

## Meilensteinstudie ACTION beim ESC-Kongress präsentiert

### Nifedipin GITS Therapie bei stabiler Angina pectoris

# Sicherheit bestätigt, weniger Angiographien

**MÜNCHEN – Die Symptomkontrolle bei stabiler Angina pectoris mit Nifedipin GITS ist langfristig sicher. Die medikamentöse Therapie mit dem Dihydropyridin hat – über das Gesamtkollektiv gesehen – keinen ungünstigen Effekt auf die Prognose. Sie trägt aber dazu bei, die Zahl an Koronarinterventionen zu reduzieren.**

Und: Bei KHK-Patienten mit Hypertonie schlägt sich die zusätzliche Blutdrucksenkung durch den Kalziumantagonisten auch in einer erniedrigten Ereignisrate nieder. Dies sind die Hauptergebnisse der ACTION-Studie, die in einer Hotlinesession am Kongress der European Society of Cardiology (ESC) in München erstmals präsentiert wurden.

Neben Betablockern und Nitraten werden auch Kalziumantagonisten zur symptomatischen Therapie bei stabiler Angina pectoris häufig verordnet. Doch gab es bislang keine grössere plazebo-kontrollierte Langzeitstudie mit klinischen Endpunkten für diese Indikation. Mit ACTION ist dieses Manko nun – zumindest für den lang wirksamen Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp Nifedipin GITS – behoben.

#### Sicherheits-Diskussion ist nun beendet

Eine „robust unabhängige“ Studienleitung hatte die Untersuchung initiiert und durchgeführt, betonte der Vorsitzende des Steering Committees, **Professor Dr. Philipp A. Poole-Wilson** bei der Präsentation der Studie. Hintergrund war die fehlende Datenbasis sowie die Mitte der 90er Jahre heftig entbrannte Debatte um die Sicherheit der Kalziumantagonisten. Immer wieder hatte vor allem die Arbeitsgruppe um **Professor Dr. Curt Furberg** aus Winston-Salem/North Carolina Bedenken geäußert, was die kardiovaskuläre Sicherheit dieser Wirkstoffe angeht.

Doch hatten verschiedene Studien und Analysen der letzten Jahre diese Bedenken nicht erhärten können. Nach ACTION sieht Prof. Poole-Wilson nun endgültig keinen Anlass mehr, die Sicherheit dieser Therapie in Zweifel zu ziehen. Es gab keinerlei Anzeichen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko, etwa für Herzinfarkte oder Herzinsuffizienz, unter dem Kalziumantagonisten. Ganz im Gegenteil kam es unter der Therapie mit Nifedipin GITS überraschenderweise sogar zu einer

signifikant um 29% geringeren Rate an neu aufgetretenen Herzinsuffizienzen.

#### Knapp 38 000 Patientenjahre ausgewertet

7665 Patienten nahmen an der Studie teil. Alle waren nach derzeitigen Standards eigentlich „optimal behandelt“, so Prof. Poole-Wilson: 99% erhielten eine antianginöse medikamentöse Therapie, 80% einen Betablocker, 86% bekamen ASS, und etwa zwei Drittel wurden mit einem Lipidsenker behandelt. Diese Basistherapie wurde dann randomisiert entweder mit einer zusätzlichen antianginösen Therapie mit Nifedipin GITS (auf 60 mg pro Tag auftitriert) oder Plazebo ergänzt.

Der Beobachtungszeitraum umfasste knapp fünf Jahre und damit 37 867 Patientenjahre. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Tod, Herzinfarkt, refraktärer Angina, neu auftretender Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder peripherer Revaskularisierung. In diesem primären Endpunkt bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Ereignisraten lagen bei 4,6 pro 100 Patientenjahre unter Nifedipin und 4,75 pro 100 Patientenjahre unter Plazebo.

Die Wahrscheinlichkeit für Tod, irgendein kardiovaskuläres Ereignis oder einen derartigen Eingriff lag bei 9,32 pro 100 Patientenjahre unter dem Kalziumantagonisten und bei 10,5 unter Plazebo. Dieser signifikante Unterschied war laut Prof. Poole-Wilson vor allem einer verringerten Rate an Koronarangiographien und Interventionen unter Nifedipin GITS um relativ 18% (von 1068 auf 895) zu verdanken (siehe Abb.).

#### Medikamentöses Potential voll ausschöpfen!

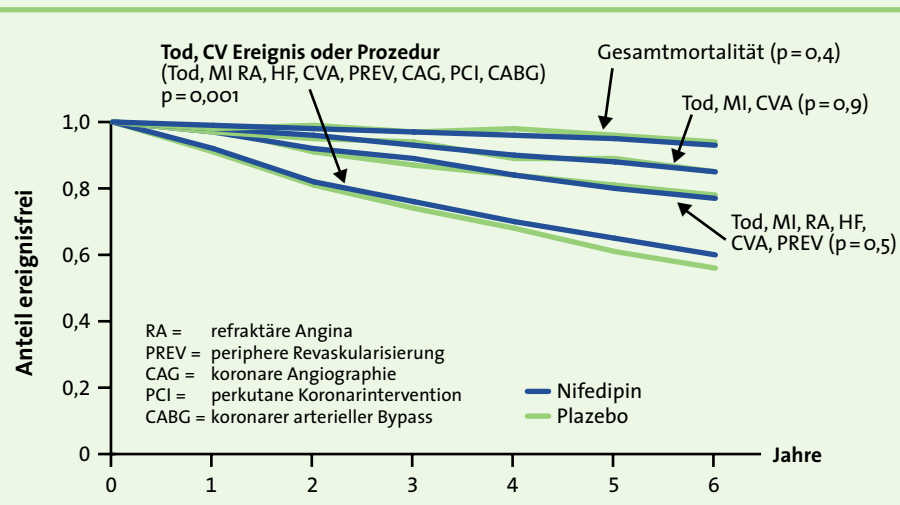
Dieses Teilergebnis – die geringere Zahl der Koronarangiographien unter Nifedipin GITS – ist für Prof. Poole-Wilson eines der für die Praxis wichtigsten Ergebnisse der Studie. Die Studie

zeige, dass es Sinn mache, „das Potential dieser Medikamente voll auszuschöpfen, bevor man zu invasiveren Massnahmen greift“. Dies ist vor allem auch unter Kostenaspekten bei einer insgesamt alternden Bevölkerung und einer in den letzten Jahren dramatisch gestiegenen Zahl von Koronarinterventionen von grossem Interesse.

Ein zweites bedeutsames Resultat der Studie sei, dass damit die Diskussion um die Sicherheit der Kalziumantagonisten nun endgültig als beendet betrachtet wer-

den könne. Übrigens hatte der Blutdruck in der Nifedipin GITS Gruppe um 6/3 mmHg im Vergleich zu Plazebo abgenommen. In der Gruppe der Patienten, die mit einer Hypertonie (Blutdruckwerte über 140/90 mmHg) in die Studie aufgenommen worden waren, zeigte sich sogar ein signifikanter prognostischer Benefit der Nifedipin GITS Therapie bezüglich des primären Endpunktes. In dieser Subgruppe wurden die Schlaganfälle signifikant um 38% und Herzinsuffizienzen um 33% reduziert.

#### Ereignisfreies Überleben



Berücksichtigt man neben Tod und kardiovaskulären Ereignissen auch Koronarangiographien und -interventionen, zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die mit Nifedipin GITS behandelten Angina-Patienten.

#### Interview mit Professor Dr. med. Georg Noll, Kardiologe aus Zürich

## Die wichtigsten Botschaften für die Praxis aus ACTION

#### Was sind die wichtigsten Botschaften aus der ACTION-Studie für die Praxis?

**Prof. Noll:** Die wichtigste Message ist: Die Therapie mit Nifedipin GITS ist sicher. Da gibt es jetzt keine Diskussion mehr. Das gilt für Patienten mit KHK und auch solche nach Infarkt. Ausserdem wirkt es offensichtlich gut gegen die Symptome. Das ist wohl der Grund, warum weniger Patienten unter Nifedipin GITS angiographiert wurden. Die Lebensqualität unter den verschiedenen Behandlungen in der Studie wird noch analysiert werden.

#### Welches der Einzelergebnisse hat Sie besonders überrascht?

**Prof. Noll:** Eines der beeindruckendsten Ergebnisse war für mich, die reduzierte Rate an neu auftretenden Herzinsuffizienzen unter Nifedipin GITS. Wir neigen ja eher zur Vorsicht beim Einsatz von Kalziumkanalblockern bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Dass sich jetzt in ACTION sogar ein protektiver Effekt zeigte, ist meiner Ansicht nach zwei Aspekten zu verdanken: der anti-ischämischen Wirkung von Nifedipin GITS und der durch

den Kalziumantagonisten bedingten Blutdrucksenkung. Aus Hypertonie-Studien wissen wir, dass die Reduktion des Blutdrucks auch das Risiko senkt, neu eine Herzinsuffizienz zu entwickeln.

### Und unter praktischen Aspekten, was war da besonders interessant?

**Prof. Noll:** Der zweite eindrucksvolle Ergebnis ist, dass es in der Nifedipin GITS-Gruppe signifikant weniger Angiographien gab. Das ist natürlich vor allem vor dem Hintergrund der ständig zunehmenden Kosten im Gesundheitswesen interessant.

### Wie erklären Sie sich den Unterschied in den Angiographieraten?

**Prof. Noll:** Ich denke, es bedeutet, dass die Nifedipin GITS-Patienten weniger symptomatisch waren. Denn Angina-Symptome sind die häufigste Indikation für eine Angiographie. Interessant ist auch, dass Bypass-Operationen bei den Patienten unter dem Kalziumkanalblocker verringert waren. Zu solchen Eingriffen entschliesst man sich vor allem bei einer Mehrgefässerkrankung. Man könnte

also daraus schliessen, dass die Arteriosklerose bei den mit Nifedipin GITS behandelten Patienten weniger ausgeprägt war.

### Haben Sie aus der Studie etwas gelernt?

**Prof. Noll:** Was wir als Kardiologen aus dieser Studie sicher lernen können ist, dass wir auch darauf zu achten haben, bei diesen Patienten mit stabiler KHK die Hypertonie ausreichend zu behandeln. Vor allem in der Gruppe der Hypertoniker zeigte sich ja ein signifikanter prognostischer Benefit durch Nifedipin GITS.

### Aber in der Gesamtgruppe ergab sich kein Prognosevorteil durch die Kalziumantagonisten-Therapie ...

**Prof. Noll:** Durch die zusätzliche Nifedipin GITS-Behandlung wurde immerhin die Zahl der Angiographien um 18 %, die der Bypass-Operationen um 21 % und die Rate neuer Herzinsuffizienzen um 29 % verringert! Und dies bei sehr gut behandelten KHK-Patienten! Ausserdem war der Effekt unabhängig von Alter, Geschlecht, der linksventrikulären Auswurfraction oder einem vorausgegangenem Infarkt!

### Wie sieht das optimale Management von Patienten mit stabiler Angina pectoris heute in der Praxis aus? Hat sich durch ACTION hier etwas verändert?

**Prof. Noll:** KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten ASS, Statin und Betablocker erhalten. Wenn die Symptome damit nicht genügend kontrolliert sind, zusätzlich einen Kalziumantagonisten. Nitrate sind angezeigt für die Anfallsbehandlung.



Prof. Dr. med. Georg Noll

Erst wenn die Patienten dann weiterhin symptomatisch sind, sollte die Angiographie folgen. Dies haben die ACTION-Ergebnisse nochmals bestätigt: Bevor man teure weitere Optionen nutzt, sollte man erst die medikamentöse Therapie ausreizen. Nur bei jüngeren Patienten, etwa einem 40jährigen, würde ich die Angiographie nach vorne ziehen. Denn dann ist sie von

prognostischer Bedeutung: Wenn der eine Dreifgefässerkrankung hat, dann möchte ich nicht riskieren, diese zu verpassen.

### Anstelle von Nifedipin werden heute häufig modernere lang wirksame Kalziumantagonisten gegeben. Sind die Ergebnisse von ACTION Ihrer Meinung nach auch auf andere Kalziumkanalblocker übertragbar?

**Prof. Noll:** Nifedipin in der aktuellen lang wirksamen Form ist ein ausgezeichnetes Medikament zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und Angina pectoris in der Praxis, es ist anderen Kalziumantagonisten mit ähnlicher Pharmakodynamik sicherlich ebenbürtig. Daher halte ich es für durchaus sinnvoll, Nifedipin GITS für diese Indikationen einzusetzen – es gibt bei der stabilen KHK keine ähnliche Studie für ein anderes Medikament. Allerdings gehe ich davon aus, dass die Ergebnisse von ACTION schon auch auf andere Kalziumantagonisten übertragbar sind. Aber nur, weil es älter ist, spricht dies nicht dagegen Nifedipin GITS einzusetzen – doch dies gilt natürlich nur für die in der Studie geprüfte Formulierung und ist auf keinen Fall auf kurz wirksames Nifedipin übertragbar!

## Kardiovaskulärer Schutz mit Kalziumantagonisten

# Protektion über die Blutdrucksenkung hinaus

Für den kardiovaskulären Schutz ist eine effektive Blutdrucksenkung „extrem wichtig“. Dies hat auch die ACTION-Studie bestätigt. Um die Blutdruckziele zu erreichen, sind jedoch häufig Antihypertensivkombinationen

notwendig. Gerade Kalziumantagonisten eignen sich als Kombinationspartner. Und: Nifedipin kann über seine Wirkung auf die Endothelfunktion hinaus noch einen zusätzlichen Nutzen entfalten.

**Professor Dr. Giuseppe Mancina** von der Universität Mailand betonte am *Satellitensymposium* des Unternehmens Bayer die grosse Bedeutung einer guten Blutdruckkontrolle für die kardiovaskuläre Protektion. Einen Beleg dafür liefert die Auswertung der „blood pressure lowering treatment trialist collaboration“ aus dem Jahr 2003, in die Daten von mehr als 200 000 Patienten eingingen. Die Liste der Ereignisse, deren Risiko sich durch eine wirksame Blutdrucksenkung reduzieren lässt, ist nach dieser Metaanalyse ziemlich lang: Schlaganfälle, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, koronare Herzerkrankung, kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinsuffizienz, und auch insgesamt das Sterberisiko werden verringert. Auch in der ACTION<sup>1</sup>-Studie zeigte sich der positive Einfluss der Blutdrucksenkung. Im Vergleich zu Placebo wurde in der Gruppe mit Nifedipinbehandlung der Blutdruck um 6/3 mmHg gesenkt, die Herzfrequenz stieg um einen Schlag pro Minute an, berichtete Studienleiter **Professor Dr. Philip A. Poole-Wilson**, London, am *ESC-Kongress* in München.

**Professor Dr. Henry Elliot**, Glasgow, erinnerte daran, dass in der INSIGHT<sup>2</sup>-Studie die einmal tägliche Gabe von Nifedipin GITS<sup>3</sup> ebenso stark den Blutdruck senkte wie eine Diuretika-kombination und auch zu einer äquivalenten Prävention kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse führte. In ACTION zeigte sich ebenfalls ein prognostisch günstiger Effekt der zusätzlichen Blutdrucksenkung durch den Kalziumantagonisten bei denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn noch hypertensiv waren und einen Blutdruck über 140/90 mmHg hatten. In dieser Gruppe, so Prof. Elliot, wurde durch Nifedipin GITS das Risiko für irgendein kardiovaskuläres Ereignis signifikant um 17% gesenkt. Aufgeschlüsselt nach Ereignissen waren es vor allem Schlaganfälle (-38%) und neu aufgetretene Herzinsuffizienz (-33%), die verhindert wurden. Prof. Mancina und Prof. Elliot sehen sogar spezielle Vorteile des Kalziumantagonisten gegenüber anderen Antihypertensiva. Prof. Elliot erinnerte daran,

dass in INSIGHT – bei gleicher Blutdrucksenkung – nur Nifedipin GITS, aber nicht die Diuretika die Zunahme der Intima-Media-Dicke (IMT) in den Karotiden verhindert hatte. **Professor Dr. Ton Rabelink**, Universität Utrecht, zitierte Studien, in denen ein Einfluss von Nifedipin GITS auf die Endothelfunktion nachgewiesen wurde. Die gestörte und inhibierte NO-Freisetzung am Endothel sei Ursache der Arteriosklerose, erläuterte der Niederländer. Nifedipin GITS könne in therapeutischen Dosierungen die NO-Freisetzung steigern, die Hämodynamik verbessern und bremse die Monozytenadhäsion am Endothel. „Klare anti-inflammatorische Effekte“ seien dem Kalziumantagonisten zuzuschreiben, die sich auch in der ENCORE<sup>4</sup>-Studie bestätigt hätten: Über zwei Jahre gegeben, verbesserte Nifedipin GITS in dieser Studie deutlich die Endothelfunktion. Prof. Mancina wies noch auf weitere Vorzüge „neuerer Antihypertensiva wie der Kalziumantagonisten“ hin, etwa den

### Professor Dr. med. Philip A. Poole-Wilson, London, Studienleiter von ACTION:

„Für mich ist die Botschaft aus ACTION sehr einfach: Ärzte sollten die medikamentöse Therapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zunächst optimieren, bevor sie diese weiter schicken, um teure Untersuchungen vorzunehmen!“  
„Wir sollten nicht vergessen, bei stabiler Angina pectoris geht es nicht nur um die Prognose, die ist oft ziemlich gut. Aber es handelt sich auch um Patienten, die Schmerzen und die Angst haben. Mit Nifedipin GITS haben wir ein Medikament, das symptomatisch sehr effektiv und – wie wir jetzt wissen – zudem sicher ist!“

Umstand, dass sie im Vergleich zu Betablockern und Diuretika auch das Diabetesrisiko reduzieren. Bei sehr vielen Hypertonikern lassen sich die Therapieziele nur mit einer Kombination von Antihypertensiva erreichen. Und gerade als Kombinationspartner spielten die Kalziumantagonisten eine wichtige Rolle, so der italienische Experte.

<sup>1</sup> Poole-Wilson P.A. et al., on behalf of the ACTION (a Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators: Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION): randomised controlled trial. *Lancet* 364: 849–857 (2004)  
<sup>2</sup> International nifedipine GITS study intervention as a goal in hypertension treatment  
<sup>3</sup> Gastro-intestinal therapeutic system  
<sup>4</sup> Evaluation of nifedipine and cerivastatin on recovery of endothelial function

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Bayer (Schweiz) AG  
Redaktion: Sonja Böhm, Winfried Powollik  
Layout: Vivien Heinz, Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

**Gekürzte Fachinformation:** **Indikationen:** Hypertonie (alle Dosierungen), chronisch-stabile Angina Pectoris (nur Adalat<sup>®</sup> CR 30 mg und Adalat<sup>®</sup> CR 60 mg). **Dosierung:** Hypertonie: 1x täglich eine Tablette 20, 30 oder 60 mg. Angina pectoris: 1x tägl. 1 Tablette 30 oder 60 mg **Anwendungshinweis:** Die Retardtabletten dürfen nicht zerkratzt oder gebrochen werden. Morgens mit etwas Flüssigkeit schlucken. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Nifedipin, Herz-Kreislaufschock, gleichzeitige Gabe von Rifampicin, Patienten mit künstlichem Darmausgang. **Vorsichtsmassnahmen:** Vorsicht ist geboten bei systol. Blutdruck unterhalb 90 mmHg, bei schweren Einengungen des Gastrointestinaltraktes, bei Patienten mit verminderter Leberfunktion. Wie auch bei anderen gefässaktiven Substanzen können am Anfang einer Behandlung mit Nifedipin sehr selten Angina pectorisartige Beschwerden auftreten. **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:** Asthenie, Gesichtsrötung, Wärmegefühl, Palpitationen, Obstipation, periphere Ödeme, Benommenheit, Kopfschmerzen. **Interaktionen:** Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin oder Chinidin erhöhte Digoxinpiegel bzw. erniedrigte Chinidinpiegel. Mit Cimetidin kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung kommen. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz. Liste B (Stand November 2000), alle Dosierungen und Packungsgrößen sind kassenzulässig.