Kardiovaskuläre Medizin 2005;8:119–122



*Thomas F. Lüscher, Roberto Corti*

HerzKreislaufzentrum,
Kardiologie,
UniversitätsSpital Zürich

# Die Rehabilitierung der Kalziumantagonisten – eine Lektion für Ärzte und Forscher

Kalziumantagonisten sind Medikamente, welche in den 1960er Jahren von Alfred Fleckenstein in ihrer Wirkung auf das Herz und die Gefässe untersucht wurden [1, 2]. Bald zeigte sich, dass es sich um wirksame Hemmer von Kanälen handelte, welche den Kalziumeinstrom in den Gefäss- und Herzmuskelzellen regeln. In den 1970er Jahren wurden sie daher zunehmend in die Behandlung von Durchblutungsstörungen des Herzens, so insbesondere der Angina pectoris [3], wie auch der Hypertonie eingeführt [4]. In den 1980er Jahren gehörten Kalziumantagonisten zu den meist verschriebenen Medikamenten in dieser Diagnosegruppe und galten als eine wesentliche Bereicherung des therapeutischen Arsenals.

Die Langzeitwirkungen dieser Medikamente waren leider bis dahin nur in kleineren Studien untersucht worden, welche vorwiegend Surrogat-Endpunkte wie Koronarstenosen, Ischämie oder Blutdruck als primären Endpunkt hatten. Damit blieb die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Medikamentenklasse bezüglich härterer Endpunkte wie Überleben, Herzinfarkt und Hirnschlag wenig dokumentiert. Dies gab Anlass zu verschiedenen Metaanalysen, welche vor allem durch Curt Furberg am Cardiology Update 1995 mit grosser Wirkung präsentiert wurden. Seine Aussage: «Calcium-antagonists kill patients» schockierte nicht nur die Teilnehmer des Postgraduate-Kurses, sondern bald auch die Leser wissenschaftlicher Journale und schliesslich der Zeitungen und Medien. Kurz darauf erschien die Metaanalyse von Curt Furberg im «Circulation» [5], begleitet von drei Editorials [6–8], welche die kontroversen Aussagen unterstützten bzw. zu relativieren versuchten. Konkret behauptete Curt Furberg damals, dass Kalziumantagonisten, und insbesondere Nifedipin, dosisabhängig das Auftreten von Herzinfarkten erhöhen würden. Später kamen auch andere Vorwürfe wie eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen und Blutungen dazu [9]. Dabei wurde die Metaanalyse als schlüssige Evidenz hingestellt und der Rückzug dieser Medikamente gefordert. Die Warnung von Franz Messerli (damals in New Orleans) – «Metaanalysis is like a bouillabaise, one rotten fish makes it stink» – verhallte ungehört.

Die Lage dieser Medikamentenklasse wurde weiter durch eine fast gleichzeitig erschienene Case-control-Studie von Psaty et al. [10] verschlechtert, welche ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, welche mit Kalziumantagonisten behandelt wurden, nahelegte. Alsbald suchte man auch nach pathophysiologischen Erklärungen, und in der Tat konnte in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass vor allem kurzwirkende Kalziumantagonisten akut zu einer deutlichen Aktivierung der Muskelsympathikusaktivität und auch der Herzfrequenz führen [11]. Die physiologische Adaptationen auf die durch die Medikamente bewirkte Vasodilatation wurde als prognostisch ungünstig erachtet. Eine Folgestudie, welche die chronische Behandlung mit verschiedenen Kalziumantagonisten untersuchte, konnte nur eine geringe Aktivierung des Sympathikus nachweisen [12].

Furbergs Initiative blieb nicht ohne Folgen: Zum einen trat er als weisser Ritter in den Medien auf, prozessierte gar gegen Kollegen und wies darauf hin, dass von pharmazeutischen Firmen unterstützte Forscher unlauter positiv über diese tödlichen Medikamente berichten würden. Kurzum: Curt Furberg machte sich auf, den Augias-Stall von korrupten Ärzten und der mit ihnen paktierenden Industrie auszuräumen.

Dass wirklich aussagekräftige Studien, nämlich grosse randomisierte kontrollierte

Korrespondenz:
Prof. Thomas F. Lüscher
Abteilungsleiter Kardiologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
E-Mail: cardiotfl@gmx.ch

Trials mit Tausenden von Patienten, welche auch darauf ausgelegt waren, schlüssige Antworten über Morbidität und Mortalität zu liefern, nicht vorhanden waren, wurde aufgrund dieser Diskussion bald allen klar. Die pharmazeutischen Firmen, welche Kalziumantagonisten herstellten, entschieden sich doch, vielleicht spät, aber immerhin unter dem öffentlich entstandenen Druck, solche Studien umgehend durchzuführen. Auch das National Institute of Health hatte bereits aufgrund anderer Überlegungen eine Studie mit über 40 000 Hypertonikern geplant und eine Teilfinanzierung durch einen Hersteller von Kalziumantagonisten erhalten. Aufgrund dieser Initiativen entstanden heute für die klinische Praxis wichtige Studien wie: INSIGHT [13], ALLHAT [14], ACTION [15] sowie VALUE [16]. Nur eine Studie, nämlich ACTION war eine Plazebo-kontrollierte Studie, welche Nifedipin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und normaler linksventrikulärer Funktion untersuchte, während ALLHAT und INSIGHT sowie VALUE alle bei Patienten mit arterieller Hypertonie einen Kalziumantagonisten, sei es Nifedipin oder Amlodipin, mit einem anderen Antihypertensivum verglichen, meist einem Diuretikum oder einem ACE-Hemmer.

Was können wir nun aufgrund der überwältigenden Evidenz, welche wir aus diesen grossen Trials an insgesamt über 60 000 Patienten erhalten haben, für die Kalziumantagonisten-Kontroverse folgern? Im allgemeinen lässt sich sagen, dass alle Aussagen von Curt Furberg wie auch von Psaty et al. [10] sich als unwahr erwiesen haben. Weder konnte in einer der neuen Grossstudien unter einer Behandlung mit Kalziumantagonisten eine Übermortalität oder eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet werden, noch liessen sich vermehrt Karzinome oder Blutungen nachweisen. Im Gegenteil: Untersuchungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie zeigten allesamt, dass Kalziumantagonisten nicht nur – wie bereits bekannt – äusserst potente blutdrucksenkende Medikamente sind, sondern, dass sie auch, mindestens vergleichbar wie andere Antihypertensiva, Komplikationen der arteriellen Hypertonie wie Herzinfarkt und Hirnschlag verhindern. Im Vergleich zu ACE-Hemmern schnitten – entgegen den Erwartungen vieler – Kalziumantagonisten teilweise sogar eher besser ab. Auch die Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit, wie im ACTION-Trial [15], zeigten, dass Kalziumantagonisten – obschon sie auch bei diesen Patienten mit einer leichten Erhöhung der Herzfrequenz assoziiert waren – nicht vermehrt zu tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkten führen, sondern bei unveränderter Mortalität die Hospitalisationen sowie das Auftreten einer neuen Herzinsuffizienz sogar reduzieren. Eine Untergruppenanalyse bei Koronarikern mit einer bekannten arteriellen Hypertonie zeigte sogar eine Reduktion klinischer Ereignisse unter Nifedipin [17].

Was sind die Lehren aus diesen Kontroversen? Zum ersten lässt sich sagen, dass Metaanalysen und Fall-kontrollierte Studien mit grösster Vorsicht interpretiert werden müssen. Nicht selten sind die in Metaanalysen zusammengeführten Studien wenig aussagekräftig und die Bouillabaise wird nicht dadurch schmackhafter, wenn man möglichst vieles zusammen giesst, da sich darunter immer auch faule Fische finden. Entsprechend erweisen sich Schlussfolgerungen aus Metaanalysen in grösseren kontrollierten Studien nicht selten als unrichtig. Fall-kontrollierte Studien andererseits leiden an anderen methodologischen Problemen, nämlich dem «bias by indication», d.h. der Tatsache, dass mit bestimmten Medikamenten behandelte Patienten sich von der Vergleichsgruppe oft stark unterscheiden. In keinem Fall ersetzen Metaanalysen und Fall-kontrollierte Studien grosse randomisierte kontrollierte Trials, welche darauf ausgelegt sind, Änderungen in Morbidität und Mortalität nachweisen zu können.

Weiter zeigt uns diese Geschichte auch, dass das moralische Auftreten im Gewand des weissen Ritters alleine noch nicht Wahrheit verbürgt. Ironischerweise musste Curt Furberg selber als einer der Principal Investigators der ALLHAT-Studie in der Diskussion der Publikation im Journal of the American Medical Association seine Meinung revidieren [14]. Dass er Dank seiner Kontroverse eine unglaubliche Publizität für seine Person entfalten konnte, ist eine Ironie der eigenen Art. Somit sollten wir uns bei der Wahrheitsfindung in erster Linie an die Qualität der Untersuchungen halten, an ihre Methodik, ihr Design und somit ihre Fähigkeit, solide Aussagen machen zu können, und uns nicht ausschliesslich in der Diskussion über ihre Finanzierung verlieren. Die Fixierung auf die Finanzierung alleine hat uns hier zweifellos in die Irre geführt. Was nützt uns die Untersuchung aus dem New England Journal of Medicine, welche zeigt, dass die von der Pharmaindustrie-unterstützte Forschung günstigere Resultate für die Kalziumantagonisten erbrachten [18]?

Die jüngsten grossen Trials unterstützten weitgehend die Aussagen dieser Autoren, jedenfalls eher, als die der wenig unterstützten Forscher. Vielleicht überlegt man sich in den Universitäten und in der Industrie das Design und die Methodik einer Studie eingehender, wenn es um Ausgaben bzw. Funding geht. Wir sollten uns in Zukunft verstärkt an die Qualität der Arbeit halten, wenn es um wichtige Aussagen geht – dies alleine hilft uns weiter.

Eine weitere Lehre wäre für die Gegenwart zu ziehen: Die gegenwärtige Debatte um COX-2-Hemmer und andere Antirheumatika, welche sich vorwiegend auf Metaanalysen und Studien stützt, welche nicht dazu angelegt wurden, Unterschiede im Auftreten von Herzinfarkten aufzuzeigen [19, 20], sind erneut im Zentrum des Interesses von Klinik und Forschung, der Zulassungsbehörden wie auch der Presse. Auch hier werden wir niemals aufgrund von Metaanalysen kleinster Studien, mit klinischen Ereignisraten im Prozentbereich, eine Antwort finden. Auch die grossen epidemiologischen Databases helfen uns hier nur zum Teil weiter [21]. Dass vorab die Presse das zwingende Anliegen eines definitiven Trials mit etwa 20 000 Patienten, der zur Klärung der Frage der Sicherheit und Wirksamkeit dieser wichtigen schmerz- und entzündungshemmenden Mittel mit höhnischen Schlagzeilen bekämpft, zeigt erneut, wie wenig wir aus der Vergangenheit zu lernen vermögen oder, dass nur «bad news» mitteilungswürdig erscheinen. Gewiss, eine solche Studie hätte bereits vor drei bis vier Jahren gemacht werden sollen. Das Zögern der Industrie war ausschliesslich durch Eigeninteressen geprägt, durch den Versuch, Gewinn ohne Investment zu machen. Dies sollte uns zum Wohle der Patienten nicht davon abhalten, das Notwendige wenigstens jetzt zu tun.

Es gibt nur einen Weg zur Wahrheit: qualitativ hochstehende und für die zu beantwortenden Fragen genügend gross angelegte klinische Trials. Wer dies bekämpfen will, macht weder der Medizin noch den Patienten einen Gefallen.

## Literatur

1 Fleckenstein A, Kammermeier H, Doring HJ, Freund HJ. [On the action mechanism of new coronary dilators with simultaneous oxygen saving myocardial effects, Prenylamine and Iproveratril. 1.]. Z Kreislaufforsch 1967;56:716–44.
2 Fleckenstein A, Kammermeier H, Doring HJ, Freund HJ. [On the method of action of new types of coronary dilatators with simultaneous oxygen-saving myocardial effects, prenylamine and iproveratril. 2.]. Z Kreislaufforsch 1967;56: 839–58.
3 Dawson JR, Whitaker NH, Sutton GC. Calcium antagonist drugs in chronic stable angina. Comparison of verapamil and nifedipine. Br Heart J 1981;46:508–12.
4 Heber ME, Broadhurst PA, Brigden GS, Raftery EB. Effectiveness of the once-daily calcium antagonist, lacidipine, in controlling 24-hour ambulatory blood pressure. Am J Cardiol 1990;66:1228–32.
5 Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326–31.
6 Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension. Time for reevaluation? Circulation 1995;92: 1079–82.
7 Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and mortality. Grave defects in the dossier. Circulation 1995;92:1068–73.
8 Kloner RA. Nifedipine in ischemic heart disease. Circulation 1995;92:1074–8.
9 Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, Legault C, Troost BT. Surgical bleeding: unexpected effect of a calcium antagonist. BMJ 1995;310:776–7.
10 Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995;274:620–5.
11 Wenzel RR, Allegranza G, Binggeli C, et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics. J Am Coll Cardiol 1997;29:1607–14.
12 Binggeli C, Corti R, Sudano I, Luscher TF, Noll G. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension. Hypertension 2002;39:892–6.
13 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356: 366–72.
14 Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–97.
15 Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:849–57.
16 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022–31.
17 Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, Brouwer S, Poole-Wilson PA. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. J Hypertens 2005;23:641–8.
18 Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. N Engl J Med 1998;338:101–6.
19 Finckh A, Aronson MD. Cardiovascular risks of cyclooxygenase-2 inhibitors: where we stand now. Ann Intern Med 2005;142:212–4.
20 Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet 2005;365:475–81.
21 Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364:2021–9.