

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

STAESSEN JA, CELIS H, FAGARD RH, GASOWSKI J, THIJS L, WANG JG
*Einsatz von Dihydropyridinen in der Behandlung von Hypertonie
bei älteren Patienten: Ergebnisse der Systolic Hypertension in
Europe (Syst-Eur) Studie*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;
4 (3), 24-38*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

EINSATZ VON DIHYDROPYRIDINEN IN DER BEHANDLUNG VON HYPERTONIE BEI ÄLTEREN PATIENTEN: ERGEBNISSE DER SYSTOLIC HYPERTENSION IN EUROPE (SYST-EUR) STUDIE

Summary

The Syst-Eur study investigated whether active antihypertensive treatment could reduce cardiovascular complications in elderly patients with isolated systolic hypertension. Patients (≥ 60 years) were randomly assigned to active treatment ($n = 2398$), ie, nitrendipine, with the possible addition of enalapril and hydrochlorothiazide, or to matching placebos ($n = 2297$). In the intention-to-treat analysis, the between-group difference in blood pressure amounted to 10.1/4.5 mmHg ($p < 0.001$). Active treatment reduced the incidence of fatal and nonfatal stroke (primary endpoint) by 42 % ($p = 0.003$). On active treatment all cardiac endpoints decreased by 26 % ($p = 0.03$) and all cardiovascular endpoints by 31 % ($p < 0.001$). Cardiovascular mortality was slightly lower on active treatment (-27 %; $p = 0.07$), but all-cause mortality was not influenced (-14 %; $p = 0.22$). For total ($p = 0.009$) and cardiovascular mortality ($p = 0.09$), the benefit of antihypertensive treatment weakened with advancing age

and for total mortality it decreased with lower systolic blood pressure at entry ($p = 0.05$). The benefits of active treatment were not independently related to sex or to the presence of cardiovascular complications at entry. The antihypertensive regimen was more effective in patients with diabetes than in those without diabetes at entry. Further analyses also suggested benefit in patients who were taking nitrendipine as the sole therapy. The per-protocol analysis largely confirmed the intention-to-treat results. Active treatment reduced all strokes by 44 % ($p = 0.004$), all cardiac endpoints by 26 % ($p = 0.05$) and all cardiovascular endpoints by 32 % ($p < 0.001$). Total mortality was reduced by 26 % ($p = 0.05$), but a similar reduction in cardiovascular mortality did not reach statistical significance in this analysis. Compared with placebo, active treatment also reduced the incidence of dementia by 50 %. Stepwise antihypertensive drug treatment, starting with the dihydropyridine calcium-channel blocker nitrendipine, improves prognosis in elderly patients with isolated systolic hypertension.

der „intention to treat“-Analyse betrug der Unterschied beim Blutdruck zwischen den Gruppen 10,1/4,5 mmHg ($p < 0,001$). Die aktive Therapie senkte die Häufigkeit tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfälle (primäre Endpunkte) um 42 % ($p = 0,003$). Mit der aktiven Therapie wurden alle koronaren Endpunkte insgesamt um 26 % ($p = 0,03$) und alle kardiovaskulären Endpunkte insgesamt um 31 % ($p < 0,001$) gesenkt. Die kardiovaskuläre Mortalität war bei aktiver Therapie etwas geringer (-27 %; $p = 0,07$), aber die Gesamtmortalität wurde nicht beeinflusst (-14 %; $p = 0,22$). Bei der Gesamtmortalität ($p = 0,009$) und kardiovaskulären Mortalität ($p = 0,09$) nahm der Vorteil der antihypertensiven Behandlung mit zunehmendem Alter ab, und die Gesamtmortalität war bei niedrigerem systolischem Blutdruck bei Studienbeginn geringer ($p = 0,05$). Die Vorteile der antihypertensiven Behandlung waren nicht vom Geschlecht oder vom Vorhandensein kardiovaskulärer Komplikationen bei Studienbeginn abhängig. Die antihypertensive Behandlung war bei Patienten mit Diabetes bei Studienbeginn wirksamer als bei Patienten ohne Diabetes. Weitere Analysen weisen außerdem auf einen Vorteil für jene Patienten hin, die nur Nitrendipin erhielten. Die Analyse nach Protokoll bestätigte weitgehend die Ergebnisse der „intention to treat“-Analyse. Eine aktive Therapie senkte die Häufigkeit von Schlaganfällen insgesamt um 44 % ($p = 0,004$), alle koronaren Endpunkte insgesamt um 26 %

ZUSAMMENFASSUNG

Die Syst-Eur-Studie untersuchte, ob eine aktive antihypertensive Behandlung die Häufigkeit von kardiovaskulären Komplikationen bei älteren Patienten mit isolierter

systolischer Hypertonie senken könnte. Die Patienten (> 60 Jahre) wurden randomisiert entweder der aktiven Therapie-Gruppe ($n = 2398$) mit Nitrendipin, gegebenenfalls mit Zugabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid, oder einer entsprechenden Placebo-Gruppe ($n = 2297$) zugeteilt. In

*Eine komplette Liste der Prüfähärzte befindet sich in Literatur [21]

($p = 0,05$), und alle kardiovaskulären Endpunkte um 32 % ($p < 0,001$). Die Gesamtmortalität wurde um 26 % gesenkt ($p = 0,05$), eine ähnliche Senkung der kardiovaskulären Mortalität war in dieser Analyse statistisch jedoch nicht signifikant. Im Vergleich zu Placebo senkte die aktive Therapie auch die Häufigkeit von Demenz um 50 %. Eine schrittweise antihypertensive Behandlung, beginnend mit dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nitrendipin, verbessert die Prognose bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie.

EINLEITUNG

Bis 1988 wurden mehrere große Studien über die Ergebnisse einer medikamentösen Behandlung von Hypertonie veröffentlicht [1–5]. Allerdings ließen die Ergebnisse bei älteren Patienten zu diesem Zeitpunkt noch viel zu wünschen übrig, wie die Grenzsignifikanz der Wirksamkeit einer Behandlung bei tödlichen Endpunkten zeigt [6]. Die Ergebnisse der frühen Studien [1–5] zeigten tatsächlich, daß eine medikamentöse Behandlung der Hypertonie die kardiovaskuläre Mortalität um 28 % ($p = 0,02$) und die Mortalität durch Schlaganfall um 41 % ($p = 0,03$) senkt, während die Senkung der koronaren Mortalität (-28 %; $p = 0,14$) und der Gesamtmortalität (-14 %; $p = 0,07$) statistisch nicht signifikant war [6]. Darüber hinaus verwendeten alle diese Hypertonie-Studien bis 1988 den diastolischen Blutdruck als Hauptkriterium für die Aufnahme von Patienten und Einstellung der Therapie. Dies stand im

Widerspruch zu den Erkenntnissen aus vielen Querschnitts- und Longitudinalstudien, nämlich daß bei älteren Patienten der systolische Blutdruck ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor sei, während der diastolische Blutdruck nicht – oder möglicherweise sogar invers – mit kardiovaskulären Ergebnissen korreliert [7]. Zusätzlich steigt die Häufigkeit von isolierter systolischer Hypertonie linear mit dem Alter und beträgt im Durchschnitt 8 % bei Sechzigjährigen und steigt bei Patienten ab 80 auf über 25 % an [7]. Somit ist ein erheblicher Anteil der älteren Bevölkerung von der isolierten systolischen Hypertonie betroffen.

Vor diesem Hintergrund startete die European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly 1989 die placebokontrollierte, doppelblinde Syst-Eur-Studie [8]. Eine aktive Therapie wurde mit dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nitrendipin eingeleitet [9], gegebenenfalls mit Zugabe von Enalapril und/oder Hydrochlorothiazid. 1991 zeigte die SHEP-Studie (Systolic Hypertension in the Elderly), daß eine Behandlung auf der Basis von Diuretika vor nichttödlichen Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Herzinsuffizienz schützt [10]. In Anbetracht der verbleibenden Unsicherheiten in bezug auf die Behandlung von isolierter systolischer Hypertonie bei älteren Patienten [11–15] wurde die Syst-Eur-Studie nach Veröffentlichung der SHEP-Ergebnisse fortgesetzt [10]. Darüber hinaus unterstrich die Kontroverse über die Rolle von Kalziumantagonisten als first line-Antihypertensiva [16–19] den Mangel an Beweisen dafür, daß diese Präparate auch das

kardiovaskuläre Risiko senken könnten.

Die primär untersuchte Hypothese war, daß eine aktive Therapie die Häufigkeit von tödlichen und nichttödlichen Schlaganfällen bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie senkt. Die sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Endpunkte insgesamt sowie tödliche und nichttödliche koronare Endpunkte. In diesem Übersichtsartikel werden die Morbiditäts- und Mortalitätsergebnisse der 4695 in der Syst-Eur-Studie randomisierten Patienten analysiert. Die Studie wurde am 14. Februar 1997 nach der zweiten von vier geplanten Zwischenanalysen abgebrochen. Nach den vordefinierten Regeln für einen Abbruch war mit einem signifikanten Vorteil beim Schlaganfall der primäre Endpunkt der Studie [8] erreicht worden.

PATIENTEN UND METHODEN

Das Protokoll der multi-zentrischen Syst-Eur-Studie [8] wurde von der Ethikkommission der Universität von Leuven und den teilnehmenden Zentren genehmigt. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der Helsinki-Deklaration durchgeführt [20].

Die Patienten wurden von 198 Zentren in 23 Ländern West- und Osteuropas rekrutiert; in jedem Zentrum wurde ein Register der untersuchten Patienten geführt. Die Patienten wurden bei folgenden Einschlusskriterien aufgenom-

men: 1) wenn sie mindestens 60 Jahre alt waren, 2) wenn der systolische Blutdruck im Sitzen während einer einfach verblindeten Placebobehandlung in der Einleitungsphase 160 bis 219 mmHg und der diastolische Blutdruck unter 95 mmHg war, 3) wenn der systolische Blutdruck im Stehen 140 mmHg oder darüber war, 4) wenn sie der Teilnahme an der Studie zustimmten und 5) wenn eine langfristige Nachbeobachtung möglich war. Die Blutdruckkriterien für die Aufnahme basierten auf dem Durchschnitt von 6 Messungen im Sitzen und 6 Messungen im Stehen, d. h. 2 Messungen in jeder Position bei 3 Visiten im Abstand von jeweils 1 Monat. Patienten konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, wenn die systolische Hypertonie eine Sekundärerkrankung einer Krankheit war, für die eine spezifische medizinische oder chirurgische Behandlung angezeigt war. Weitere Ausschlusskriterien waren: Netzhautblutung oder Papillaödem, Herzinsuffizienz, Aneurysma dissecans, Serumkreatinin über 180 mmol/l (2 mg/dl), schweres Nasenbluten, Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Anamnese im letzten Jahr vor der Randomisierung, Demenz oder Drogenmißbrauch, Krankheiten, die eine sitzende oder stehende Haltung verhindern, sowie schwerwiegende kardiovaskuläre oder nichtkardiovaskuläre Begleiterkrankungen.

Patienten, die für die Studie qualifiziert waren, wurden nach Zentrum, Geschlecht und vorangegangenen kardiovaskulären Komplikationen stratifiziert und in eine doppelblinde Therapie mit dem aktiven Präparat oder Placebo

randomisiert. Die aktive Therapie wurde mit Nitrendipin (10–40 mg pro Tag) eingeleitet. Gegebenenfalls wurde der Kalziumantagonist mit Enalapril (5–20 mg pro Tag) oder mit Hydrochlorothiazid (12,5–25 mg pro Tag) oder mit beiden kombiniert oder ersetzt. Die Studienmedikation wurde schrittweise titriert und mit dem Ziel kombiniert, den systolischen Blutdruck im Sitzen um 20 mmHg oder mehr auf unter 150 mmHg zu senken [8].

Um die „intention to treat“-Analyse zu erleichtern, verblieben

ben Patienten, die aus der doppelblinden Behandlung ausschieden, weiterhin in einer offenen Nachbeobachtung [8]. Bei Patienten, die aus der doppelblinden Behandlung ausschieden und bei denen eine reguläre Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden Informationen über den Vitalstatus, die Häufigkeit des Auftretens von wichtigen Endpunkten und anderen Ereignissen sowie die Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten jährlich erfaßt (offene Nachbeobachtung ohne Supervision).

Tabelle 1: Klinische Merkmale der Behandlungsgruppen bei der Randomisierung

Merkmal	Placebo (n = 2297)	Aktive Therapie (n = 2398)
Mittleres Alter (SD), Jahre	70,2 (6,7)	70,3 (6,7)
Mittlerer Blutdruck (SD), mmHg		
systolisch im Sitzen, mmHg	173,9 (10,1)	173,8 (9,9)
diastolisch im Sitzen, mmHg	85,5 (5,9)	85,5 (5,8)
systolisch im Stehen, mmHg	169,2 (12,1)	168,8 (12,4)
diastolisch im Stehen, mmHg	87,4 (7,7)	87,3 (7,7)
Mittlere Herzfrequenz im Sitzen (SD), Schläge/Min.	73,0 (8,1)	73,3 (7,9)
Mittlerer Bodymass-Index (SD), kg/m²		
Männer	26,3 (3,1)	26,6 (3,5)
Frauen	27,5 (4,4)	27,2 (4,5)
Mittleres Serumcholesterin (SD), mmol/L		
Gesamtcholesterin	6,0 (1,2)	6,0 (1,2)
HDL-Cholesterin	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)
Bei Studienbeginn vorhandene Merkmale, Anzahl (%)		
Weibliches Geschlecht	1520 (66,2 %)	1618 (67,5 %)
Bisherige antihypertensive Behandlung	1083 (47,1 %)	1104 (46,0 %)
Kardiovaskuläre Komplikationen	697 (30,3 %)	705 (29,4 %)
Diabetes mellitus*	240 (10,4 %)	252 (10,5 %)
Nichtraucher	705 (74,2 %)	1763 (73,5 %)
Ex-Raucher	427 (18,6 %)	454 (18,9 %)
Raucher	164 (7,1 %)	179 (7,5 %)
Alkoholabstinenz	1674 (72,9 %)	1724 (71,9 %)
< 1 Einheit Alkohol pro Tag	355 (15,5 %)	414 (17,3 %)
≥ 1 Einheit Alkohol pro Tag	267 (11,1 %)	258 (10,8 %)

*Definiert gemäß Kriterien der WHO [31]

ERGEBNISSE

Morbiditäts- und Mortalitäts-
ergebnisse in der „intention to
treat“-Analyse [21, 22]

Bei der Randomisierung wiesen die Patienten in der Placebo-
gruppe (n = 2297) und jene in der
Behandlungsgruppe (n = 2398)
ähnliche Merkmale auf (Tabelle
1). In der „intention to treat“-
Analyse betrug die mittlere Nach-
beobachtungsdauer der 4695
Patienten 2,0 Jahre. Nach 2
Jahren erhielten 597 (58,9 %)
bzw. 343 (39,6 %) Patienten noch
eine Monotherapie mit Nitrendi-
pin bzw. dem entsprechenden
Placebo. Unter den Patienten in
der offenen Nachbeobachtung
nach 2 Jahren erhielten 65
(36,5 %) jener, die in die Behand-
lungsgruppe randomisiert worden
waren, und 157 (58,1 %) jener,

die in der Placebogruppe waren,
noch Antihypertensiva, während
der Behandlungsstatus bei 88
(49,4 %) bzw. 81 (30,0 %) Patien-
ten nicht dokumentiert war. Der
Unterschied zwischen den Grup-
pen beim Blutdruck im Sitzen
betrug nach 2 Jahren durch-
schnittlich 10,1/4,5 mmHg (95 %
Vertrauensintervall [CI]: 8,8 bis
11,4/3,9 bis 5,1 mmHg) und nach
4 Jahren 10,7/4,7 mmHg (CI: 8,8
bis 12,5/3,7 bis 5,6 mmHg). Die
Unterschiede in der Herzfrequenz
waren -0,1 Schläge pro Minute
(CI: -0,8 bis 0,6 Schläge pro
Minute) bzw. -0,6 Schläge pro
Minute (CI: -1,7 bis 0,5 Schläge
pro Minute).

In der Behandlungsgruppe wurde
eine Tendenz zu einer geringeren
kardiovaskulären Mortalität
festgestellt (-27 %; CI: -48 bis 2 %;
p = 0,07), die Gesamtmortalität
war jedoch nicht signifikant
verändert (-14 %; CI: -33 bis 9 %;

p = 0,22). Tödliche oder nicht-
tödliche Schlaganfälle traten bei
77 Patienten in der Placebo-
gruppe und 47 Patienten in der
Behandlungsgruppe auf. Die
kumulierten Raten waren 13,7
bzw. 7,9 Schlaganfälle pro 1000
Patientenjahre (Tabelle 2). Die
Therapie senkte die Gesamt-
häufigkeit von Schlaganfällen um
42 % (p = 0,003) und die Häufig-
keit nichttödlicher Schlaganfälle
um 44 % (p = 0,007). In der
Behandlungsgruppe nahm die
Häufigkeit nichttödlicher
koronarer Endpunkte um 33 % ab
(p = 0,03). Alle tödlichen und
nichttödlichen koronaren End-
punkte, einschließlich plötzlichen
Herztod, gingen um 26 % zurück
(p = 0,03). Ein ähnlicher Trend
wurde bei nichttödlichem Herz-
versagen (-36 %; p = 0,06), der
Gesamthäufigkeit von Herz-
versagen (-29 %; p = 0,12) und
der Häufigkeit von tödlichem und
nichttödlichem Myokardinfarkt

Tabelle 2: Nichttödliche Endpunkte allein und kombiniert mit tödlichen Endpunkten				
Endpunkt	Rate pro 1000 Patientenjahre (Anzahl der Ereignisse)		Relative Differenz zur Rate in der Placebogruppe	
	Placebo (n = 2297)	Therapie (n = 2398)	% Rate (95% CI)	p
Nichttödliche Endpunkte				
Schlaganfall	10,1 (57)	5,7 (34)	-44 (-63, -14)	0,007
Netzhautexsudat	0,0 (0)	0,2 (1)	—	—
Koronare Endpunkte	12,6 (70)	8,5 (50)	-33 (-53, -3)	0,03
Herzversagen	7,6 (43)	4,9 (29)	-36 (-60, 2)	0,06
Myokardinfarkt	5,5 (31)	4,4 (26)	-20 (-53, 34)	0,40
Nierenversagen	0,4 (2)	0,5 (3)	—	—
Tödliche und nichttödliche Endpunkte				
Schlaganfall	13,7 (77)	7,9 (47)	-42 (-60, -17)	0,003
Koronare Endpunkte*	20,5 (114)	15,1 (89)	-26 (-44, -3)	0,03
Herzversagen	8,7 (49)	6,2 (37)	-29 (-53, 10)	0,12
Myokardinfarkt	8,0 (45)	5,5 (33)	-30 (-56, 9)	0,12
Alle kardiovaskulären EP	33,9 (186)	23,3 (137)	-31 (-45, -14)	< 0,001
* Nichttödliche und tödliche koronare Endpunkte beinhalteten tödliches und nichttödliches Herzversagen, tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt sowie plötzlicher Herztod				

(-30 %; $p = 0,12$; Tabelle 2) beobachtet. Die Therapie senkte die Gesamtzahl der tödlichen und nichttödlichen kardiovaskulären Endpunkte um 31 % ($p < 0,001$). Die Häufigkeit von tödlichem und nichttödlichem Krebs (-15 %; CI: -38 bis 16; $p = 0,29$) und Blutung (ohne zerebrale und Netzhautblutungen; -10 %; CI: -52 bis 69 %; $p = 0,74$) war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. In absoluten Werten im Vergleich zur Häufigkeit in der Placebogruppe ausgedrückt, konnte die 5-jährige Behandlung von 1000 älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie 29 Schlaganfälle oder 53 schwere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern.

Nach der Veröffentlichung der wichtigsten Ergebnisse am 13. September 1997 [21] wurde weiterhin versucht, alle Patienten zu lokalisieren und die Datenbank wurde aktualisiert [22]. Die Anzahl der für die Nachbeobachtung verlorenen Patienten wurde von 116 auf 61 (2,7 %) in der Placebogruppe und von 121 auf 63 (2,6 %) in der Behandlungsgruppe gesenkt; die Anzahl der kumulierten Patientenjahre erhöhte sich von 5709 auf 5844 bzw. von 5995 auf 6140. Allerdings hatte die etwas höhere Anzahl der für die Analyse verfügbaren Endpunkte [22] keine Auswirkungen auf den ursprünglichen Syst-Eur-Bericht [21].

Subgruppenanalyse nach „intention to treat“-Analyse [23]

In der „intention to treat“-Analyse korrelierten das männliche Geschlecht und kardiovaskuläre Komplikationen positiv und unabhängig mit dem kardiovasku-

lären Risiko, die relative Risikosenkung war jedoch bei Männern und Frauen ähnlich und nicht vom Vorhandensein kardiovaskulärer Komplikationen beim Eintritt beeinflusst. In der multiplen Cox-Regressionsanalyse reichten die p -Werte für Interaktionen mit der Behandlung von 0,62 bis 0,86 beim Geschlecht und von 0,26 bis 0,87 bei kardiovaskulären Komplikationen.

Das Alter war ein starker Prädiktor für das Outcome. In der für signifikante Kovarianten bereinigten Cox-Regression war die Behandlung-nach-Alter-Interaktionsvariable bei Gesamtmortalität signifikant ($p = 0,009$) und beinahe signifikant ($p = 0,09$) bei kardiovaskulärer Mortalität, was darauf hinweist, daß der Therapievorteil ab einem Alter von etwa 75 Jahren verschwindet. Im Gegensatz dazu waren die Behandlung-nach-Alter-Interaktionsvariablen bei kombinierten tödlichen und nichttödlichen Ereignissen nicht statistisch signifikant. Ähnliche Analysen zeigten, daß die Auswirkung der Therapie auf die Gesamtmortalität bei einem höheren systolischen Ausgangsblutdruck deutlicher war ($p = 0,05$), was jedoch bei kombinierten Endpunkten nicht galt.

Bei der Randomisierung lag der mittlere Zigarettenkonsum von 231 männlichen Rauchern bei 15 Zigaretten pro Tag (P_5 - P_{95} -Intervall [PI]: 3 bis 50 Zigaretten), und von 112 weiblichen Raucherinnen bei 10 Zigaretten pro Tag (PI: 2 bis 30 Zigaretten). Sowohl vor als auch nach der Bereinigung von signifikanten Kovarianten war das Rauchen ein Prädiktor für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität sowie für kombi-

nierte tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre und koronare Endpunkte. Nach Bereinigung für signifikante Kovarianten zeigte die Cox-Regression eine signifikante Interaktion ($p = 0,01$) zwischen Therapie und Rauchen beim Schlaganfall. Das relative Risikoverhältnis von Therapie zu Placebo war 0,47 (CI: 0,32 bis 0,69) bei Nichtrauchern, aber 2,75 (CI: 0,73 bis 10,4) bei Rauchern. Bei der Randomisierung konsumierten 393 Männer und 132 Frauen mindestens eine Einheit Alkohol pro Tag, d. h. ein Glas Bier, Wein, Aperitif, Dessertwein oder Spirituosen. Der mittlere Alkoholkonsum pro Tag war 19 g (PI: 10 bis 54 g) bei Männern bzw. 14 g (PI: 10–36 g) bei Frauen. Der Alkoholkonsum beim Eintritt und die Alkohol-nach-Behandlung-Interaktionsvariable korrelierten weder vor noch nach Bereinigung von Kovarianten mit dem Ergebnis.

Von den 4695 Patienten wurden 1994 (42,5 %) in Osteuropa aufgenommen. Auf Grund der längeren Nachbeobachtungsdauer bei westeuropäischen Patienten (Mittel: 3,4 vs. 1,1 Jahre) wurden jedoch etwa 75 % der Endpunkte bei Westeuropäern festgestellt. In bezug auf die relative Risikoverringerung waren die Ergebnisse bei ost- und westeuropäischen Patienten ähnlich.

Analyse nach Protokoll [23]

In der Analyse nach Protokoll, d. h. der Analyse der Patienten mit doppelblinder Behandlung, betrugen die Patientenjahre in der Placebogruppe und in der Behandlungsgruppe 4508 bzw. 5166 Jahre (83 % der Gesamtpatientenjahre). Die mittlere

Nachbeobachtungsdauer war 1,7 Jahre. Die Unterschiede zwischen den Gruppen beim systolischen und diastolischen Blutdruck im Sitzen waren dann im Durchschnitt 11,6 mmHg bzw. 5,3 mmHg. Bei den Patienten, die weiterhin eine doppelblinde Behandlung erhielten, reduzierte die aktive Therapie die Gesamtmortalität signifikant um 26 % ($p = 0,05$). Ähnliche, wenn auch nicht so signifikante Trends wurden bei der koronaren (-20 %; $p = 0,34$) und zerebrovaskulären Mortalität (-31 %; $p = 0,36$) festgestellt.

Die Analyse nach Protokoll der kombinierten tödlichen und nichttödlichen Endpunkte erbrachte Ergebnisse ähnlich jenen der „intention to treat“-Analyse. Die aktive Therapie reduzierte die Anzahl der kardiovaskulären, koronaren und zerebrovaskulären Ereignisse um 32 % ($p < 0,001$), 26 % ($p = 0,05$) bzw. 44 % ($p = 0,004$). In bezug auf den absoluten Vorteil deutet die Analyse nach Protokoll darauf hin, daß die 5-jährige Behandlung von 1000 Patienten 24 Todesfälle, 29 Schlaganfälle, 25 koronare Ereignisse oder 54 schwere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern würde. Generell waren die Ergebnisse der „intention to treat“-Analyse und der Analyse nach Protokoll überraschend ähnlich.

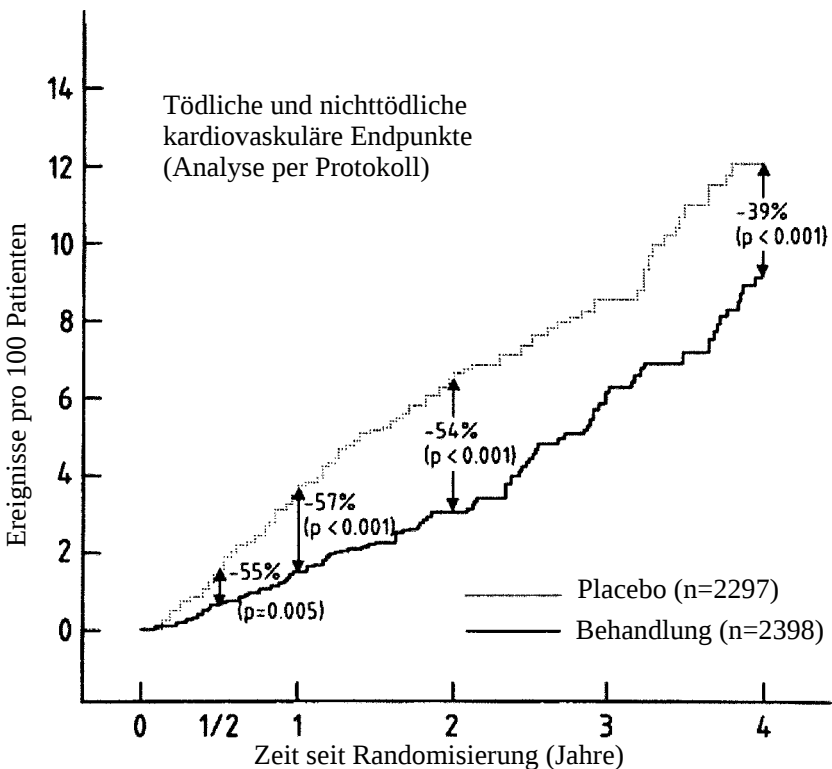
Kalziumantagonisten und kardiovaskuläre Prognose [24]

In der Syst-Eur-Studie wurde die aktive Therapie mit dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nitrendipin eingeleitet [9]. Die Kontroverse über mögliche unerwünschte Neben-

wirkungen von Kalziumantagonisten kam erst 1995 auf [18], und wurde 1991 bzw. 1992 nicht berücksichtigt, als die Ethikkommission der Syst-Eur-Studie und die teilnehmenden Studienzentren beschlossen, die Studie fortzusetzen. In Anbetracht der beständigen Vorbehalte bei der Verwendung von Kalziumantagonisten als primäre Antihypertensiva [18, 19, 25–29] warfen weitere Analysen jedoch die Frage auf, ob eine Behandlung mit Nitrendipin [9] allein die Prognose beeinflussen könnte.

Nach sechs Monaten erhielten 1517 Patienten in der Placebogruppe (66,0 %) und 1829 Patienten in der Behandlungsgruppe (76,3 %) nach wie vor eine Monotherapie mit dem primären Studienmedikament. Die Netto-senkung des Blutdrucks in der Behandlungsgruppe war 7,7 mmHg systolisch und 3,3 mmHg diastolisch. Zu diesem frühen Zeitpunkt der Studie, als die meisten Patienten noch das Standardmedikament erhielten, reduzierte die aktive Therapie alle kardiovaskulären Endpunkte insgesamt um 55 % (CI: 20 bis 75 %; $p = 0,005$), alle koronaren

Abbildung 1: Kumulierte Häufigkeit aller kardiovaskulären Endpunkte in der Analyse nach Protokoll. Die Unterschiede zwischen den Gruppen werden nach verschiedenen Nachbeobachtungsintervallen dargestellt. Der Vorteil der aktiven Therapie war bereits nach 6 Monaten signifikant, als die meisten der 4695 randomisierten Patienten noch eine Monotherapie mit Nitrendipin oder dem entsprechenden Placebo erhielten. Nach [24]; mit Genehmigung.



Endpunkte insgesamt um 62 % (CI: 21 bis 82 %; $p = 0,007$), die Gesamtmortalität um 60 % (CI: 17 bis 81 %; $p = 0,01$) und die kardiovaskuläre Mortalität um 62 % (CI: 14 bis 83 %; $p = 0,02$). Im Gegensatz dazu war die Senkung der Häufigkeit von tödlichen und nichttödlichen Schlaganfällen um 37 % (CI: -78 bis 77 %) noch nicht signifikant. Die relative Reduktion aller kardiovaskulären Endpunkte nach sechs Monaten zeigte die gleiche Größenordnung wie nach 1, 2 bzw. 4 Jahren Nachbeobachtung, als mehr Patienten zur kombinierten Therapie gewechselt hatten (Abb. 1).

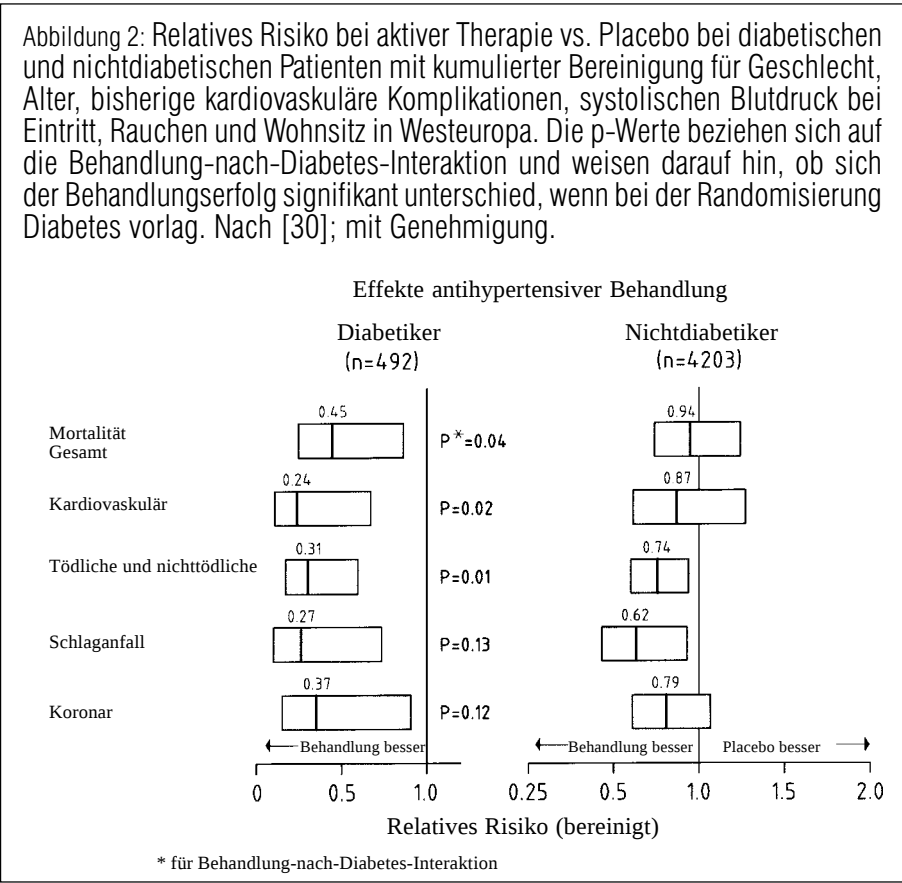
Um sicherzustellen, daß der scheinbare Vorteil von Nitrendipin nicht auf ein Selektionsbias in der Placebogruppe zurückzuführen ist, wurden jene 1327 Patienten, die während der gesamten Studie eine Monotherapie mit Nitrendipin erhielten, nach Geschlecht, Alter (60–69, 70–79 und ≥ 80 Jahre), vorangegangenen kardiovaskulären Komplikationen und systolischem Blutdruck bei Studienbeginn (innerhalb von 4 mmHg) mit einer gleichen Anzahl von Patienten aus der Placebogruppe gematcht, unabhängig von der Art der eingenommenen Placebos. Nach 2 Jahren (mittlere Nachbeobachtungsdauer der 2 Gruppen) lag die Netto-senkung des Blutdrucks in der Behandlungsgruppe bei durchschnittlich 13,7 mmHg systolisch und 5,4 mmHg diastolisch. Verglichen mit der Placebogruppe reduzierte Nitrendipin die kardiovaskuläre Mortalität um 41 % ($p = 0,05$), alle kardiovaskulären Endpunkte insgesamt um 33 % ($p = 0,01$), die tödlichen und nichttödlichen koronaren End-

punkte um 33 % ($p = 0,05$) und tödliches sowie nichttödliches Herzversagen um 48 % ($p = 0,05$).

Ergebnis bei diabetischen und nichtdiabetischen Patienten [30]

Bei der Randomisierung hatten 492 Patienten (10,5 %) Diabetes mellitus gemäß den Kriterien der WHO [31] (Tabelle 1). Nach 2 Jahren (mittlere Nachbeobachtungsdauer) lagen die Netto-unterschiede beim Blutdruck zwischen der Placebogruppe und der Behandlungsgruppe bei 8,6 mmHg systolisch und 3,8 mmHg diastolisch bei den Patienten mit Diabetes; bei den 4203 Patienten ohne Diabetes waren diese Unterschiede 10,3 mmHg bzw. 4,6 mmHg.

In der Überlebensanalyse ohne Bereinigung möglicher Störfaktoren reduzierte die aktive Therapie bei diabetischen Patienten die Häufigkeit der Gesamtmortalität (-41 %; CI: -69 bis 9 %; $p = 0,09$), der kardiovaskulären Mortalität (-70 %; CI: -89 bis -19 %; $p = 0,01$), aller kardiovaskulären Endpunkte (-62 %; CI: -80 bis -19 %; $p = 0,002$), der tödlichen und nichttödlichen Schlaganfälle (-69 %; CI: -89 bis -14 %, $p = 0,02$) und der koronaren Endpunkte (-57 %; CI: -82 bis 6 %; $p = 0,06$). Bei nichtdiabetischen Patienten verringerte die aktive Therapie nur das Risiko der kardiovaskulären Komplikationen insgesamt (-25 %; CI: -41 bis -5 %; $p = 0,02$) und der Schlaganfälle (-36 %; CI: -57 bis -5 %; $p = 0,02$).



Bei diabetischen Patienten (Abb. 2) reduzierte die aktive Therapie nach Bereinigung von möglichen Störfaktoren die Gesamtmortalität um 55 %, die kardiovaskuläre Mortalität um 76 %, die kardiovaskulären Endpunkte insgesamt um 69 %, die tödlichen und nichttödlichen Schlaganfälle um 73 % und die koronaren Endpunkte insgesamt um 63 %. Bei nichtdiabetischen Patienten reduzierte die aktive Therapie die kardiovaskulären Endpunkte insgesamt um 26 % und die tödlichen und nichttödlichen Schlaganfälle um 38 %. Die aktive Therapie reduzierte die Gesamtmortalität ($p = 0,04$), die kardiovaskuläre Mortalität ($p = 0,02$) und kardiovaskulären Endpunkte insgesamt ($p = 0,01$) signifikant stärker bei diabetischen Patienten als bei nichtdiabetischen Patienten [30].

Prävention von Demenz [32, 33]

Die systolische Hypertonie erhöht das Risiko einer Demenz bei älteren Menschen. Das Vascular Dementia Project [32–34], das im Rahmen der Syst-Eur-Studie eingerichtet wurde, untersuchte, ob eine medikamentöse antihypertensive Therapie zu einer Verringerung der Häufigkeit von Demenz führen könnte. Sowohl zu Beginn als auch in der Nachbeobachtung wurde die kognitive Funktion mittels Mini Mental State Examination (MMSE) ausgewertet [35]. Wenn der MMSE-Score bei 23 oder darunter lag, wurde die Demenz anhand von DSM-III-R-Kriterien bestätigt [36]. In Fällen von Demenz diente der Modified Ischemic Score [37] einschließlich CT-Untersuchung des Gehirns dazu, zwischen vaskulärer und degenerativer

Erkrankung zu unterscheiden. Wenn ein CT des Gehirns nicht möglich war, wurde der Modified Ischemic Score [37] durch den Hachinski-Score [38] zur Feststellung der Ursache der Demenz ersetzt.

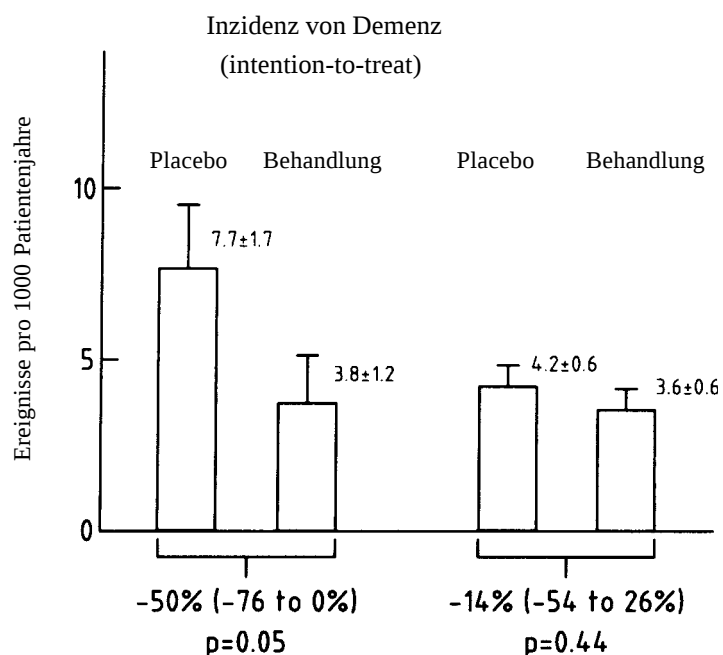
Insgesamt wurden 2418 Patienten in die Demenz-Studie aufgenommen. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer bei der „intention to treat“-Analyse war 2,0 Jahre. Im Vergleich zum Placebo ($n = 1180$) reduzierte die aktive Therapie ($n = 1238$) die Demenzrate um 50 % (CI: -76 bis 0 %; $p = 0,05$) von 7,7 auf 3,8 Fälle pro 1000 Patientenjahre (Abb. 3). In der Analyse nach Protokoll reduzierte die aktive Therapie die Rate um 60 % (CI: -83 bis -2 %; $p = 0,03$). Die aktive Therapie verhinderte primär die degenerative Demenz (8 vs. 15 Fälle in der „intention to treat“-Analyse), aber

auch die vaskuläre Demenz (0 vs. 2 Fälle) und Mischformen (3 vs. 4 Fälle). Bei dem in der Placebo-gruppe festgestellten Risiko könnte die 5-jährige Behandlung von 1000 Patienten mit Hypertonie 19 Fälle von Demenz verhindern.

DISKUSSION

Die schrittweise antihypertensive Behandlung in der Syst-Eur-Studie bestand aus dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nitrendipin, dem ACE-Hemmer Enalapril und dem Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid. Bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie verringerten diese Medikamente die primären Endpunkte der Syst-Eur-Studie, nämlich die Häufigkeit von

Abbildung 3: Häufigkeit von Demenz nach Behandlungsgruppe in der „intention to treat“-Analyse und der Analyse nach Protokoll



Schlaganfällen, sowie die Häufigkeit verschiedener anderer kardiovaskulärer Komplikationen und der Demenz.

Syst-Eur, eine Untersuchung bei isolierter systolischer Hypertonie

Die Vorteile der antihypertensiven Behandlung in der Syst-Eur-Studie waren, relativ betrachtet, ähnlich jenen in 6 anderen Studien [1, 2, 4, 5, 39, 40] mit älteren Patienten mit kombinierter systolischer und diastolischer Hypertonie. Insgesamt senkte die antihypertensive Behandlung in diesen Studien die Häufigkeit tödlicher Schlaganfälle um 33 % und die kardiovaskuläre Mortalität um 22 % [41]. In einer anschließenden quantitativen Prüfung [42], die auch die SHEP-Studie umfaßte [10], nicht jedoch die kleine japanische Studie von Kuramoto [5], lagen die gepoolten Ergebnisse im gleichen Bereich, nämlich bei 33 % und 22 %. In der „intention to treat“-Analyse stimmten die Syst-Eur-Ergebnisse in bezug auf die Anzahl der verhinderten Schlaganfälle eng mit jenen überein, die von den Autoren der SHEP-Studie berichtet worden waren [10]. Relativ gesehen, lag die Senkung der Schlaganfallshäufigkeit bei 42 % bzw. 36 % [10], während in beiden Studien etwa 35 Patienten 5 Jahre lang behandelt werden mußten, um einen Schlaganfall zu verhindern. Bei der kardiovaskulären Mortalität war der relative Vorteil laut „intention to treat“-Analyse 27 % bzw. 20 % [10], während 5000 Patientenjahre mit Behandlung 18 bzw. 10 [10] kardiovaskuläre Todesfälle verhinderten.

Syst-Eur als Kalziumantagonisten-Studie

Kurz nach der ersten Veröffentlichung der Morbiditäts- und Mortalitätsergebnisse der Syst-Eur-Studie erhob sich die Frage, ob die festgestellten Vorteile der aktiven Therapie irgendeinem der in dieser Studie verwendeten Medikamente zugeschrieben werden könnten. Weitere Analysen wiesen darauf hin, daß der Dihydropyridin-Kalziumantagonist Nitrendipin, unabhängig von anderen damit kombinierten antihypertensiven Präparaten, kardiovaskuläre Komplikationen bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie verhindert [24].

Mehrere Studien [43–47] untersuchten die Auswirkung des Dihydropyridin-Kalziumantagonisten bei chinesischen Hypertoniepatienten. Bei der STONE-Studie (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) handelte es sich um eine einfach verblindete Studie, in der 1797 Patienten abwechselnd einer Behandlung mit Nifedipin (10–60 mg/Tag) oder Placebo zugeteilt wurden, wobei in beiden Gruppen die Zugabe von Captopril (20–50 mg/Tag) oder Hydrochlorothiazid (25 mg/Tag) möglich war [44]. Patienten, deren diastolischer Blutdruck 110 mmHg überstieg, wurden der Behandlung mit Nifedipin neu zugeteilt. Insgesamt wurden 165 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, aber alle Variablen wurden blind ausgewertet. In einer „intention to treat“-Analyse wurde die Gesamthäufigkeit von Schlaganfällen um 57 % (CI: -76 bis -23 %) gesenkt. In der Nifedipin-Gruppe neigte die Gesamt-

mortalität zu einer Verringerung um 45 % (CI: -71 bis 3 %). Bei der kardiovaskulären Mortalität (-26 %; CI: -66 bis 62 %) und bei der Häufigkeit von tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkten (-6 %; CI: -87 bis 566 %) oder Krebs (-76 %; CI: -95 bis 13 %) wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt [44].

Die Syst-China-Studie war eine kontrollierte Studie bei älteren (≥ 60 Jahre) chinesischen Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie [45–47]. Das Standardmedikament zur Senkung des Blutdrucks war in dieser Studie ebenfalls Nitrendipin (10–40 mg/Tag), mit möglicher Zugabe von Captopril (12,5–50 mg/Tag) und Hydrochlorothiazid (12,5–50 mg/Tag). Bei Eintritt lag der Blutdruck im Sitzen durchschnittlich bei 171 mmHg systolisch und 86 mmHg diastolisch, das Durchschnittsalter war 66,5 Jahre und das Gesamtcholesterin 5,1 mmol/l. Nach 2 Jahren Nachbeobachtung betrugen die Unterschiede zwischen den Gruppen beim systolischen Blutdruck 9,1 mmHg und beim diastolischen Blutdruck 3,2 mmHg. Die aktive Therapie senkte die Gesamthäufigkeit von Schlaganfällen um 37 % (CI: 14 bis 53 %; $p = 0,01$), die Gesamtmortalität um 39 % (CI: 16 bis 57 %; $p = 0,003$), die kardiovaskuläre Mortalität um 39 % (CI: 4 bis 61 %; $p = 0,03$), die Schlaganfallmortalität um 58 % (CI: 14 bis 80 %; $p = 0,02$), und die tödlichen und nichttödlichen kardiovaskulären Endpunkten insgesamt um 37 % (CI: 14 bis 53 %; $p = 0,004$) [54].

Die Syst-Eur-Studie hat die Indizien für potentiell gefährliche Nebenwirkungen von Kalzium-

antagonisten [16–19, 29, 48–52], die erstmals in einer Meta-Analyse und mehreren reinen Beobachtungsstudien präsentiert wurden, widerlegt. In diesen Beobachtungsberichten [16–19, 48] blieben viele Unklarheiten. In bezug auf den Myokardinfarkt konnte eine Verzerrung nach Indikation nicht ausgeschlossen werden. Ein Bericht [17] brachte die Verwendung von Kalziumantagonisten auf der Basis von 47 Fällen mit Krebs in Verbindung, wobei die Karzinome sehr stark verteilt waren und nur Informationen über die Ausgangseinnahme von Kalziumantagonisten enthalten waren. In der gleichen Kohorte war die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, daß Patienten, die Kalziumantagonisten erhielten, auch mit Warfarin (6,0 % vs. 2,6 %; $p < 0,001$) oder Aspirin (37,3 % vs. 29,7 %; $p < 0,001$) behandelt wurden [17], was möglicherweise zu einer Verzerrung bei gastrointestinalen Blutungen geführt haben könnte [16].

In jüngerer Zeit ist die Kontroverse um die Kalziumantagonisten in einer Reihe von Artikeln [29, 49–52] und Kommentaren [53] neu aufgeflammt, wonach Kalziumantagonisten, auch Dihydropyridine der zweiten Generation wie Amlodipin [49] oder Nisoldipin [29], besonders bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus schädlich sein könnten. Die Syst-Eur-Studie ist die erste doppelblinde placebokontrollierte Ergebnisstudie, die gezeigt hat, daß eine antihypertensive Behandlung, die mit einem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten beginnt, besonders bei diabetischen Patienten vorteilhaft ist [30, 54]. Ferner war der

kardiovaskuläre Vorteil bei jenen Patienten, die nur Monotherapie mit Nitrendipin erhielten, gleich jenem bei Patienten, die zu einer kombinierten Therapie mit Nitrendipin plus Enalapril, Hydrochlorothiazid oder beiden Präparaten wechselten [30, 54].

Prävention von Demenz

Bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie halbierte die aktive Therapie mit dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nitrendipin die Demenzzrate von 7,7 auf 3,8 Fälle pro 1000 Patientenjahre [33].

Die primäre, im Syst-Eur-Projekt geprüfte Hypothese zur kognitiven Funktion war, daß eine Senkung des Blutdrucks vor vaskulärer Demenz schützen würde [32]. Die Prävention der Alzheimer-Krankheit war unerwartet, wenngleich neuere Studien darauf hinweisen, daß vaskuläre Faktoren und insbesondere die Hypertonie bei der Entwicklung der degenerativen Demenz wie auch bei der eigentlichen vaskulären Demenz eine Rolle spielen könnten [55]. Andererseits spricht die Beobachtung, daß die antihypertensive Therapie mit einem Thiazid in der SHEP-Studie [10] nicht vor kognitiven Störungen schützte, gegen eine Prävention der Demenz durch Senkung des Blutdrucks allein. Bei vaskulären und degenerativen Formen der Demenz verbesserte der Kalziumantagonist Nimodipin im Vergleich zum Placebo den MMSE-Score geringfügig [56]. Eine weitere oder andere, wenn auch noch nicht bewiesene Erklärung könnte daher sein, daß die Kalziumantagonisten eine spezifische

Neuroprotektion bewirken [56–58]. Das alternde Gehirn verliert tatsächlich seine Fähigkeit, intrazelluläres Kalzium zu regeln, was zu einer Kaskade von Kalziumstörungen und schließlich zum Zelltod führt [57–59]. Die Hypothese einer möglichen zentralnervösen Wirkung von Nitrendipin wird auch durch die Beobachtung unterstützt, daß dieses Mittel die Blut-Hirnschranke passiert und den Umsatz der Monoamino-Neurotransmitter reduziert [60], wovon viele bei degenerativer Demenz fehlen [58]. Nitrendipin-Bindungen im Rattengehirn finden außerdem primär an jenen Stellen statt, die in erster Linie von der Alzheimer-Krankheit betroffen sind, wie z. B. der oberflächliche Cortex, Thalamus und Hippocampus, und nicht in Bereichen mit einer geringen synaptischen Dichte [61].

Die potentielle Senkung der Häufigkeit von Demenz um 50 % durch antihypertensive Behandlung, beginnend mit dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nitrendipin, könnte in Anbetracht der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung weltweit weitreichende Implikationen für das Gesundheitswesen haben. Bei der in der Placebogruppe festgestellten Rate könnte eine 5-jährige Behandlung von 1000 hypertensiven Patienten 19 Fälle verhindern, und in unselektierten Risikogruppen könnte dieser Vorteil sogar noch größer sein. Dieses günstige Ergebnis ist zusätzlich zu den 53 schweren kardiovaskulären Ereignissen zu sehen, die von den in der Syst-Eur-Studie verwendeten aktiven Substanzen verhindert werden konnten [21].

SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der Zusammenfassung der Syst-Eur-Studie treten 4 Schlußfolgerungen hervor:

- Erstens hat diese Studie die Ergebnisse der SHEP-Studie [10] bestätigt, nämlich daß eine antihypertensive Behandlung älterer Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie zerebro- und kardiovaskuläre Komplikationen verhindern oder hinausschieben kann [21, 23].
- Zweitens, daß die neueren Klassen von Antihypertensiva, wie zum Beispiel der Kalziumantagonist Nitrendipin, gegebenenfalls mit Zugabe von Enalapril, den herkömmlichen Mitteln mindestens gleichwertig sind und sehr wohl zur Verhinderung von kardiovaskulären Komplikationen eingesetzt werden können [24, 54].
- Drittens, daß langwirksame Dihydropyridin-Kalziumantagonisten bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie, die auch Diabetes mellitus [30] oder ein Risiko der Demenz [33] haben, besonders indiziert sein könnten.
- Und viertens, daß die Indizien [16–19, 29, 48–52] für potentiell gefährliche Nebenwirkungen der Kalziumantagonisten einer strengeren Prüfung in einer doppelblinden placebokontrollierten prospektiven Studie mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren nicht standhalten.

DANKSAGUNGEN

Die Syst-Eur-Studie, initiiert von Dr. Antoon Amery (verstorben am 2. November 1994), war eine gemeinsame Aktion des von der Europäischen Union unterstützten BIOMED Forschungsprogramms. Die Studie wurde mit Beratung der WHO, der International Society of Hypertension, der European Society of Hypertension und der World Hypertension League durchgeführt. Die Studie wurde von Bayer AG (Wuppertal, Deutschland) finanziell unterstützt. Der Nationale Fonds für Wissenschaftliche Forschung (Brüssel, Belgien) stellte zusätzliche Mittel zur Verfügung. Die Prüfmedikamente wurden von Bayer AG und Merck, Sharp und Dohme Inc (West Point, PA, USA) gespendet. Die Autoren bedanken sich für die Sekretariatshilfe von R. Wolfs.

Literatur:

1. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, de Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F, Forte J, Hamdy R, Henry JF, Joossens JV, Leonetti G, Lund-Johansen P, O'Malley K, Petrie J, Strasser T, Tuomilehto J, Williams B. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; I: 1349–54.
2. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293: 1145–51.
3. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. II. Mortality by race, sex and age. *JAMA* 1979; 242: 2572–7.

4. Management Committee. Treatment of mild hypertension in the elderly. A study initiated and administered by the National Heart Foundation of Australia. *Med J Aust* 1981; 2: 398–402.

5. Kuramoto K, Matsushita S, Kuwajima I, Murakami M. Prospective study on the treatment of mild hypertension in the aged. *Jpn Heart J* 1981; 22: 75–85.

6. Staessen J, Fagard R, Van Hoof R, Amery A. Mortality in various intervention trials in elderly hypertensive patients: a review. *Eur Heart J* 1988; 9: 215–22.

7. Staessen J, Amery A, Fagard R. Editorial review. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393–405.

8. Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw P, Dollery CT, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, O'Brien ET, O'Malley K, Rodicio JL, Rosenfeld J, Staessen J, Strasser T, Terzoli L, Thijs L, Tuomilehto J, Webster J. Syst-Eur. A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization. *Aging Clin Exp Res* 1991; 3: 287–302.

9. Goa KL, Sorkin EM. Nitrendipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1987; 33: 123–55.

10. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.

11. Fletcher A, Spiegelhalter D, Staessen J, Thijs L, Bulpitt C. Implications for trials in progress of publication of positive results. *Lancet* 1993; 342: 653–7.

12. Kaplan NM. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) and Swedish Trial in Old Patients With Hypertension (STOP). The promises and the potential problems. *Am J Hypertens* 1992; 5: 331–4.

13. Ménard J, Day M, Chatellier G, Laragh JH. Some lessons from Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Am J Hypertens* 1992; 5: 325–30.

14. Staessen J, Fagard R, Amery A. Isolated systolic hypertension in the elderly: implications of SHEP for clinical

practice and for the ongoing trials. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 469–474.

15. Staessen JA, Amery A, Birkenhäger W. Inverse association between baseline pressure and benefit from treatment in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 269–270.

16. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik RJ. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061–5.

17. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, Corti MC, Salive ME, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348: 493–7.

18. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.

19. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–5.

20. 41st World Medical Assembly. Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Bull Pan Am Health Organ* 1990; 24: 606–9.

21. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.

22. Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, Fagard R, on behalf of the Syst-Eur Investigators. Update on the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial. *Hypertension* 1999; 33: 1476–7.

23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Fletcher AE, Babarskiene MR, Forette F, Kocemba J, Laks T, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Zanchetti A, for the Systolic

Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1681–91.

24. Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, Birkenhäger WH, Arabidze G, Babeanu S, Gil-Extremera B, Bulpitt CJ, Davidson C, de Leeuw P, Efstratopoulos AD, Fletcher AE, Fogari R, Jääskivi M, Kawecka-Jaszcz K, Nachev C, Petrie JC, Seux ML, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 404–9.

25. Furberg CD, Psaty BM. Calcium antagonists: not appropriate as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996; 9: 122–5.

26. Furberg CD, Psaty BM. JNC VI: timing is everything. *Lancet* 1997; 350: 1413–4.

27. Heckbert SR, Longstreth WT Jr, Psaty BM, Murros KE, Smith NL, Newman AB, Williamson JD, Bernick C, Furberg CD. The association of antihypertensive agents with MRI white matter findings and the Modified Mini-Mental State Examination in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1423–33.

28. Psaty BM, Furberg CD. Clinical implications of the World Health Organization-International Society of Hypertension statement on calcium antagonists. *J Hypertens* 1997; 15: 1197–200.

29. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.

30. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators, Staessen JA. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.

31. Report of a WHO Study Group. Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva,

Switzerland, World Health Organization, 1994.

32. Forette F, Amery A, Staessen J, Strasser T, Thijs L, Beevers DG, Bert P, Clement D, Cox J, de Leeuw PW, De Plaen JF, Donnarelli G, Excandè M, Fagard R, Girerd X, Hickey A, Pandita-Gunawardena ND, Perillat I, Ruilope M, Slovick D, Terzoli L, Varis R, Webster JR. Is prevention of vascular dementia possible? The Syst-Eur Vascular Dementia Project. *Aging Clin Exp Res* 1991; 3: 373–82.

33. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster B, Yodfat Y, Fagard R, on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.

34. Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, Girerd X, Jääskivi M, Vanhanen H, Kivinen P, Yodfat Y, Vänskä O, Antikainen R, Laks T, Webster JR, Hakamäki T, Lehtomäki E, Lilov E, Grigirov M, Janculova K, Halonen K, Kohonen-Jalonen P, Kernowa R, Nachev C, Tuomilehto J. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project. *J Hypertens* 1998; 16: 963–9.

35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189–98.

36. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC, USA, American Psychiatric Association, 1987.

37. Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* 1983; 14: 399–401.

38. Hachinski VC, Liff LD, Zilkha E, Du Boulay GH, McAllister UL, Marshall J, Russel RWR, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632–7.

39. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.

40. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405–12.
41. Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10: 1103–9.
42. Lever AF, Ramsay LE. Editorial review: Treatment of hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1995; 13: 571–9.
43. Hamet P, Gong L. Chinese contribution to trials on antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 2): S123–S128.
44. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, 11 collaborating centres in the Shanghai area, Kong D, Pagé V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
45. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–9.
46. Wang J, Liu G, Wang X, Zhang S, Sun M, Pan X, Jian M, Gong L, Thijs L, Staessen J, Fagard R, Liu L, on behalf of the Syst-China Investigators: Long-term blood pressure control in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: a progress report on the Syst-China trial. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 735–42.
47. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, for the Systolic Hypertension in China Investigators. Subgroup analysis of the placebo-controlled Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211–220.
48. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti MC, Carbonin P, Havlik RJ. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am J Hypertens* 1996; 9: 695–9.
49. Tatti P, Pahor M, Byington RB, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
50. Alderman M, Madhavan S, Cohen H. Calcium antagonists and cardiovascular events in patients with hypertension and diabetes. *Lancet* 1998; 351: 216–7.
51. Byington RP, Craven TE, Furberg CD, Pahor M. Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events. *Lancet* 1998; 350: 1075–6.
52. Pahor M, Kritchevsky SB, Zuccala G, Guralnik JM. Diabetes and risk of adverse events with calcium antagonists. *Diabetes Care* 1998; 21: 193–4.
53. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD. Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 1998; 351: 689–90.
54. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Celis H, Fagard RH, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20R–22R.
55. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots M, Slooter AJC, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349: 151–4.
56. Morich FJ, Bieber F, Lewis JM, Kaiser L, Cutler NR, Escobar JL, Willmer J, Petersen RC, Reisberg B, the North American Nimodipine Study Group. Nimodipine in the treatment of probable Alzheimer's disease: result of two multicentre trials. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 185–95.
57. Thompson LT, Moyer JR, Jr., Black J, Disterhoft JF. Cellular mechanisms for nimodipine's reduction of aging related learning deficits. In: Meyer EM, Simpkins JW, Yamamoto J, Crews FT (eds). *Treatment of Dementias. A New Generation of Progress*. Plenum Press, New York, 1992; 241–56.
58. Parneti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. The way forward. *Drugs* 1997; 53: 752–68.
59. Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999; 1999: 1543–44.
60. Hong YL. The relationship between calcium antagonist-induced hypotension and central monoaminergic system in spontaneously hypertensive rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 11: 589–97.
61. Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rat brain with [³H]nitrendipine. *Brain Res* 1985; 330: 217–23.

Nachdruck aus JOURNAL OF CLINICAL AND BASIC CARDIOLOGY 2000; 3: 15–21

Korrespondenzadresse:
Dr. Jan A. Staessen
Studiecoördinatiecentrum,
Laboratorium Hypertensie,
Campus Gasthuisberg
B-3000 Leuven, Heerestraat 49
e-mail:
Jan.Staessen@med.kuleuven.ac.be

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung