

Angiotensinkonverterende enzym hæmmerbehandling og kronisk iskæmisk hjertesygdom – nye indikationer?

Professor Torben Haghfelt & læge Anne Haghfelt

Syddansk Universitet, Odense Universitetshospital, Kardiologisk Forskningsenhed.

Offentliggørelsen af EUROPA-studiet [1] gør det rimeligt endnu engang at vurdere indikationerne for angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmerbehandling til patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom.

Baggrunden for EUROPA-studiet var, bl.a. eksperimentelle undersøgelser, der har sandsynliggjort en »vaskuloprotektiv effekt« af ACE-hæmmere med bedring af den koronare endotelcellefunktion samt antiproliferative og tilsyneladende antiaterosklerotiske effekter. Hertil kommer eksperimentelle data og kliniske undersøgelser, der har vist muligheden for med ACE-hæmmere at reducere venstre ventrikel-volumen og venstre ventrikel-masse; der er desuden vist en positiv virkning på venstre ventrikel- og arterievægsremodellering samt dokumenterede kliniske effekter i longitudinale undersøgelser med påvist reduktion i antallet af kardiovaskulære events hos patienter med ekkokardiografisk påvist systolisk venstre ventrikel-dysfunktion, uddrivningsfraktion (EF) $\leq 40\%$.

HOPE-undersøgelsen, der blev publiceret i 2000 [2] synes at dokumentere gunstige kliniske effekter på de primære *composite end-points*, ligesom totalmortaliteten blev signifikant reduceret – men til trods herfor er ACE-hæmmerbehandling ikke implementeret i samme omfang som f.eks. behandling med aspirin, statiner og/eller betablokkere i den sekundære profylaktiske behandling efter akut myokardieinfarkt (AMI) [3].

EUROPA-studiet omfattede 13.655 patienter med dokumenteret kronisk iskæmisk hjertesygdom, hvoraf 64% havde haft tidligere myokardieinfarkt, 61% havde fået angiografisk verificeret koronaraterosklerose, og 55% var tidligere blevet koronarrevaskulariseret. Efter en indkøringsperiode på fire uger, i hvilken alle patienter modtog ACE-hæmmeren perindopril, kunne 12.218 patienter efterfølgende randomiseres til at modtage perindopril 8 mg \times 1 daglig (6.110 patienter), mens 6.108 patienter fik placebo som tillæg til »konventionel behandling«. Gennemsnits followuptid var 4,2 år, og det primære endepunkt var kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller hjertestop. Statistiske analyser var efter *intention to treat*.

De patienter, der var inkluderet i EUROPA-studiet var såkaldt lavrisikopatienter, idet der var tale om patienter ned til

18-års-alderen, uden klinisk tegn på hjerteinsufficiens og med en relativ lav forekomst af diabetes mellitus (forekomst ca. 12%).

Undersøgelsesresultater

Blandt en population med en gennemsnitsalder på 60 år, hvoraf 85% var mænd, kunne det konstateres, at 603 (10%) på placebobehandling og 488 (8%) på perindoprilbehandling nåede det primære endepunkt, hvilket betyder en 20%'s relativ risikoreduktion (95% konfidensinterval (CI) 9-29, $p = 0,0003$). »Den konventionelle behandling« var ens i de to sammenlignede grupper og bestod bl.a. af 92% trombocythæmmerbehandling, 62% betablokkerbehandling og 58% lipidsænkende behandling. Den påviste forskel var konsistent i alle prædefinerede subgrupper og vedrørende sekundære endepunkter.

Forfatterne til artiklen konkluderer, at hos patienter med stabil koronar hjertesygdom uden klinisk tegn på hjerteinsufficiens kan perindoprilbehandling bedre prognosen signifikant, og det anføres, at 50 patienter skal behandles i en periode på op til fire år for at forebygge en *major* kardiovaskulær episode (*number needed to treat = 200*). Af denne grund foreslås det, at »behandling med perindopril som tillæg til konventionel medicinsk behandling bør overvejes til alle patienter med koronar hjertesygdom«.

Kommentarer

I såvel nationale som internationale rekommandationer anbefaler man i dag behandling med ACE-hæmmer-præparat til: 1) patienter med post-AMI-venstre ventrikel-dysfunktion og EF $\leq 40\%$, 2) patienter, der i forløbet af et akut myokardie-

Forslag til strategi vedrørende angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmerbehandling ved kronisk stabil koronarsygdom, inkl. post akut myokardieinfarkt (AMI)-patienter:

1. Patienter med uddrivningsfraktion (EF) $\leq 40\%$ (langtidsbehandling).
2. Patienter med forbigående/permanent klinisk hjerteinsufficiens i forløbet af akut myokardieinfarkt med vekslende diuretikabehov (uanset EF) (langtidsbehandling).
3. Patienter med blodtryk $>130/85$ mmHg.
4. Patienter med diabetes mellitus/»metabolisk syndrom«

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIENTERING

infarkt får forbigående venstresidig hjertesvigt og behov for diuretisk behandling uanset ekkokardiografisk målt EF, og 3) patienter med kronisk hjertesvigt og diuretikabehov (permanent eller forbigående).

Hertil kommer, at et tiltagende antal kardiologer gennem de seneste år med udgangspunkt i HOPE-studiet [2] har givet ACE-hæmmer-præparat efter såkaldte HOPE-kriterier, dvs. til patienter, der er ældre end 55 år og har dokumenteret iskæmisk hjertesygdom, perifer aterosklerotisk karsygdom og/eller tidligere apopleksi, specielt hvis blodtrykket (BT) var >130/85 mmHg. Herudover er det givet til patienter med diabetes mellitus og mindst én anden risikofaktor.

I EUROPA-studiet havde en stor del af patienterne efter nugældende kriterier behandlingskrævende hypertension (25-30%).

I nyere studier, bl.a. [4], er det vist, at prævalensen af diabetes mellitus blandt patienter med myokardieinfarkt er op imod 50%. Med disse oplysninger som baggrund, synes der at være tiltagende evidens for, at i det mindste højrisikopatienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom og efter overstået AMI er kandidater til ACE-hæmmer-behandling.

I HOPE-studiet [2, 3] syntes gevinsten først og fremmest at være til stede hos patienter med et BT 130/85 mmHg. Hvad angår EUROPA-studiet kunne det være interessant at få oplysninger om, i hvilket omfang perindoprilgevinsten kunne relateres til udgangsbloodtryksværdier. EUROPA-studiets resultater understøtter såvel eksperimentelle som kliniske undersøgelser, ikke mindst HOPE-undersøgelsen [2, 3] og fastslår værdien af årelang ACE-hæmmer-behandling til (udvalgte?) patienter med kronisk stabil koronarkarsygdom. I hvilket omfang ACE-hæmmer-behandling bør rekommanderes generelt til denne population, synes EUROPA-studiet imidlertid ikke at give det endelige svar på.

Patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom (og/eller perifer aterosklerotisk karsygdom, tidligere *stroke* eller postbypass hjertekirurgi) og et BT \leq 130/85 mmHg, normal EF, ingen tegn på kronisk hjertereinsufficiens og uden diabetes mellitus bør næppe generelt tilbydes årelang ACE-hæmmer-behandling efter vor nuværende viden, bl.a. ikke i forhold til forventet omkostningseffektivitet.

Litteratur

1. The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, Ramipril on cardiovascular events in high risk patients (HOPE-study). *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
3. Otterstad JE, Sleight P. The HOPE study: comparison with other trials of secondary prevention. *Eur Heart J* 2001;22:1307-10.
4. Norhammer A, Tenerz Å, Nielsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-4.

> ORIENTERING

Forskerskoler – fremtidens koncept til styrkelse af forskeruddannelsen

Forskeruddannelsen i Danmark var igennem mange år baseret på det individuelle mesterlærerpriincip, hvor samarbejdet mellem forskeraspirant og vejleder i de gunstigste tilfælde førte til en traditionel doktorgrad, såfremt projekterne lykkedes og kunne publiceres. Ph.d.-graden repræsenterer et mere struktureret forskeruddannelsesforløb med indbyggede obligatoriske elementer, og selv om den ikke anses for at rangere på samme niveau som doktorgraden indebærer den – til forskel fra doktorgraden – en dokumentation for de kompetencer den ph.d.-studerende har erhvervet sig under sin forskeruddannelse.

Forskerskoler

Ph.d.-graden tildeles af universiteterne til personer med kandidatexamen på basis af et studieforløb, der er beskrevet i Ph.d.-bekendtgørelsen. Forskerskoler (*graduate schools*) har i mange år været kendt fra udlandet.

I Danmark har Forskeruddannelsesrådet (FUR) igennem en årrække uddelt særskilte midler med henblik på at stimulere og internationalisere ph.d.-uddannelsen gennem oprettelse af *emnespecifikke forskerskoler*. En forskerskole er ikke en selvstændig institution, idet det stadig er universiteterne der i henhold til bekendtgørelsen foretager indskrivning og tildeling af ph.d.-graden. Men ved allokering af eksterne ressourcer til en forskerskole opstår der mulighed for at tilbyde de ph.d.-studerende en højere international standard i uddannelses-tilbuddene - og ved at samle flere institutioner under den samme forskerskole stimuleres det tværfaglige samarbejde og internationaliseringen, og dermed kvaliteten af forskeruddannelsen.

En forskerskole er en organisatorisk enhed af en vis størrelse med en veldefineret ledelse. En forskerskole kan være disciplinbestemt, forskningsobjektbestemt, anvendelsesbestemt eller metodebestemt. Forskerskolen omfatter normalt flere parter, som kan være universiteter, sektorforskningsinstitutter eller offentlige/private organisationer eller virksomheder. Forskerskolelederen skal være en velrenommeret forsker ansat ved et værtsuniversitet, hvor han refererer til dekan/rektor. FUR har i stigende grad lagt vægt på erhvervsrettede forskerskoler, hvor erhvervslivet bidrager med en væsentlig del af finansieringen. Størrelsen af forskerskoler er meget forskel-

Efter indlevering af manuskriptet har Forskeruddannelsesrådet udsendt pressemeddelelse om, at rådet nedlægges pr. 1. januar 2004. Samtidig har man udgivet publikationen *Fra Forskerakademiet til FUR*, som indeholder statistiske oplysninger om forskeruddannelsen i Danmark. Kan rekvireres på 3344 6200 (forsk@forsk.dk)