

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

FAGARD RH

Dihydropyridine in der Hypertoniebehandlung

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;
4 (1), 39-46*

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.

DIHYDROPYRIDINE IN DER HYPERTONIE-BEHANDLUNG

Summary

Dihydropyridine calcium channel blockers reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Outcome studies are at present only available in the elderly. In patients with systolic-diastolic hypertension and in patients with isolated systolic hypertension, nifedipine or nitrendipine-based antihypertensive treatment reduced the incidence of combined fatal and nonfatal strokes and of cardiovascular events. All-cause and cardiovascular mortality were

significantly reduced or tended to be lower in the active-treatment groups compared to the control groups. Treatment was also beneficial in diabetics, particularly in terms of absolute risk reduction. There was no evidence of an increase of non-cardiovascular events or mortality, including cancer and bleeding, but it should be noted that the outcome trials were of relatively short duration. Finally, further studies are needed to establish whether the results obtained in the elderly would also be valid for younger patients with hypertension.

jedoch das Ziel antihypertensiver Therapie, kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern und das Leben zu verlängern. Derzeit gibt es nur zur Unterklasse der Dihydropyridine Outcomestudien. Die vorliegende Arbeit fokussiert auf diese Substanzunterklasse und faßt die Wirkung auf Linksventrikelhypertrophie und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zusammen. Die Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen sind wohl bekannt und in aktuellen Lehrbüchern und Übersichtsarbeiten summiert – auf sie wird in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen.

ZUSAMMENFASSUNG

Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker senken den Blutdruck und verringern eine linksventrikuläre Hypertrophie bei hypertensiven Patienten. Bislang gibt es Outcomestudien nur an älteren Patienten. Bei Patienten mit systolisch-diastolischer Hypertonie und bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie hat eine auf Nifedipin oder Nitrendipin basierende antihypertensive Behandlung die Inzidenz von fatalen und nicht fatalen Schlaganfällen sowie kardiovaskulären Ereignisse gesenkt. Die Gesamt- sowie die kardiovaskuläre Mortalität waren in den aktiven Behandlungsgruppen signifikant verringert oder tendenziell niedriger als in den Kontrollgruppen. Die Behandlung erwies sich auch bei Diabetes als vorteilhaft, besonders bei der absoluten Risikoreduktion. Es zeigte sich keine erhöhte nicht-kardiovaskuläre

Inzidenz an Ereignissen oder Mortalität, inklusive Karzinome und Blutungen. Es sei jedoch angemerkt, daß die Outcomestudien von relativ kurzer Dauer waren. Letztendlich sind weitere Studien nötig, um zu belegen, daß sich die an älteren Patienten erhaltenen Resultate auch auf jüngere Patienten mit Hypertonie umlegen lassen.

EINLEITUNG

Kalziumkanalblocker werden seit vielen Jahren zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen inklusive Hypertonie eingesetzt. Es gibt hinreichend Beweise dafür, daß Verapamil – ein Phenylalkylamin, Diltiazem – ein Benzothiazepin – und die Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker in der Lage sind, den Blutdruck zu senken. Alle drei Untergruppen sind in der Behandlung von Hypertonie eingesetzt worden. Letzten Endes ist es

EINFLUSS AUF DIE LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE

Hoher Blutdruck führt zu Linksventrikelhypertrophie [1], die ein unabhängiger Risikofaktor kardialer Komplikationen ist und die Prognose hypertensiver Patienten verschlechtert [2, 3]. Die Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse könnte deshalb von Vorteil sein [4]. Der Effekt von Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern auf die linksventrikuläre Masse wurde wiederholt untersucht. Da es unethisch wäre, hypertensive Patienten unbehandelt zu lassen, wurde der Kalziumkanalblocker üblicherweise mit einer anderen Substanz der ersten Wahl verglichen, wobei nach Maßgabe ein anderes Medikament zur besseren Blutdruckkontrolle addiert wurde [5]. Wir führten eine Metaanalyse von 13 prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien durch,

in denen ein Kalziumantagonist mit einem Diuretikum, einem Betablocker oder einem ACE-Hemmer verglichen wurde [6]. Die linksventrikuläre Masse wurde mit dem Kalziumkanalblocker um 14 % reduziert (95 % Konfidenzintervall 10–19 %), was sich nicht von den 13 % (8–18 %) unterschied, die mit den anderen Substanzklassen bewirkt wurden. Die Reduktion der linksventrikulären Masse resultierte aus einer Wandverdünnung ohne Abnahme des inneren Durchmessers. Darüber hinaus waren die Veränderungen der linksventrikulären Struktur in jenen vier Arbeiten ähnlich, in denen Kalziumkanalblocker direkt mit ACE-Hemmern verglichen wurden, die oft hinsichtlich der Reduktion der linksventrikulären Masse als anderen Substanzklassen überlegen beschrieben wurden. Neuere Studien [7, 8] bestätigten diese Resultate, so daß überzeugend festgehalten werden kann, daß Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker die linksventrikuläre Masse reduzieren und daß sie in dieser Hinsicht zumindest gleich wirksam sind wie andere Medikamentenklassen, inklusive ACE-Hemmer.

EINFLUSS AUF MORBIDITÄT
UND MORTALITÄT

Der Hauptzweck der Hypertoniebehandlung ist es, die kardiovaskulären Komplikationen, wie zum Beispiel Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzversagen und plötzlicher Herztod, zu verringern. Während die ersten Outcomestudien mit Diuretika und Betablockern durchgeführt

wurden, verwendeten rezenter Studien Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker als Therapie der ersten Wahl. Eine Studie wurde bei älteren Patienten mit systolischer als auch diastolischer Hypertonie durchgeführt [9], zwei andere an älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie [10, 11]. Obwohl alle drei placebokontrolliert durchgeführt wurden, gab es nur in einer eine echte Randomisierung [10]. Bei den anderen beiden wurde eine alternierende Zuteilung zur Behandlungsgruppe oder zur Kontrollgruppe vorgenommen [9, 11]. Einige Charakteristika dieser Studien und ihrer Populationen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Stone-Studie

Die Stone-Studie [9] schloß 1.632 Männer und Frauen mit systolisch-diastolischer Hypertonie ein. Die Studie startete mit einer Placebo Run-in Phase,

wobei die Patienten zu Beginn der Run-in Periode abwechselnd in die Behandlungsgruppe oder in die Kontrollgruppe aufgeteilt wurden. Die Behandlung bestand aus langwirksamem Nifedipin 20 bis 60 mg pro Tag. Die Patienten der Kontrollgruppe konnten von den leitenden Ärzten im Falle schwerer Hypertonie, d. h. bei einem diastolischen Blutdruck ≥ 110 mmHg, in die Behandlungsgruppe übergeleitet werden. Zusätzlich konnten die Patienten beider Gruppen eine aktive Behandlung, bestehend aus Captopril oder Dihydrochlorothiazid oder beidem, zur besseren Blutdruckkontrolle erhalten.

In Zusammenarbeit der chinesischen Forscher und der Untersucher in Montreal wurde die Stone-Studie auf mehrere verschiedene Arten analysiert, wobei verschiedene unorthodoxe Aspekte des Designs in Betracht gezogen wurden. Die primäre Analyse bezog sich auf die Endpunkte der

Tabelle 1: Charakteristika von Outcomestudien mit Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern			
	Stone [9]	Syst-Eur [10]	Syst-China [11]
Anzahl der Patienten	1632	4695	2394
Auswahlkriterien			
Alter (a)	60–79	≥ 60	≥ 60
Geschlecht	m+w	m+w	m+w
Blutdruck (mmHg)			
Systolisch	160–219	160–219	160–219
Diastolisch	96–124	< 95	< 95
Behandlung			
1.	Nifedipin	Nitrendipin	Nitrendipin
2.	Captopril	Enalapril	Captopril
3.	Di-HCTZ	HCTZ	HTCZ
Patientencharakteristika			
Alter (a)	66	70	67
Geschlecht (% männl.)	47	33	64
Blutdruck (mmHg)			
Systolisch	169	174	170
Diastolisch	98	85	86

Studie, wie sie in der Placebo- und der Nifedipin-Gruppe in den ursprünglichen Einteilungen auftraten. Dabei wurden auch Patienten, die Co-Medikationen erhielten, mit einbezogen. Das relative Risiko kombinierter kardiovaskulärer Ereignisse, wie Schlaganfall, Herzversagen, Myokardinfarkt und schwere Arrhythmien, wurde durch die aktive Behandlung signifikant um 62 % gesenkt. Die Verringerung der Schlaganfälle war signifikant und betrug in der Einzelanalyse 57 %. Nicht-kardiovaskuläre Ereignisse wurden ebenfalls um 58 % gesenkt ($p < 0,05$). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erreichte bei der Gesamtmortalität (-45 %) und bei der kardiovaskulären Mortalität (-26 %) kein anerkanntes Niveau der statistischen Signifikanz. Diese Resultate wurden mit systolischen/diastolischen Blutdruckunterschieden von 9,3/5,6 mmHg in den beiden Behandlungsarmen erreicht. Andere Analysen wie der on-treatment Ansatz und der Ausschluß der aktiven Behandlung mit Wirkstoffen der zweiten und dritten Wahl erbrachten ähnliche Ergebnisse. Die Studienbetreiber schlossen daraus, daß eine auf Nifedipin basierende aktive antihypertensive Therapie die Inzidenz von Schlaganfällen und von kardiovaskulären Ereignissen bei älteren Patienten mit systolisch-diastolischer Hypertonie senkte.

Syst-Eur-Studie

Die Syst-Eur-Studie [10] war eine randomisierte, placebo-kontrollierte Outcomestudie an älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie. Ihre

wesentlichen Charakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, bekamen verblindet Placebo. Bei drei Run-in Kontrollen mit je einem Monat Abstand war ihr durchschnittlicher systolischer Blutdruck im Sitzen 160–219 mmHg bei einem diastolischen Druck von unter 95 mmHg. Nach Stratifizierung nach Zentrum, Geschlecht und vorbestehenden kardiovaskulären Komplikationen wurden 4.695 Patienten einer Behandlung mit Nitrendipin 10–40 mg täglich mit der optionalen Erweiterung um Enalapril 5–20 mg täglich und Hydrochlorothiazid 12,5–25 mg täglich bzw. einem passenden Placebo randomisiert zugewiesen. Nach einer Follow-up Periode von zwei Jahren (Median) waren systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen um 13 mmHg bzw. 2 mmHg in der Placebogruppe ($n = 2.297$) gefallen und um 23 mmHg bzw. 7 mmHg in der Behandlungsgruppe ($n = 2.398$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen betrugen systolisch 10,1 mmHg und diastolisch 4,5 mmHg. Die Ergebnisse hinsichtlich Outcome sind in Tabelle 2 dargestellt. Die

aktive Behandlung senkte den primären Studienendpunkt (= die Inzidenz fataler und nicht-fataler Schlaganfälle) von 13,7 auf 7,9 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahre (42 % Reduktion; $p = 0,003$). In der aktiven Behandlungsgruppe verringerten sich alle fatalen und nicht-fatalen kardialen Endpunkte, darunter Herzversagen, Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod, um 26 % ($p = 0,03$). Die kardiovaskuläre Mortalität war in der Behandlungsgruppe geringfügig niedriger (-27 %, $p = 0,07$), die Gesamtmortalität war jedoch nicht beeinflusst (-14 %; $p = 0,22$). Die Resultate waren auch in den Analysen per Protokoll und on-treatment ähnlich, abgesehen davon, daß auch die Gesamtmortalität bei denjenigen Patienten signifikant gesenkt war, die die Studientherapie beibehielten (-26 %; $p = 0,05$) [12]. Gemäß der Intention-to-treat-Analyse konnte die aktive Behandlung von 1.000 Patienten über 5 Jahre 29 Schlaganfälle und 53 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse verhindern.

In Anbetracht der Vorbehalte gegenüber der Anwendung von

Tabelle 2: Unterschiede im Risiko von fatalen und nicht-fatalen Ereignissen sowie von fatalen Ereignissen zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe, dargestellt als prozentuelles Verhältnis

Art des Ereignisses	Fatale und nicht-fatale Ereignisse % Rate (95% CI) p	Fatale Ereignisse % Rate (95% CI) p
Alle Ursachen	–	-14 (-33 bis +9) 0,22
Kardiovaskulär	-31 (-54 bis -14) < 0,001	-27 (-48 bis +2) 0,07
kardial	-26 (-44 bis -3) 0,03	-27 (-51 bis +11) 0,14
– Herzversagen	-29 (-53 bis +10) 0,12	-24 (-70 bis +93) 0,57
– Myokardinfarkt	-30 (-56 bis +9) 0,12	-56 (-82 bis +9) 0,08
– plötzlicher Herztod	–	-12 (-49 bis +52) 0,65
Schlaganfall	-42 (-60 bis -17) 0,003	-27 (-62 bis +39) 0,33
Nicht kardiovaskulär	–	-1 (-31 bis +41) 0,95
– Krebs	-15 (-38 bis +16) 0,29	-31 (-63 bis +26) 0,22

Kalziumkanalblockern als antihypertensive Therapie der ersten Wahl untersuchten die Syst-Eur Forscher, in welchem Ausmaß die Gabe von Nitrendipin alleine kardiovaskuläre Komplikationen vermeiden konnte [13]. Von den 2.398 aktiv behandelten Patienten bekamen 1.327 ausschließlich Nitrendipin (durchschnittliche Dosis 23,4 mg/d), und bei 1.042 wurde die Therapie mit weiteren Substanzen, darunter Nitrendipin (n = 757; 35,7 mg/d), Enalapril (n = 783; 13,4 mg/d) und/oder Hydrochlorothiazid (294; 21,0 mg/d), erweitert. Von den zur Behandlungsgruppe randomisierten Patienten erhielten 29 keine Therapie oder ihr Behandlungsstatus wurde nicht dokumentiert. Im Vergleich zu der gesamten Placebogruppe (n = 2.297) hatten Patienten mit einer Nitrendipin-Monotherapie 25 % ($p = 0,05$) weniger kardiovaskuläre Endpunkte, und diejenigen, deren Therapie erweitert wurde, zeigten eine Reduktion ($p < 0,01$) der Mortalität (40 %), der Schlaganfälle (59 %) und aller kardiovaskulären Endpunkte (39 %). Von den Patienten der Kontrollgruppe verwendeten 863 nur das zuerst gegebene Placebo. Im Vergleich zu dieser Untergruppe zeigten Patienten mit einer Nitrendipin-Monotherapie eine fast 50 %ige ($p \leq 0,004$) Senkung aller Endpunkte inklusive kardiovaskuläre und Gesamtmortalität. Der gesamte relative Nutzen von Nitrendipin zeigte sich bereits sechs Monate nach der Randomisierung. Um sicherzugehen, daß der Nutzen sich nicht auf einen Selektionsbias stütze, wurde den 1.327 Patienten, die bei einer Nitrendipin-Monotherapie blieben, eine nach

Geschlecht, Alter, früheren kardiovaskulären Komplikationen und systolischem Blutdruck beim Eintritt in die Studie gleiche Anzahl von passenden Kontrollpatienten gegenübergestellt. In dieser Analyse senkte Nitrendipin die kardiovaskuläre Mortalität um 41 % ($p < 0,05$), alle kardiovaskulären Endpunkte um 33 % und fatale und nicht-fatale kardiale Endpunkte ebenso um 33 %. Trotz der Limitationen einer Post-hoc-Analyse legen diese Resultate nahe, daß der Kalziumkanalblocker Nitrendipin, verabreicht als Monotherapie, kardiovaskuläre Komplikationen bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie verhindert.

Syst-China

Die Syst-China-Studie [11] war eine placebokontrollierte Studie an älteren chinesischen Patienten mit isolierter systolischer Hypertension. Wie in Tabelle 1 zusammengefaßt, waren die allgemeinen Aspekte der Studie und die Selektionskriterien denjenigen der Syst-Eur-Studie ähnlich, mit Ausnahme des Zuteilungsverfahrens und der Wahl des ACE-Hemmers. Nach Stratifizierung nach Zentrum, Geschlecht, und vorangegangenen kardiovaskulären Komplikationen wurde jeder zweite Patient (n = 1.253) der Behandlung mit Nitrendipin 10–40 mg/d mit der möglichen Erweiterung um Captopril 12,5–50 mg/d oder Hydrochlorothiazid 12,5–50 mg/d oder beides, wenn der Zielblutdruck nicht erreicht werden konnte, zugeteilt. Den übrigen 1.141 Kontrollpatienten wurde in ähnlicher Form ein passendes Placebo verabreicht. Nach einer Beobachtungsperiode von zwei

Jahren waren der systolische und diastolische Blutdruck im Sitzen um 10,9 mmHg bzw. 1,9 mmHg in der Placebogruppe und um 20,0 bzw. 5,0 mmHg in der Behandlungsgruppe gefallen. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen betrug systolisch 9,1 mmHg und diastolisch 3,2 mmHg. Die aktive Behandlung verringerte alle fatalen und nicht-fatalen kardiovaskulären Endpunkte um 37 % ($p = 0,004$) und die gesamten Schlaganfälle um 38 % ($p = 0,01$). Die Gesamtmortalität sank um 39 % ($p = 0,003$), die kardiovaskuläre Mortalität um 39 % ($p = 0,03$) und die Inzidenz fataler Schlaganfälle um 58 % ($p = 0,02$). Die Behandlung von 1.000 Patienten über 5 Jahre konnte 55 Todesfälle, 39 Schlaganfälle und 59 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse verhindern.

KALZIUMKANALBLOCKER UND DIABETES

Hypertonie und Diabetes sind oft vergesellschaftet, und die Kombination der beiden macht einen Patienten besonders anfällig für kardiovaskuläre Komplikationen. In einer Post-hoc-Analyse der Syst-Eur-Studie wurde der Einfluß des Dihydropyridin-Kalziumkanalblockers Nitrendipin auf das Outcome bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten verglichen [14]. Basierend auf einer Anamnese mit Diabetes, einer Behandlung mit Antidiabetika und/oder einem Blutglukosespiegel von $\geq 7,8$ mmol/l bei nüchternen Patienten und $\geq 11,1$ mmol/l bei nicht nüchternen Patienten wurden 10,5 % der

Patienten als Diabetiker klassifiziert. Die Alters- und Geschlechtsverteilung war bei Diabetikern (n = 492) und Nichtdiabetikern (n = 4.203) ähnlich; Diabetiker hatten jedoch im Vergleich zu Nichtdiabetikern einen höheren systolischen Blutdruck (175,3 gegenüber 173,7 mmHg), einen niedrigeren diastolischen Blutdruck (84,5 und 85,6 mmHg), mehr kardiovaskuläre Komplikationen in der Anamnese zum Zeitpunkt des Einschlusses sowie höhere Blutglukosespiegel, niedrigeres HDL-Cholesterin, höhere Serum-Triglyzeride und eine erhöhte Proteinurie (p < 0,001, für alle). Das Serum-Kreatinin war in beiden Untergruppen gleich. Die Nettodifferenz des Blutdruckes zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe war bei Diabetikern und Nichtdiabetikern ähnlich.

Diabetes stellte einen signifikanten Risikofaktor bei diesen älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie dar. Die kardiovaskuläre Mortalität während der Nachbeobachtung umfaßte in der Placebogruppe 12

Todesfälle pro 1.000 Patientenjahre in der Nichtdiabetikergruppe und 45 in der Diabetikergruppe. Die gemeinsame Inzidenz fataler und nicht-fataler kardiovaskulärer Endpunkte betrug 31 bzw. 58 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahre. Der relative Nutzen der aktiven Behandlung bezüglich der Mortalität und aller kardiovaskulären Ereignisse ist in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Darüber hinaus konnte mittels Cox Regressionsanalyse unter Abgleichung von Alter, Geschlecht, systolischem Blutdruck, Rauchen, und kardiovaskulären Komplikationen zum Zeitpunkt des Einschlusses gezeigt werden, daß der Effekt der aktiven Behandlung bei Diabetikern signifikant höher war als bei Nichtdiabetikern, was die Gesamtmortalität (p = 0,04), die kardiovaskuläre Mortalität (p = 0,02) und alle kardiovaskulären Ereignisse (p = 0,01) betraf. In Anbetracht der hohen Inzidenz an kardiovaskulären Komplikationen und des günstigen relativen Effektes der aktiven Therapie konnte errechnet werden, daß der absolute Nutzen der auf

Nitrendipin basierenden Therapie bei Diabetikern besonders hoch war. Die Behandlung von 1.000 Patienten über 5 Jahre verhinderte bei Diabetikern 97 kardiovaskuläre Todesfälle, 178 kardiovaskuläre Ereignisse und 91 Schlaganfälle. Im Gegensatz dazu waren die entsprechenden Zahlen bei Nichtdiabetikern 10, 39 bzw. 22.

In der Syst-China-Studie hatten nur 4,1 % der Patienten Diabetes [15]. Wie auch in der Syst-Eur-Studie hatten sie ein höheres Risiko als Nichtdiabetiker, kardiovaskuläre Komplikationen zu erleiden. Die kardiovaskuläre Mortalität und Inzidenz fataler und nicht-fataler kardiovaskulärer Ereignisse war auch tatsächlich bei Diabetes etwa dreimal höher. Der relative Nutzen der Behandlung war bezüglich des Diabetesstatus nicht signifikant anders, wie in Tabelle 3 zusammengefaßt ist. Was jedoch die absolute Risikoreduktion betraf, konnte berechnet werden, daß sich die Anzahl der verhinderten Ereignisse pro 1.000 Diabetiker, die über 5 Jahre behandelt wurden, auf 95 Herztote, 221 kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt und 100

Tabelle 3: Unterschiede im Risiko von fatalen und nicht-fatalen Ereignissen zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe bei Diabetikern und Nichtdiabetikern, dargestellt als prozentuelles Verhältnis

	Syst-Eur Diabetiker		Nichtdiabetiker		Syst-China Diabetiker		Nichtdiabetiker	
	%	Rate p	%	Rate p	%	Rate p	%	Rate p
Mortalität								
– alle Ursachen	-41	0,09	-8	0,55	-37	0,40	-39	0,005
– kardiovaskulär	-70	0,37	-16	0,37	-43	0,38	-37	0,06
Fatale und nicht-fatale Endpunkte								
– alle kardiovaskulären	-62	0,002	-25	0,02	-59	0,09	-33	0,01
– Schlaganfall	-69	0,02	-36	0,02	-45	0,36	-37	0,03
– kardiale Ereignisse	-57	0,06	-22	0,10	-75	0,13	-30	0,21

Schlaganfälle belief, während die entsprechenden Zahlen bei Nichtdiabetikern bei 25, 51 und 35 lagen.

Andere Studien, in denen die Wirkung von Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern mit der von ACE-Hemmern verglichen wurde, ergaben, daß das Outcome mit letzteren besser war [16, 17]. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe kann jedoch aufgrund dieser Studien nicht gesagt werden, daß Kalziumkanalblocker das Outcome nicht günstig beeinflussen, sondern nur, daß ACE-Hemmer besser sein könnten. Die Resultate beider Studien sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da der Effekt auf

kardiovaskuläre Komplikationen nur ein sekundärer Endpunkt war und kein primärer. Die Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Studie war darauf ausgelegt, Änderungen der Kreatinin-clearance zu untersuchen und mehr oder weniger ausgeprägte Senkungen des Blutdruckes zu vergleichen. Die Studie wurde vorzeitig im hypertensiven Arm abgebrochen, weil in der Gruppe, die randomisiert mit Nisoldipin behandelt wurde, eine signifikant höhere Inzidenz an fatalen und nicht-fatalen Myokardinfarkten zu verzeichnen war (25 Fälle). In der mit Enalapril behandelten Gruppe lag diese Zahl bei 5 Fällen. Es wurde mehrfach weitere Kritik

geäußert. In der Enalaprilgruppe erhielten mehr Patienten zusätzlich Diuretika und Betablocker als in der Nisoldipingruppe, und mehr Patienten in der Nisoldipin-Gruppe beendeten frühzeitig die Einnahme der Studienmedikation. Außerdem beendeten etwa 40 % der Patienten die Einnahme, und initiale kardiovaskuläre Ereignisse wurden nicht dokumentiert.

Das primäre Ziel des Fosinopril versus Amlodipin Cardiovascular Event randomized Trial (FACET-Studie) war es, die Wirkung von Fosinopril und von Amlodipin auf die Serumlipide und auf die Diabeteskontrolle bei hypertensiven Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus zu

untersuchen. Während die Autoren der Studie zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede bei diesen Endpunkten sahen, waren kardiovaskuläre Ereignisse, d. h. Schlaganfälle, Myokardinfarkte und Hospitalisierung aufgrund Angina pectoris, zusammen bei Patienten, die Fosinopril erhielten, weniger häufig als bei Patienten, die zu Amlodipin randomisiert worden waren. Einzeln ergaben diese Endpunkte keinen signifikanten Unterschied. Das unterschiedliche Outcome zwischen den beiden Gruppen war jedoch, anders als bei den Ergebnissen der ABCD-Studie, auf die stationäre Aufnahme wegen Schlaganfall oder Angina pectoris zurückzuführen und nicht auf Myokardinfarkte. Andere Kritikpunkte an der Studie waren ihr offenes Design und die Tatsache, daß die Informationen über Ereignisse durch Patientenbefragung eingeholt wurden. Zu guter Letzt wird die Interpretation dadurch erschwert, daß etwa 30 % der Patienten wegen unzureichender Blutdruckkontrolle beide Therapien erhielten.

Literatur:

1. Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Amery A. Mechanical and other factors relating to left ventricular hypertrophy. *Blood Pressure* 1994; 3 (Suppl I): 5–10.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
3. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–52.
4. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091–105.
5. Bielen EC, Fagard RH, Lijnen PJ, Tjandra-Maga TB, Verbesselt R, Amery AK. Comparison of the effects of isradipine and lisinopril on left ventricular structure and function in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1200–6.
6. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med* 1995; 47: 173–9.
7. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R, Calebich S, Castellano M, Cavalieri G, Nordio G, Pasini F, Zuccato F. Cardiovascular structural changes and calcium antagonist therapy in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl A): S37–S43.
8. Beltman F, Heesen W, Smit A, May J, de Graeff P, Havinga T, Schuurman F, van der Veur E, Lie K, Meyboom-de Jong B. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 6): S15–S19.
9. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V, Ghadirian P, Leloirier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
10. 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 E, 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.
11. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen J. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–9.
12. 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 Trial Investigators. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Int Med* 1998; 158: 1681–91.
13. Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, Birkenhäger WH, Arabidze G, Babeanu S, Gil-Extremera B, Bulpitt CJ, Davidson C, de Leeuw PW, Efstratopoulos AD, Fletcher AE, Fogari R, Jääskivi M, Kawecka-Jaszcz K, Nachev C, Petrie JC, Seux ML, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y, 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: 410–6.
14. 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 Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
15. 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* 1999 (in press).
16. 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.
17. 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.

Nachdruck aus: Journal of Clinical and Basic Cardiology 1999; 2: 163-8.

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