DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 34, S. 84; Ausgabe 11 / 2000

Neuere Daten zu Kalziumantagonisten bei Hypertonie

Im Lancet (2000, **356**, 359) erschien kürzlich eine skandinavische Studie von L. Hansson et al. (NORDIL = **NOR**dic **DIL**tiazem), in der die Langzeiteffekte von Diltiazem mit denen von Diuretika und Betarezeptoren-Blockern bei fast 11000 Patienten (Alter 50-74 Jahre) mit diastolischen Blutdruckwerten > 100 mmHg nach randomisierter Zuteilung zu verschiedenen Gruppen verglichen wurden. Nach einer basalen Periode der Blutdruckmessung wurde *Gruppe A* mit 180-360 mg Diltiazem/d behandelt, bei Studienbeginn zunächst mit einem kurzwirksamen, nach 1997 mit einem retardierten Präparat. Ließ sich der Blutdruck hiermit nicht unter die Zielgröße von 90 mmHg diastolisch senken, konnten im Schritt 2 ein ACE-Hemmer und im Schritt 3 ein Diuretikum oder ein Beta-Blocker hinzugefügt werden. In *Gruppe B* wurde die Therapie mit einem Diuretikum oder einem Beta-Blocker begonnen. Als Schritt 2 konnten diese beiden Antihypertensiva kombiniert und im Schritt 3 ein ACE-Hemmer hinzugefügt werden. Die Studiendauer betrug fünf Jahre. Primäre Endpunkte waren nichttödlicher und tödlicher Schlaganfall bzw. Herzinfarkt und andere kardiovaskuläre Todesfälle.

Systolischer und diastolischer Druck wurden in *Gruppe A und B* in vergleichbarem Maße um 20,3/18,7 vs. 23,3/18,7 mmHg gesenkt. Primäre Endpunkte ereigneten sich in *Gruppe A* bei 403 und in *Gruppe B* bei 400 Patienten. Im Hinblick auf nichttödlichen und tödlichen Schlaganfall betrug das relative Risiko (*Gruppe A vs. B*) 0,8 und bezüglich nichttödlichem und tödlichem Herzinfarkt 1,16, d.h. Schlaganfälle wurden durch Diltiazem und Herzinfarkte durch Diuretika/Beta-Blocker effektiver verhindert. An Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen signifikant häufiger in *Gruppe A*, hingegen Abgeschlagenheit, Atemnot und Impotenz häufiger in *Gruppe B*.

Die Autoren halten aufgrund dieser Studie Diltiazem für ähnlich wirksam wie Diuretika oder Beta-Blocker mit nichtsignifikanten Trends zugunsten *Gruppe B* beim Herzinfarkt und zugunsten *Gruppe A* bei Schlaganfällen.

In einer anderen multizentrischen, vergleichenden Studie (doppeltblind, randomisiert) werden die Ergebnisse an 6321 Patienten im Alter von 55-80 Jahren mit Blutdruckwerten über 150/95 mmHg oder über 160 mmHg systolisch vorgestellt, die initial mit retardiertem Nifedipin oder mit einem Diuretikum behandelt wurden (Brown, M.J., et al.: Lancet 2000, **356**, 366). Der Name dieser Studie ist INSIGHT = **IN**ternational Nifedipine GITS **S**tudy: **I**ntervention as a **G**oal in **H**ypertension **T**reatment. In dieser Studie erhielt *Gruppe A* initial 30 mg/d langwirkendes Nifedipin in einem sogenannten gastrointestinalen Transportsystem. *Gruppe B* erhielt initial 25 mg Hydrochlorothiazid plus 2,5 mg Amilorid/d. Die Titration der Dosis erfolgte anfangs durch Verdopplung und im nächsten Schritt durch Zugabe von 25-50 mg Atenolol oder 5-10 mg Enalapril/d. Primärer Endpunkt waren kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

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

Der primäre Endpunkt ereignete sich bei 200 Patienten (6,3%) in *Gruppe A* und bei 182 Patienten (5,8%) in *Gruppe B*. Die Blutdrucksenkung war in *Gruppe A und B* vom 2. bis zum 48. Monat nach Studienbeginn gleich. Signifikant mehr Patienten brachen die Therapie in *Gruppe A* (n = 725) als in *Gruppe B* (= 518) wegen Nebenwirkungen ab. Abbrüche aus anderen Gründe waren nicht signifikant verschieden. Primäre Endpunkte traten bei 200 vs. 182 Patienten in *Gruppe A vs. B* auf. Die Zahlen der nicht tödlichen Herzinfarkte, der Fälle von Plötzlichem Herztod und der Schlaganfälle waren nicht unterschiedlich. 16 Patienten in *Gruppe A* und 5 Patienten in *Gruppe B* erlitten tödliche Herzinfarkte und 24 Patienten in *Gruppe A* und 11 Patienten in *Gruppe B* entwickelten eine nichttödliche Herzinsuffizienz. Diese letzteren Unterschiede waren noch nicht signifikant, aber im Trend zu Ungunsten von Nifedipin. Die meisten Todesfälle waren nicht kardiovaskulärer Ursache.

Die Autoren schließen, daß die Medikamente der *Gruppe A und B* bezüglich der Prävention kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Komplikationen in gleichem Maße effektiv sind. Die Wahl der Medikamente könne sich nach dem Blutdruckeffekt und der Verträglichkeit der Medikamente richten.

In einem Editorial von S. MacMahon und B. Neal zu diesen beiden Studien (Lancet 2000, **356**, 352) wird der derzeitige Erkenntnisstand über die Wirksamkeit verschiedener Gruppen von Antihypertensiva diskutiert. Neben den klassischen Risikosenkern, Diuretika und Betarezeptoren-Blockern, haben offenbar auch ACE-Hemmer und, nach den vorliegenden und anderen Studien, auch Kalziumantagonisten einen protektiven Effekt hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen. Kalziumantagonisten scheinen jedoch zur Verhinderung von Herzinsuffizienz nicht so wirksam zu sein wie andere Regime. Sicher scheint zu sein, daß Alpharezeptoren-Blocker koronare Ereignisse deutlich weniger verhindern als ein auf Diuretika basierendes Behandlungsregime. Obwohl die hier referierten Studien NORDIL und INSIGHT mit etwa 10000 bzw. 6000 Patienten bereits sehr umfangreich sind, würden weit größere Vergleichsstudien benötigt, um kleinere Unterschiede zwischen den Antihypertensiva hinsichtlich ihrer protektiven Wirkung auf die verschiedenen Aspekte kardiovaskulärer Komplikationen mit statistischer Sicherheit erkennen zu können.

Fazit: Diuretika, Betarezeptoren-Blocker und wahrscheinlich auch ACE-Hemmer sind die Mittel der ersten Wahl in der Hypertonie-Behandlung. Alpharezeptoren-Blocker sollten nicht als Mittel der ersten Wahl betrachtet werden. Diltiazem und stark retardiertes Nifedipin können ebenfalls verwendet werden. Über andere langwirkende Kalziumantagonisten wie Amlodipin und Felodipin liegen diesbezüglich noch keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

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