

Sekundärprävention mit Antihypertensivum Amlodipin bremst bei KHK-Patienten die Atherosklerose-Progression

NEW ORLEANS – „Wir können heute zum ersten Mal sagen, dass Amlodipin die Progression der Atherosklerose aufhält.“ Mit diesen Worten fasste Professor Dr. Steven E. Nissen aus Cleveland am Rande des wissenschaftlichen Jahrestreffens der American Heart Association (AHA) in New Orleans die brandaktuellen Resultate der CAMELOT-Studie zusammen.

Bei CAMELOT handelt es sich um eine der ersten klinischen Prüfungen überhaupt, in der Patienten einer kontrollierten Vergleichsstudie anschliessend zur unmittelbaren Erfassung des klinischen Effektes direkt in die Koronargefässe geschaut wurde. Das technische Mittel dazu: die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung.

Trotz verbesserter Therapieoptionen stellen Herz-Kreislauf-Krankheiten respektive koronare Herzkrankheit (KHK) in den Industrienationen

nach wie vor die Haupttodesursache dar. Offen ist bisher unter anderem die Frage des optimalen Einsatzes von Antihypertensiva bei KHK-

Patienten. Auch ist nicht klar, welche Blutdruckwerte therapeutisch angestrebt werden sollten, um die Prognose der Patienten optimal zu beeinflussen.

Ausserdem wird in der Fachwelt die Frage diskutiert, wie und womit dem folgen-schweren atheroskle-rotischen Prozess er-folgreich zu begegnen ist. Vor diesem Hin-tergrund wurde vor nunmehr fünf Jahren eine Doppelstudie gestartet: CAMELOT, gefolgt von NORMA-LISE¹.

In CAMELOT wurden 1991 Patienten mit symptomatischer KHK und abnormem Koronarangiogramm nach dem Zufalls-prinzip zusätzlich zur Standardtherapie (zum Beispiel Statin,

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Amlodipin	Plazebo	Enalapril	p-Wert*
Alter (Durchschnitt, Jahre)	57,3	57,2	58,5	0,20
Männer	76,3%	73,0%	71,9%	0,16
Body Mass Index (BMI)	29,9	29,7	29,7	0,72
LDL-Cholesterin (mmol/l)	2,49	2,4	2,42	0,04
Blutdruck, systolisch (mmHg)	129,5	128,9	128,9	0,76
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	77,7	77,6	77,2	0,54
Raucher	27,0%	27,9%	24,8%	0,41
Medizinische Anamnese:				
Hypertonie	61,4%	60,3%	59,7%	0,82
Diabetes	17,3%	19,8%	17,5%	0,42
Myokardinfarkt	37,4%	37,7%	40,3%	0,50
Schlaganfall	3,6%	4,1%	4,5%	0,74
Drei-Gefäss-Krankheit	34,7%	36,5%	34,8%	0,74
Standardtherapie Medikamenten-Anamnese:				
Statin	83,1%	84,3%	81,7%	0,46
Diuretikum	32,1%	33,4%	26,8%	0,02
Betablocker	74,2%	78,8%	74,7%	0,11
Aspirin	94,4%	95,4%	94,7%	0,69

* für Unterschiede zwischen den 3 Gruppen

ASS, Diuretikum, Betablocker, Alphablocker, sofern indiziert) mit Amlodipin (10 mg täglich; n=663), Enalapril (20 mg; n=673) oder Plazebo (n=655) behandelt. Die Patienten im Alter zwischen 32 und 82 Jahren hatten einen Blutdruck von durchschnittlich 129/78 mmHg und LDL-Cholesterin-Werte knapp unter 100 mg/dl (2,4 mmol/l, siehe Tabelle 1). Die Studienteilnehmer mussten im Koronar-Angiogramm mindestens eine Stenose von mehr als 20 % aufweisen.

274 der 1991 Patienten aus CAMELOT beendeten auch die Folgestudie NORMALISE. Hier wurde mittels intravaskulärer Ultraschall-Untersuchung (IVUS) der Effekt der Arzneitherapie auf die Koronargefäße geprüft. „Wir messen das Plaquevolumen in den Koronararterien und errechnen nach einer mathematischen Formel den Flächenanteil der Arterie, der von Plaques bedeckt ist“, erklärte Prof. Nissen die Methodik dieser neuen Technologie.

Abkürzungen

- ACE:** Angiotensin-Konversions-Enzym
- CAMELOT:** Comparison of Amlodipin versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis
- IVUS:** Intravaskuläre Ultraschall-Untersuchung
- KHK:** Koronare Herzkrankheit
- NORMALISE:** Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation
- PEACE:** Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition
- PREVENT:** Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial

„Die Geschichte passt zusammen“ Resultate von CAMELOT und NORMALISE überzeugen

„Es ist eindrucksvoll, die Ereignis-Kurven und IVUS parallel zu betrachten. Die ganze Geschichte passt zusammen. In der gleichen Weise, wie die Therapie die Atherosklerose verlangsamt, werden kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Ein sehr interessantes Ergebnis“, meinte Prof. Nissen im Hinblick auf die Resultate der Doppelstudie.



Professor Dr. Steven E. Nissen

Wie der Referent darlegte, konnten nach zweijähriger Beobachtungszeit (Follow-up) in der CAMELOT-Studie folgende Resultate dokumentiert werden: Sowohl Amlodipin als auch Enalapril bewirkten

eine Senkung des Blutdrucks um 5 mmHg systolisch und 2,5 mmHg diastolisch, während unter Plazebo ein leichter Anstieg um 0,7/0,6 mmHg verzeichnet wurde. Die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen be-

trug unter Plazebo 151 (23,1%), unter Enalapril 136 (20,2%) und unter Amlodipin 110 (16,6%) (siehe Tabelle 2). Das entspricht einer **signifikanten relativen Risikoreduktion von 30,9 %** für

Tabelle 2: CAMELOT: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse – primärer und sekundärer Endpunkt

Therapieausgang	Amlodipin (A)	Plazebo (P)	Enalapril (E)	A vs. P	A vs. E	E vs. P
Primärer Endpunkt	110 (16,6%)	151 (23,1%)	136 (20,2%)	0,003	0,10	0,16
Ausgewählte Komponenten						
Revaskularisierung	11,8%	15,7%	14,1%	0,03	0,24	0,30
Hospitalisierung wg. AP	7,7%	12,8%	12,8%	0,002	0,003	0,87
Hosp. wg. Herzinsuffizienz	0,5%	0,8%	0,6%	0,46	0,74	0,71
nicht-tödlicher MI	2,1%	2,9%	1,6%	0,37	0,49	0,11
Schlaganfall/TIA	0,9%	1,8%	1,2%	0,15	0,61	0,36
Herz-/Gefäßtod	0,8%	0,3%	0,7%	0,27	0,91	0,30
Gesamt-Mortalität	1,1%	0,9%	1,2%	0,82	0,87	0,67

AP = Angina pectoris; MI = Myokardinfarkt; TIA = transiente ischämische Attacke

Amlodipin verglichen mit Plazebo ($p=0,003$) und einer absoluten Risikoreduktion um 6,5 %. Die relative Risikoreduktion in der Enalapril-Gruppe war mit 15,3 % gegenüber Plazebo nicht statistisch signifikant ($p=0,16$). Während der Nutzen der Amlodipin-Therapie sich frühzeitig im Verlauf zeigte, begann der Effekt des ACE-Hemmers erst nach etwa 16 Monaten sichtbar zu werden, erklärte Prof. Nissen.

Als klinisch signifikant erwies sich in CAMELOT die **Reduktion der Hospitalisierungen** wegen Angina pectoris durch Amlodipin um 42 % verglichen mit Plazebo. Während die Hospitalisierungsrate nach 24 Monaten 7,9 % für Amlodipin betrug, wurden für Enalapril 13,1 % dokumentiert. Revaskularisierung war in der Amlodipin-Gruppe bei 11,4 % der Patienten erforderlich, unter Enalapril bei 14,1 % und unter Plazebo bei 15,7 %.

Die Resultate waren nach Auskunft von Prof. Nissen in allen vorgängig definierten Subgruppen konsistent und statistisch signifikant zugunsten des Kalziumantagonisten im Vergleich mit Plazebo.

Was zeigt IVUS?

Eine Gruppe von 274 Patienten der CAMELOT-Studie wurde bei identischem dreiarbigem Studiendesign zu Studienbeginn und am Ende der medikamentösen Intervention mittels IVUS evaluiert. Primärer Endpunkt war hier die prozentuale Veränderung der Atherommasse (percent atheroma volume, PAV). Wie Studienleiter Prof. Nissen erklärte, ergab sich für die Amlodipin-Gruppe ein Trend in Richtung Verlangsamung der Atherosklerose-Progression ($p=0,12$ versus Plazebo) (siehe Tabelle 3). Unter Plazebo zeigte sich im Verlauf der Studie eine signifikante Progression der Atherosklerose ($p<0,001$), unter Enalapril ein Trend zur Progression ($p=0,08$), und unter Amlodipin kam es quasi

CAMELOT im Detail

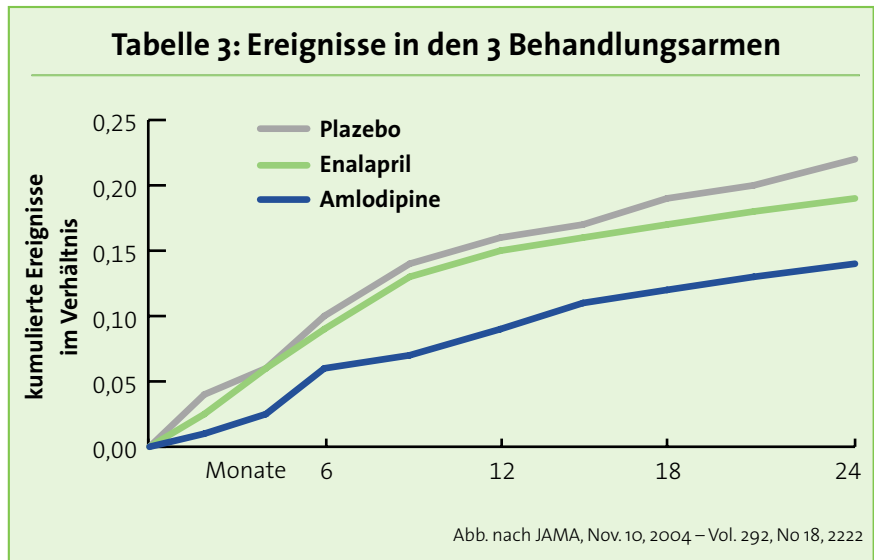
Hintergrund: Die Auswirkungen einer Behandlung mit einem Antihypertensivum bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und normalem bzw. gut eingestelltem Blutdruck sind ungewiss. Ziel der vorliegenden Studie war es folglich, die Wirkung von Amlodipin oder Enalapril versus Plazebo auf die kardiovaskuläre Ereignisrate bei normotensiven KHK-Patienten zu vergleichen.

Studiendesign: Randomisierte, doppelblinde Multizenterstudie über 24 Monate. Patientengut und Interventionen: 1991 Patienten im Alter zwischen 30 und 79 Jahren mit angiografisch dokumentierter KHK (Stenose über 20 %) und einem diastolischen Blutdruck unter 100 mmHg. Die Studienteilnehmer erhielten zusätzlich zu ihrer Standardtherapie nach dem Zufallsprinzip entweder Amlodipin (10 mg täglich), Enalapril (20 mg täglich) oder Plazebo. 274 dieser Patienten wurden im Rahmen einer Substudie (NORMALISE) zu Studienbeginn und nach der 24-monatigen Beobachtungsdauer zur Erfassung der Atherosklerose-Progression einer Untersuchung mittels IVUS unterzogen. Die IVUS-Untersuchung erfolgte im jeweils gleichen „Zielgefäß“ der Studienteilnehmer.

Studienendpunkte: Primärer Wirksamkeitsparameter war die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unter Amlodipin verglichen mit Plazebo. Als kardiovaskuläre Ereignisse galten Herz- und Gefäßtod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Revaskularisierung, Hospitalisierung wegen Angina pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke sowie neu diagnostizierte periphere Gefäßkrankheit. IVUS-Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Plaque-Volumens.

zum Stillstand ($p=0,31$). Die häufigste Komponente des primären Endpunkts in dieser Studie war die Notwendigkeit einer Revaskularisation. Amlodipin bewirkte hier eine Risikoreduktion um 27,4 % (absolut: 3,9 %). Wie die Ergebnisse vermuten lassen, die bei KHK-Patienten mit „norma-

lem“ Blutdruck gewonnen wurden, spielen die antiischämischen Eigenschaften von Amlodipin eine bedeutende Rolle. Andererseits kann die Blutdrucksenkung auch ihrerseits zur Risikoreduktion und zur Ver-ringerung der atherosklerotischen Progression beigetragen haben.



Wahl der Wirkstoffe für CAMELOT

Warum Amlodipin versus Enalapril?

In seiner Präsentation am Rande des Jahrestreffens der American Heart Association (AHA) in New Orleans erklärte Studienleiter Professor Dr. Nissen, warum diese beiden Wirkstoffe in CAMELOT respektive NORMALISE miteinander und gegen Plazebo verglichen wurden.

Der Kalziumantagonist Amlodipin (10 mg täglich) wurde gewählt, weil es sich um ein langwirkendes Antihypertensivum handelt, das auch für die Therapie der stabilen Angina pectoris zugelassen ist. Amlodipin hatte sich unter anderem in der PREVENT-Studie in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Verlangsamung der Atherosklerose-Progression als wirksam erwiesen². Letzterer Effekt war jedoch nur mittels ultrasonografischer Bildgebung erfassbar, nicht

koronarangiografisch. Experimentellen Befunden zufolge breiten sich atherosklerotische Läsionen initial in der äusseren Gefässwand aus und dringen dann allmählich zur Innenwand bzw. ins Lumen vor. Das könnte eine Erklärung für die Diskrepanz der Befunde darstellen. Der mittels Ultraschall dokumentierte Effekt von Amlodipin in PREVENT forderte weitere Untersuchungen heraus.

Amlodipin zeichnet sich zudem durch über die Blutdrucksenkung hinausgehende Wirkungen aus. Eine Arbeitsgruppe aus Japan berichtete kürzlich über die antiinflammatorische Aktivität dieses Kalziumantagonisten³. Beobachtet wurde eine Verlangsamung des atherosklerotischen Prozesses durch Amlodipin via Inhibition des Entzündungsgeschehens im Rattenmodell der langzeitigen Hemmung der Stickoxid (NO)-Synthese.

Enalapril ist ein ACE-Hemmer, der wie Amlodipin einmal täglich verabreicht werden kann. ACE-Hemmer haben sich in verschiedenen Studien als wirksam in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erwiesen^{4,5}.

Im Patienten-Interesse

Gemäss derzeitiger Lehrmeinung sollten alle Patienten mit Anzeichen einer stabilen Herz-Kreislauf-Krankheit oder Diabetes mit einem ACE-Hemmer behandelt werden⁶. Diese Ansicht ist zwischenzeitlich leicht ins Schwanken geraten. Wie nämlich die Resultate der PEACE-Studie zeigen, bewirkt ACE-

Hemmer-Zusatz bei Patienten mit stabiler KHK unter Standardtherapie keine weitere Senkung der kardiovaskulären Mortalität oder der Notwendigkeit für Revaskularisierungsmassnahmen⁷.

„Die Patienten in unserer Studie sollten eine hervorragende Therapie erhalten, und wir wollten in Erfahrung bringen, ob der ACE-Hemmer Enalapril oder Amlodipin einen zusätzlichen Nutzen zur State-of-the-Art-Standardtherapie bewirken könnte“, begründete Prof. Nissen die Wahl der Wirkstoffe für die CAMELOT-Studie.

Quelle: Wissenschaftliche Jahresversammlung der American Heart Association (AHA), 7. bis 10. November 2004, New Orleans. Pfizer-Briefing am 9. November 2004.

Referenzen:

- ¹ Nissen, S.E. et al., for the CAMELOT investigators: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–2226.
- ² Pitt, B. et al., PREVENT investigators: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510
- ³ Kataoka, C. et al.: Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H768–H774.
- ⁴ Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
- ⁵ Fox, K.M., 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 (9386): 782–788.
- ⁶ Boos, C.: Cardiovascular protection with ace inhibitors – more HOPE for EUROPA? *Med Sci Monit* 2004; 10 (12): SR23–28.
- ⁷ The PEACE Trial Investigators: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (20): 2058–2068

Schlussfolgerung des Studienleiters

Studienleiter **Professor Dr. Steven E. Nissen** fasste die Resultate von CAMELOT und NORMALISE wie folgt zusammen: „Bei Patienten mit angiografisch dokumentierter KHK und einem mittleren systolischen Blutdruck von 129 mmHg senkt Amlodipin den Blutdruck um 5/3 mmHg und reduziert die Rate an kardiovaskulären Ereignissen um 31%. Ausserdem reduziert Amlodipin die Revaskularisierungs-Rate um 27% und die Hospitalisierungsrate aufgrund von Angina pectoris um 42%. Die Reduktionen geschehen vor dem Hintergrund einer sehr fundierten Standardtherapie mit Statinen, Betablockern und Aspirin®. Ein Therapieregime mit Enalapril produziert kleinere nicht-signifikante Reduktionen von kardiovaskulären Ereignissen. Die mittels IVUS bestätigte Reduktion der Atherosklerose-Progression unter Amlodipin war statistisch signifikant bei Patienten mit über dem Durchschnitt liegendem Ausgangs-Blutdruck.“

Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
 Redaktion: Brigitte Richter, Dr. med. Erich Werner, Dr. med. Christine Mücke, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner, Vivien Heinz
 Produktion: Lilli Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.