DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 34, S. 45a; Ausgabe 06 / 2000

Alpha-1-Blocker zur primären Therapie der Hypertonie? Abbruch des Doxazosin-Arms in der ALLHAT-Studie

Der Alpha-1-Blocker Doxazosin ist als Antihypertensivum in den vergangenen Jahren sehr in Mode gekommen. 1998 wurden in Deutschland über 1 Mio. Verordnungen ausgestellt mit einem Umsatz von über 100 Mio. DM (1). Nun gerät diese Substanz wegen unerwünschter Wirkungen ins Zwielicht. In der durch öffentliche Gelder finanzierten US-amerikanischen ALLHAT-Studie wird prospektiv und multizentrisch an über 42000 Patienten mit arterieller Hypertonie und mindestens einem weiteren Risikofaktor untersucht, inwieweit durch eine konsequente medikamentöse Blutdruck- und Lipidsenkung (CSE-Hemmer) koronare Ereignisse verhindert werden können (2). Die antihypertensive Therapie wird in der ersten Behandlungsstufe mit einem Thiazid-Diuretikum (Chlortalidon = Hydro-long-Tablinen, Hygroton), einem Kalziumantagonisten mit langer Halbwertszeit (Amlodipin = Norvasc), einem ACE-Hemmer (Lisinopril = Acerbon, Coric, Lisihexal) oder einem Alpha-1-Blocker (Doxazosin = Cardular PP u.v.a.) durchgeführt. Die Patienten wurden nach dem Schlüssel 1,7:1:1:1 randomisiert. Chlortalidon ist die Referenzsubstanz.

Etwa 9000 Patienten wurden dem Doxazosin-Arm zugelost und erhielten den Alpha-Blocker in einer Dosierung von 2, 4 oder 8 mg/d. Der Zielblutdruck sollte unter 140/90 mmHg liegen. Wenn die Monotherapie hierfür nicht ausreichend war, wurde mit zuvor definierten Kombinationspartnern (Atenolol, Reserpin, Clonidin, Hydralazin) eine eskalierende Kombinationsbehandlung durchgeführt.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,3 Jahren wurde der Doxazosin-Arm abgebrochen, weil im Vergleich zur Diuretika-Gruppe vermehrt sekundäre Endpunkte eingetreten waren. Dabei handelte es sich vor allem um die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (8,1% vs. 4,4%; Relatives Risiko = RR: 2,04). Aber auch Schlaganfälle (RR: 1,19), Angina pectoris (RR: 1,16) und notwendige koronare Revaskularisationen (RR: 1,15) waren signifikant häufiger. Insgesamt war das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, um 25% erhöht. Diese Beobachtung war konstant in allen untersuchten Subgruppen (Alter über oder unter 65 Jahre, farbige oder weiße Patienten, Diabetiker oder Nicht-Diabetiker). Der primäre Endpunkt Tod blieb unbeeinflußt (RR: 1,03). Da die demographischen und klinischen Parameter in beiden Gruppen gleich waren, wird nun angenommen, daß das häufigere Auftreten von Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Ereignissen bei hypertensiven Patienten mit der Substanz Doxazosin in ursächlichem Zusammenhang steht.

Zudem ist erwähnenswert, daß die Blutdruckeinstellung mit Doxazosin etwas ungünstiger war. So wurde der mittlere systolische Blutdruck nach 3 Jahren um 2 mmHg höher gemessen als in der Referenzgruppe mit Chlortalidon (138/78 mmHg vs. 136/78 mmHg). Die Senkung des Blutdrucks unter den Zielwert gelang zudem bei 58% der Patienten nur mit der höchst möglichen Doxazosin-Dosis (8 mg/d) und bei 44% auch nur mit einem oder zwei weiteren Kombinationspartnern (29% Atenolol, 5%

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

Reserpin, 14% Clonidin, 10% Hydralazin). Die korrespondierenden Daten für Chlortalidon waren: Maximaldosis (25 mg/d) bei 53% und Kombinationstherapie bei 37% erforderlich.

Fazit: Doxazosin ist als Erst-Stufen-Antihypertensivum nicht effektiver, tendenziell sogar etwas schwächer wirksam als die Standardtherapie mit einem Thiazid-Diuretikum. Zudem führt Doxazosin offenbar häufiger zur Herzinsuffizienz oder verhindert nicht im selben Maße wie ein Chlortalidon die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder anderer kardiovaskulärer Ereignisse. Ob die etwas stärkere systolische Blutdrucksenkung um 2 mmHg durch Chlortalidon in der ALLHAT-Studie alleine diesen Unterschied erklärt, ist mehr als fraglich. Vermutlich spielen auch hämodynamische und neurohumorale Veränderungen eine Rolle.

Literatur

1. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 1999. Springer Berlin, Heidelberg 2000.
2. ALLHAT Trialists (**A**ntihypertensive and **L**ipid-**L**owering Treatment to Prevent **H**eart **A**ttack **T**rial): JAMA 2000, **283**, 1967.

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