Placebo (3),
- (II) Candesartan + HCT vs. Placebo (4),
- (III) alle drei Wirkstoffe vs. Placebo (5).

Für die ersten beiden Vergleiche standen alle Patienten zur Verfügung, für den dritten mit insgesamt 6348 etwa jeder zweite. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,6 Jahre. Die Medikationsadhärenz lag bei 72–77 %.

Zwei Endpunktkonstellationen wurden als „coprimary“ definiert; der erste bestehend aus Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (CP-1-Ereignisse), der zweite umfasst neben den Ereignissen des erst genannten Endpunktes Wiederbelebung nach Herzstillstand, Herzinsuffizienz und Revaskularisationen (CP-2-Ereignisse).

Ergebnisse

Zu (I): Die LDL-C-Konzentration nahm im Vergleich zur Kontrollgruppe um 34,6 mg/dl (0,92 mmol/l) ab auf mittlere Werte unter 100 mg/dl. Auch ApoB und hsCRP sanken. Die HR (Hazard Ratio) für CP-1-Ereignisse betrug nur noch 0,76, für CP-2-Ereignisse 0,75, beide waren signifikant. Unter Rosuvastatin waren auch die insgesamt seltenen Myokardinfarkte (54 unter Rosuvastatin, 69 unter Placebo) und Schlaganfälle (70 unter Rosuvastatin, 99 unter Placebo) signifikant seltener. Signifikante Trends in Abhängigkeit von vordefinierten Subgruppen zeigten sich nicht. Numerisch auffällig sind besonders starke Effekte von Rosuvastatin bei den unteren (!) Terzilen der Patienten sowohl mit niedrigen LDL-C-Werten als auch mit niedrigen systolischen Blutdruckwerten.

Bei den unerwünschten Ereignissen waren Muskelschmerzen und -schwäche (5,0 % vs. 4,7 %) sowie Kataraktoperationen (3,8 % vs. 3,1 %) unter Rosuvastatin signifikant häufiger als unter Placebo; signifikant seltener (!) war das dauerhafte Absetzen der Therapie (23,7 % vs. 26,2 %).

Zu (II): Der Blutdruck sank unter Candesartan + HCT um 6 (systolisch) bzw. 3 (diastolisch) mmHg im Vergleich zur Kontrollgruppe. Abnahmen der CP-1-Ereignisse auf eine HR von 0,93 und der CP-2-Ereignisse auf eine HR von 0,95 waren jedoch nicht signifikant. Die größten Effekte zeigten sich beim Schlaganfall (75 unter Candesartan/HCT, 94 unter Placebo) aber auch hier trotz einer HR von 0,80 ohne Signifikanz. Lediglich bei jenem Drittel der Patienten mit einem systolischen Druck von über 143,5 mmHg (im Mittel 145,1 mmHg) – Subgruppen nach systolischer Blutdruckhöhe vordefiniert – sanken CP-2-Ereignisse signifikant auf eine HR von 0,76, die Schlaganfälle auf eine HR von 0,58. Dagegen erhöhte sich aber bei Patienten mit systolischen Ausgangswerten von unter 131,5 mmHg die HR für Schlaganfälle (nicht signifikant) auf 1,25.

Benommenheit und Schwindel („lightheadedness“) traten unter antihypertensiver Therapie signifikant häufiger auf (3,4 % vs. 2 %). Numerisch häufigere Synkopen, Nierenfunktionsstörungen und abnorme Kaliumwerte waren nicht signifikant.

Zu (III): Bei kombinierter Gabe von Candesartan + HCT und Rosuvastatin lagen die LDL-C-Werte um 33,7 mg/dl und die systolischen Blutdruckwerte um 6,2 mmHg niedriger als unter ausschließlicher Placebothherapie. Die Kombinationsbehandlung senkte die Komplikationsrate etwas mehr als unter (I) dargestellt und zwar CP-1-Ereignisse auf eine HR von 0,71, CP-2-Ereignisse auf 0,72, Myokardinfarkte auf 0,55, Schlaganfälle auf 0,56.

Zur Beantwortung der Frage, ob die Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Rosuvastatin überlegen ist, reicht theoretisch ein einfacher Vergleich der Ergebnisse zu (I) und zu (III) nicht aus, da in (I) jeweils die Hälfte der Patienten auch Candesartan + HCT, erhielten. Eine in einem Appendix publizierte Subgruppenanalyse ergab allerdings eine nahezu identische Risikoreduktion durch Rosuvastatin unabhängig davon, ob die Patienten zusätzlich Candesartan + HCT erhielten oder nicht.

Diskussion der Studienergebnisse

Wie immer müssen relative Risikoreduktionen bei der Wirksamkeit einer Therapie kritisch bewertet werden. Berechnet man die NNT (number needed to treat) für die wichtigsten signifikanten Ergebnisse, so ergeben sich für praktische Schlussfolgerungen wichtige Hinweise. Sie werden in der Studienpublikation nicht mitgeteilt, können aber aus den Daten annähernd berechnet werden (siehe Tabelle 2).

Zur lipidsenkenden Therapie in HOPE-3:

Eine Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse um 24 % unter einer Reduktion des LDL um 0,92 mmol/l liegt im Bereich der Streuung um die aus Metaanalysen ableitbare Regel einer Risikoabnahme von 20 % pro LDL-Senkung um 1 mmol/l (= 37,8 mg/dl) (6). Nach den bisherigen Erfahrungen ist diese relative Risikosenkung unabhängig vom LDL-Ausgangswert. Dies gilt offenbar auch für Ausgangswerte von unter 100 mg/dl. Die Klärung der Frage, bis zu welchen LDL-Werten eine therapeutische Senkung sinnvoll ist, steht aus. Weitere Erkenntnisse hierzu sind aus Studien mit PCSK9-Inhibitoren zu erwarten. Eine Abhängigkeit der Wirksamkeit des Statins von der Höhe der hsCRP-Konzentration ergab sich nicht. Pro Jahr müssen 509 Patienten behandelt werden, um ein CP-1-Ereignis, 430 um ein CP-2-Ereignis zu verhindern. Die Kosten hierfür belaufen sich

dabei zurzeit in Deutschland auf ca. 185.000 bzw. 157.000 Euro. Sie werden bei Einsatz von Rosuvastatin bis jetzt nur zu ca. 9 % von den gesetzlichen Krankenkassen getragen.

Tabelle 2: Number needed to treat (NNT) pro Jahr zur Verhinderung eines als Endpunkt definierten Ereignisses. NNT wurden nur für signifikante Studienergebnisse berechnet.

Medikation unter Verum	Anzahl Patienten Placebo + Verum	CP 1 Placebo / Verum [% der Patienten]	NNT/ Jahr	CP 2 Placebo / Verum [% der Patienten]	NNT / Jahr
Rosuvastatin (R)	12705	4,8 / 3,7	509	6,2 / 4,8	430
R + C/H	6348	5,0 / 3,6	400	5,5 / 4,3	467
Candesartan + HCT (C/H)	4240*	6,5 / 4,8	350	7,5 / 5,7	311
R + C/H	2107*	7,1 / 4,2	193	8,3 / 5,0	170

* Nur Patienten mit systolischem Druck über 143,5 mmHg.

CP 1 = coprimäres Endpunkt 1: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall

CP 2 = coprimäres Endpunkt 2: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Revaskularisation

NNT = number needed to treat

Zur antihypertensiven Therapie in HOPE-3:

Nach der eindrucksvollen Risikoreduktion durch 10 mg Ramipril bei Hochrisikopatienten und unter der Annahme einer Blutdrucksenkung von scheinbar nur 3/2 mmHg schossen nach HOPE 2000 aus heutiger Sicht Spekulationen ins Kraut. Die Hoffnungen konzentrierten sich auf blutdruckunabhängige, also pleiotrope, kreislaufprotektive Effekte der ACE-Hemmer im Allgemeinen und von Ramipril im Besonderen (7). Es zeigte sich dann aber, dass unter Ramipril bei der gewählten abendlichen Gabe durch Gelegenheitsmessungen am Tage das Ausmaß der 24-Stunden-Blutdrucksenkung unterschätzt wird. Schließlich konnte in der aktuellsten Metanalyse zur Therapie mit Antihypertensiva ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorantagonisten keine Sonderstellung unter den Antihypertensiva-Hauptgruppen eingeräumt werden, zu denen außerdem Kalziumantagonisten, Diuretika und Betablocker gehören (8).

Von pleiotropen Effekten einer RAAS-Blockade ist jetzt auch im begleitenden Editorial zu HOPE-3 nicht mehr die Rede (9). Hingewiesen wird auf die geringe Blutdrucksenkung als mögliche Ursache für den Misserfolg, bedauert wird die Verwendung von HCT an Stelle von Chlortalidon, das intensiver und länger den Blutdruck senkt. Ein Widerspruch zu den Ergebnissen der SPRINT-Studie (10) wird nicht gesehen, da die Blutdrucksenkung in SPRINT intensiver war und das Basisrisiko der Patienten höher. Daher erscheint es nicht verwunderlich, dass die antihypertensive Therapie in HOPE-3 nur dem Drittel der Patienten mit den höheren Blutdruckwerten nachweisbar nutzt. Die NNT pro Jahr zur Vermeidung eines CP-1-Ereignisses beträgt 350, zur Vermeidung eines CP-2-Ereignisses 311 Patienten.

Zur kombinierten Lipid- und Blutdrucksenkung:

Eine kombinierte Therapie von Rosuvastatin, Candesartan und HCT in der gewählten Dosis im Gesamtkollektiv der HOPE-3-Patienten führt im Vergleich zur Rosuvastatin-Monotherapie nur zu einer geringen Reduktion der NNT pro Jahr zur Vermeidung eines Ereignisses (für CP 1 auf 400, für CP 2 auf 467). Dieser Effekt ist überwiegend auf die (vordefinierte) Subgruppe mit systolischen Blutdruckwerten von über 143,5 mmHg zurückzuführen. Zwar ergibt sich statistisch für die Kombinationstherapie keine signifikante Interaktion in Abhängigkeit von der systolischen Blutdruckhöhe. Auffällig ist dennoch ein signifikante HR von 0,60 in der letztgenannten Gruppe. Für die Vermeidung von CP-1-Ereignissen in dieser Subgruppe errechnet sich eine jährliche NNT von 193, für CP-2-Ereignisse von 170.

Fazit für die Praxis

Bei Männern über 55 Jahre und Frauen über 65 Jahre ohne kardiovaskuläre Komplikationen und mit einem mittleren kardiovaskulären Risiko kann eine kombinierte Behandlung mit einem Sartan plus Diuretikum und einem Statin sinnvoll sein, wenn der systolische Blutdruck 140 mmHg übersteigt, auch wenn die LDL-Werte

nur um 140 mg/dl liegen. Gesenkt werden sollte die LDL-Konzentration um 30–40 mg/dl. Dies ist durch tägliche Gabe von 10 mg Rosuvastatin möglich, das in Deutschland allerdings noch nicht unter Festbetrag erhältlich ist. Ersatzweise könnten z. B. 20 mg Atorvastatin (6) gegeben werden.

Literatur

- 1 Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 2 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-1577.
- 3 Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al.: Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2021-2031.
- 4 Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P et al.: Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009-2020.
- 5 Yusuf S, Lonn E, Pais P et al.: Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2032-2043.
- 6 Collins R, Reith C, Emberson J et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.
- 7 Francis GS: ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 201-202.
- 8 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al.: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967.
- 9 Cushman WC, Goff DC, Jr.: More HOPE for Prevention with Statins. *N Engl J Med* 2016; 374: 2085-2087.
- 10 Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD et al.: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
manfred.anlauf@t-online.de