DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 34, S. 29; Ausgabe 04 / 2000

Behandlung der arteriellen Hypertonie bei älteren Menschen

In der schwedischen STOP-Hypertension-Studie wurden Ende der 80er Jahre mehr als 1600 ältere Menschen mit diastolischem Bluthochdruck antihypertensiv mit einem Diuretikum, Betarezeptoren-Blocker oder Plazebo behandelt. Es fand sich über 2 Jahre eine signifikante Reduktion der Studienendpunkte Letalität (2,2% vs. 3,8%) oder Schlaganfälle (2,4% vs. 3,9%). Da auch andere Studien zu ähnlichen Ergebnissen kamen, führte dies zu der Empfehlung, auch ältere asymptomatische Hochdruckpatienten sorgsam antihypertensiv zu behandeln (s.a. AMB 1994, **28**, 81).

Nun legten die STOP-Untersucher eine Nachfolgestudie vor, bei der eine sehr große Zahl älterer hypertensiver Patienten mit 3 verschiedenen antihypertensiven Regimen behandelt wurden. Es sollte die Stellenwert der konventionellen Antihypertensiva (Beta-Blocker, Diuretika) mit der von modernen Mitteln (ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten) verglichen werden.

In diese offene, aber prospektive und randomisierte STOP-Hypertension-2-Studie wurden von 1992-94 multizentrisch in ganz Schweden 6614 Patienten eingeschlossen (1). Die Studienteilnehmer mußten einen diastolischen Blutdruck über 105 mmHg *oder* einen systolischen Blutdruck über 180 mmHg haben und zwischen 70 und 84 Jahre alt sein. Das mittlere Alter betrug 75 Jahre, und es waren überwiegend Frauen (66%). Die demographischen Daten sowie die kardiovaskulären Risiken waren in den 3 Behandlungsarmen (s.u.) gleich verteilt (anamnestisch 3% Myokardinfarkt, 8% Koronare Herzkrankheit, 4% Schlaganfall, 2% Herzinsuffizienz, 11% Diabetes mellitus, 9% Raucher).

Die Patienten wurden drei Behandlungsstrategien zugelost: Therapie mit Diuretika oder Beta-Blocker nach Wahl des behandelnden Arztes (n = 2213) oder mit ACE-Hemmer (n = 2205) oder Kalziumantagonist (n = 3196). Die Ärzte konnten aus folgenden Substanzen wählen: Hydrochlorothiazid/Amilorid-Kombination (25 mg/2 mg), Atenolol (50 mg), Metoprolol (100 mg), Pindolol (5 mg), Enalapril (10 mg), Lisinopril (10 mg), Felodipin (2,5 mg) und Isradipin (2,5 mg). Wenn mit einer Monotherapie der Blutdruck nicht ausreichend einzustellen war, sollte nach einem vorgegebenen Schema ein zweites Mittel zugegeben werden: Diuretikum plus Beta-Blocker, Beta-Blocker plus Diuretikum, ACE-Hemmer plus Diuretikum und Kalziumantagonist plus Beta-Blocker.

Ergebnisse: Es konnten insgesamt 33249 Patientenjahre ausgewertet werden, was einer Beobachtungszeit von etwa 5 Jahren pro Patient entspricht. Die erzielte Blutdrucksenkung in den einzelnen Gruppen war gleich (im Mittel von 194/98 auf 159/81 mmHg). Hierzu war in der konventionellen Gruppe bei 37% der Patienten ein zweites Antihypertensivum notwendig. In der ACE-Hemmer-Gruppe mußte bei 33% und in der Kalziumantagonist-Gruppe bei 38% die Therapie erweitert werden (s. Tab. 1).

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

Tödliche kardiovaskuläre Ereignisse traten bei insgesamt 659 Patienten auf (10%); dies entspricht 19,8 Todesfällen/1000 Patientenjahre oder einer Wahrscheinlichkeit von 2%/Jahr. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall (tödlich/nicht tödlich), Myokardinfarkt (tödlich/nicht tödlich) und Letalität aus anderen Gründen wurde von 1347 Patienten erreicht (20,3%). Dies entspricht einer Häufigkeit von 40,5 Ereignissen/1000 Patientenjahre oder 4%/Jahr. Auch bei diesem kombinierten Endpunkt fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsstrategien. Dies galt auch für die Subgruppe der Diabetiker.

Lediglich beim Vergleich der ACE-Hemmer- mit der Kalziumantagonist-Gruppe fanden sich zwei signifikante Unterschiede: unter ACE-Hemmern traten seltener nicht tödliche Herzinfarkte (4,3% vs. 5,3%) und Linksherzdekompensation (13,9% vs. 17,5%) auf als unter Kalziumantagonisten (zum Vergleich: in der konventionellen Gruppe 4,9% Herzinfarkte, 16,4% Linksherzdekompensation).

Die sechs häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den einzelnen Gruppen sind in Tab. 1 dargestellt. Auffallend ist, daß unerwünschte Wirkungen viel häufiger sind, als sie nach der Literatur (2) zu erwarten waren. So traten z.B. Husten unter ACE-Hemmer bei 30% (Lit. bis 20%) und Knöchelödeme unter Kalziumantagonisten bei 25% (Lit. bis 10%) der Patienten auf. Häufungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden bei allen Substanzen beobachtet und sind vermutlich auf die Besonderheiten der Pharmakokinetik und -dynamik im Alter zurückzuführen. In der STOP-2-Publikation bleibt leider unerwähnt, wie häufig *gravierende* Nebenwirkungen aufgetreten sind, z.B. Verschlechterung der Nierenfunktion, Angioödem, Synkope oder orthostatischer Blutdruckabfall mit Stürzen, Elektrolytentgleisung oder bedrohliche bradykarde Herzrhythmusstörungen.

Fazit: Die vielgepriesenen und häufig verordneten modernen Antihypertensiva wie ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten sind bei der ältereren Menschen nicht besser als die altbewährten Mittel Diuretika oder Betarezeptoren-Blocker. Daher sollten die Leitlinien zur Hypertoniebehandlung des US Joint National Commitee on High Blood Pressure (s. AMB 1998,**32**,33) auch bei Patienten über 70 Jahre angewendet werden. Danach sind die ACE-Hemmer nur bei bestimmten Begleiterkrankungen, wie Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus mit Proteinurie als Mittel der ersten Wahl zu bevorzugen.

Wenn konkurrierende Substanzen gleich wirksam sind, sollte nicht das beste Marketing, sondern die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen neben dem Preis die Auswahl entscheiden. Daher ist die in STOP-2 erfaßte Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei einer sehr großen Zahl älterer Patienten wichtig. Diese Studie zeigt, daß die Gefährlichkeit von Arzneimitteln bei älteren Menschen unterschätzt wird, wenn man sich an den Daten der großen Studien orientiert. Zu dieser Fehleinschätzung kommt es, weil in den meisten Studien ältere Menschen deutlich unterrepräsentiert sind, obwohl sie in der Praxis die Mehrzahl der Patienten darstellen.

Literatur

1. Hansson, L., et al. (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2): Lancet 1999, **354**, 1751.
2. Müller-Oerlinghausen, B., Lasek, R., Düppenbecker, H., Munter, K.-H.: Handbuch der unerwünschten

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

Arzneimittelwirkungen. Urban & Fischer, München 1999. S. 237 u. 269.

Tabelle 1
Liste der sechs häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den drei Antihypertensiva-Gruppen

Beta-Blocker oder Diuretikum*	ACE-Hemmer**	Kalzium-antagonist***
Schwindel 27,8%	Husten 30,1%	Knöchelödeme 25,5%
Dyspnoe 11,8%	Schwindel 27,7%	Schwindel 24,5%
Kalte Hände/Füße 9,1%	Knöchelödeme 8,7%	Kopfschmerzen 10%
Knöchelödeme 8,5%	Kopfschmerzen 7,7%	Flush 9,7%
Alpträume 5,8%	Dyspnoe 7,3%	Dyspnoe 8,5%
Kopfschmerzen 5,7%	Palpitationen 5,3%	Palpitationen 7,9%

* in 37% Kombination; ** in 33% Kombination mit Diuretikum;
*** in 38% Kombination mit Beta-Blocker

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