DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 49, S. 20; Ausgabe 03 / 2015

Risikofaktor Polypharmazie: Vorsicht mit Antihypertensiva bei sehr alten und gebrechlichen Patienten

Zum Nutzen der Hypertoniebehandlung im sehr (!) hohen Alter gibt es nach wie vor wenig und zudem widersprüchliche Ergebnisse aus Studien. Die randomisierte kontrollierte HYVET-Studie hatte gezeigt, dass auch Hypertoniker > 80 Jahre mit systolischen Blutdruckwerten > 160 mmHg von einer frühzeitigen Blutdrucksenkung auf 150 mmHg profitieren (1, 2). Allerdings galten in HYVET schwerwiegende Komorbiditäten (z.B. Herz- oder Niereninsuffizienz, Demenz) sowie erforderliche Betreuung in einer Pflegeeinrichtung als Ausschlusskriterien. Daten aus Beobachtungsstudien und die tägliche klinische Erfahrung zeigen, dass eine intensive antihypertensive Therapie bei sehr alten, gebrechlichen Patienten oft nicht toleriert wird. Die aktuellen US-amerikanischen Leitlinien geben als Zielwert bei Patienten ≥ 60 Jahre Blutdruckwerte von 150/90 mmHg vor, ohne auf hohes Alter, Gebrechlichkeit oder Komorbiditäten einzugehen (3). Die Leitlinien der europäischen Fachgesellschaften überlassen in einer Klasse-I-C-Empfehlung die Entscheidung in dieser Patientengruppe dem behandelnden Arzt, ohne Blutdruck-Zielwerte anzugeben (4). Eine aktuell publizierte Studie (PARTAGE) einer französischen Forschergruppe bestätigt diese zurückhaltende Vorgehensweise (5).

In die PARTAGE-Studie – eine longitudinale Beobachtungsstudie – wurden 1.127 gebrechliche Patienten im Alter von ≥ 80 Jahren (im Mittel 88 Jahre, 78% Frauen) aus französischen und italienischen Pflegeheimen eingeschlossen (Januar 2007 bis Juni 2008) und über zwei Jahre nachbeobachtet. In einer früheren Publikation der Ergebnisse (6) hatte sich eine Korrelation zwischen niedrigen systolischen Blutdruckwerten (Messung: zweimal drei assistierte Selbstmessungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen, insgesamt 18 Messungen) und erhöhter Gesamtletalität ergeben. Diese war in der unteren Blutdruck-Terzile (130 mmHg) um 30% erhöht. Die Assoziation blieb auch nach Adjustierung bestehen, z.B. nach Alter, Geschlecht, Komorbiditäten oder kognitiver Funktion. Die Ursachen hierfür waren letztlich nicht klar. Offenbar waren niedrige Blutdruckwerte in dieser Patientengruppe auch Ausdruck prognostisch ungünstiger Begleitfaktoren, z.B. Mangelernährung und Herzinsuffizienz. Da die Teilnehmer im Mittel 7,1 Arzneimittel – davon 1,7 Antihypertensiva – einnahmen, vermuteten die Autoren Polypharmazie als einen weiteren Ko-Faktor und führten dazu eine separate Analyse durch (5).

Methodik: Im oben beschriebenen Kollektiv wurde die Interaktion der Faktoren „Blutdruck“ und „Zahl der Antihypertensiva“ untersucht, die dafür in binäre Kovariable geteilt wurden: Blutdruck 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg und Zahl der Antihypertensiva 2 vs. ≥ 2. Primärer Endpunkt war die Gesamtletalität.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Ergebnisse: Die Gruppe der Patienten, die einen systolischen Blutdruck 130 mmHg hatten und ≥ 2 Antihypertensiva einnahmen, umfasste 227 Patienten (20,1%; mittlerer Blutdruck 119 mmHg; mittlere Zahl der Antihypertensiva 2,6). Die übrigen 900 Patienten (79,9%) nahmen im Mittel nur 1,5 Antihypertensiva und hatten einen systolischen Blutdruck von im Mittel 142 mmHg. Im zweijährigen Beobachtungszeitraum starben 32,2% der Patienten mit niedrigem Blutdruck, die ≥ 2 Antihypertensiva eingenommen hatten, dagegen nur 19,7% aller übrigen Patienten (davon 14,5% bzw. 9,4% aus kardiovaskulären Ursachen). Die drei Gruppen innerhalb dieser 900 übrigen Patienten (d.h. Blutdruck ≥ 130 mmHg *plus* bzw. *oder* Zahl der Antihypertensiva 2 unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Gesamtletalität (p = 0,72). Das Letalitätsrisiko bei Blutdruck 130 mmHg *plus* Einnahme von ≥ 2 Antihypertensiva war nach Adjustierung gegenüber den anderen Gruppen um 78% erhöht; dieser Effekt wurde in seiner Größenordnung in drei vordefinierten Subanalysen bestätigt (s. Tab. 1). Er blieb auch erhalten nach Ausschluss kardiovaskulärer Komorbiditäten und nach Ausschluss von Patienten, die antihypertensiv wirkende Arzneimittel aus anderer Indikation einnahmen (z.B. Herzinsuffizienz, Arrhythmien).

Diskussion: Dass die Letalität auch gegenüber den beiden Patientengruppen hochsignifikant erhöht ist, auf die nur einer der beiden Faktoren zutrifft (d.h. Blutdruck 130 mmHg *oder* Einnahme ≥ 2 Antihypertensiva), deutet darauf hin, dass keiner dieser beiden Faktoren (Hypotonie, Polypharmazie) allein dafür verantwortlich ist, sondern deren Kombination. Letztlich bleibt die Ursache für die erhöhte Letalität auch bei dieser Auswertung der PARTAGE-Studie unklar. Die Autoren postulieren eine Hypoperfusion wichtiger Organe wie Gehirn, Nieren, Herz aufgrund einer eingeschränkten Autoregulation bei sehr alten Patienten als weiteren kausalen Faktor. Hinweise auf einen Einfluss von Komorbiditäten ergeben sich aus der multivariaten Analyse nicht; die Autoren weisen aber darauf hin, dass möglicherweise andere, nicht erfasste Faktoren existieren. Außerdem war eine Adjustierung nach dem Schweregrad der Komorbiditäten nicht möglich; sie hätte möglicherweise ein differenzierteres Bild ergeben. Die Autoren betonen, dass diese reine Beobachtungsstudie zwar keine Evidenz liefert, ob bei Blutdruckwerten 130 mmHg die antihypertensiven Arzneimittel verringert werden sollten. Die Resultate wiesen aber darauf hin, dass die antihypertensive Behandlung bei sehr alten und gebrechlichen Patienten weniger intensiv durchzuführen und Polypharmazie möglichst zu vermeiden ist. Leider werden in der Studie die Antihypertensiva nicht spezifiziert angegeben und ausgewertet.

Fazit: Eine nur an isolierten (Surrogat-)Parametern ausgerichtete intensive Arzneimitteltherapie kann negative Auswirkungen haben. Dies ist insbesondere bei Hochrisikopatienten (sehr hohes Alter, Gebrechlichkeit, Komorbiditäten) der Fall, wenn allgemein definierte Therapieziele nur durch Polypharmazie zu erreichen sind. Eine aktuelle, industrieunabhängige Beobachtungsstudie bestätigt, dass dies wohl auch für die antihypertensive Therapie zutrifft. Therapieentscheidungen sollten stets im Rahmen einer umfassenden Beurteilung des individuellen Patienten (Alter, Komorbiditäten, Gebrechlichkeit, Polypharmazie) erfolgen. Künftige Leitlinien sollten nach Möglichkeit individuelle Empfehlungen für die rasch wachsende Gruppe von sehr alten Patienten mit multiplen Komorbiditäten enthalten, speziell für besonders geeignete antihypertensive Wirkstoffe.

Literatur

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

1. Beckett,N., et al. (HYVET = **HY**pertension in the **V**ery **E**lderly **T**rial):BMJ 2011, **344**, d7541 Link zur Quelle . AMB 2012, **46**, 13. Link zur Quelle
2. Beckett,N.S., et al. (HYVET= **HY**pertension in the **V**ery **E**lderly **T**rial): N. Engl.J. Med. 2008, **358**, 1887 Link zur Quelle . AMB 2008, **42**, 52. Link zur Quelle
3. James, P.A., et al.: JAMA2014, **311**, 507. Link zur Quelle
4. Mancia, G., et al.: Eur.Heart J. 2013, **34**, 2159. Link zur Quelle
5. Benetos, A., et al.(PARTAGE = Predictive values of blood pressure and arterial stiffness ininstitutionalized very aged population): JAMA Intern. Med. Published online February16, 2015. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8012. Link zur Quelle
6. Benetos, A., et al.(PARTAGE = Predictive values of blood pressure and arterial stiffness ininstitutionalized very aged population): J. Am. Coll. Cardiol. 2012, **60**, 1503.Link zur Quelle

Tabelle 1
Zwei-Jahres-Gesamtletalität sehr alter, gebrechlicher Patienten mit Blutdruck < 130 mmHg und Einnahme von ≥ 2 Antihypertensiva vs. alle anderen Patienten (nach 5)

Letalität	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
Adjustiert*	1,78 (1,34-2,37); p < 0,001
Im Vergleich mit "propensity-score-matched" Teilnehmern	2,05 (1,37-3,06); p < 0,001
Nach Ausschluss kardio-vaskulärer Komorbiditäten	1,73 (1,29-2,32); p < 0,001
Nach Ausschluss von Nicht-Hypertonikern	1,76 (1,28-2,41); p < 0,001

* nach Alter, Geschlecht, BMI < 25, Charlson Comorbidity Index und Activities of Daily Living Scale

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.