

Neue Leitlinie aus Großbritannien

Betablocker als Hochdruckmittel: Ade?

Michael M. Kochen

Jüngste Metaanalysen und eine brandneue Leitlinie zur Hypertoniebehandlung des britischen NICE verlauten unüberhörbar, daß die Ära der Betablocker bei Bluthochdruck vorbei sei. Gilt es jetzt, Abschied zu nehmen von liebgewonnenen Gewohnheiten? Haben wir jahrelang alles falsch gemacht?

Bevor ich daran ging, dieses heiße Eisen aufzugreifen, habe ich versucht, mein Langzeitgedächtnis auf die Probe zu stellen. Was haben wir damals, lange vor der Wiedergeburt des Begriffes evidenzbasierte Medizin, in der klinischen Weiterbildung über die Arzneibehandlung des hohen Blutdrucks gelernt?

Betablocker bei älteren Patienten

Erinnert habe ich mich einerseits an vielleicht „unwichtige“ und heute ausrangierte Substanzen wie Reserpin, aber auch daran, daß man jüngere Hypertoniker initial mit einem Betablocker und ältere anfangs mit einem Diuretikum behandeln sollte. Im großen und ganzen mache ich das heute noch so.

1998 erschien zum ersten Mal eine systematische Übersichtsarbeit in der JAMA,

in der Franz H. Messerli (New Orleans), Ehud Grossman und Uri Goldbourt (beide Tel Aviv) den Ersteinsatz von Betablockern in Frage stellten. Genauer gesagt, den Ersteinsatz von Betablockern bei älteren Patienten! Ein Jahr vorher hatte die amerikanische Hochdruckliga eine gleichlautende Empfehlung abgegeben.

Messerli und seine Kollegen hatten zehn kontrollierte Studien (mit 16 164 Patienten) analysiert, die mindestens zwölf Monate dauerten und in denen Betablocker gegen Diuretika als Initialbehandlung verglichen wurden. Ergebnis: Die Hypertonie war bei zwei Dritteln der mit Diuretika behandelten Patienten kontrolliert, jedoch lediglich bei einem Drittel der Betablocker-Patienten. Damit nicht genug: Die Diuretika erwiesen sich bei fast allen über-

prüften Endpunkten als überlegen (zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse, tödlicher Schlaganfall, koronare Herzkrankheit und Gesamtsterblichkeit).

Betablocker reduzierten zwar auch zerebrovaskuläre Erkrankungen, jedoch deutlich schwächer als Diuretika. In ihrer Schlußfolgerung rieten die Autoren vom Ersteinsatz von Betablockern bei älteren Patienten ab. Das war, wie gesagt, vor jetzt acht Jahren.... Fünf Jahre später meldete sich Messerli nochmals zu Wort und mahnte die Verfasser von Leitlinien zur Behandlung des hohen Blutdrucks an seine damalige Quintessenz.

In den Folgejahren wurden mehrere Untersuchungen publiziert, die vor allem den Wert von Atenolol in Frage stellten. 2005 veröffentlichten drei schwedische Wissenschaftler eine Metaanalyse von 13 Studien mit insgesamt 105 951 Hypertoniepatienten, in denen Betablocker mit anderen Antihypertensiva verglichen wurden. Darunter befanden sich sieben Studien (27 433 Personen) mit Betablockertherapie gegen Plazebo oder keiner Behandlung.

Aus für die Betablocker?

Resultat dieser Analyse: Beim Vergleich mit anderen Hochdrucktherapeutika erhöhten Betablocker das Schlaganfall-Risiko um 16 %, verminderten es aber im Vergleich zu Plazebo um 19 %. Gesamt-



Foto: Fotolia

mortalität und Herzinfarkt-Inzidenz blieben unverändert (das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu erleiden, konnte wegen Datenmangels nicht untersucht werden). In einem Begleiteditorial tönte es unüberhörbar: „Die Ära der Betablocker bei Bluthochdruck ist vorbei.“

Die NICE-Empfehlungen

Diese prominent platzierten Arbeiten konnten natürlich nicht ohne Folgen bleiben: Am 28. Juni 2006 stellten das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zusammen mit der britischen Hochdruckliga eine Leitlinie vor, in der von Betablockern als Erstmedikation bei der unkomplizierten arteriellen Hypertonie abgeraten wurde. Begründet wurde diese Empfehlung vor allem mit der geringeren Schlaganfallpräventiven Wirkung der Betablocker. Hinzu käme ein erhöhtes Risiko eines Typ-2-Diabetes, insbesondere bei einer Kombinationsbehandlung aus Betablockern und Thiaziddiuretika. Ganz abgeschrieben allerdings wurden die Betablocker nicht: Ein Einsatz sei bei Frauen im gebärfähigen Alter (wegen der im Gegensatz zu ACE-Hemmern fehlenden teratogenen Risiken) und bei Patienten mit erhöhtem Sympathikotonus (wegen der negativ dromotropen Wirkung) erwägenswert. Auch bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern seien Betablocker eine gute Wahl. Für ältere Patienten geben die neuen Leitlinien Kalziumant-

Die Betablocker-Therapie ist im Vergleich zu anderen Antihypertensiva mit einem höheren Schlaganfallrisiko verbunden, aber nur bei älteren Patienten!

agonisten und Thiaziddiuretika den Vorzug. Bei jüngeren Patienten spreche die bisherige Evidenz eher für die Erstwahl eines ACE-Hemmers. Würden die Patienten mehrere Medikamente benötigen, empfehle sich die gemeinsame Gabe von ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten als „logische Kombination“.

Alles falsch gemacht?

Was nun, liebe KollegInnen? Gilt es Abschied zu nehmen von liebgewon-

nen Gewohnheiten? Haben wir über die Jahre alles falsch gemacht? Nicht ganz..... Kurz vor der Veröffentlichung der NICE-Guidelines nahmen sich zwei kanadische Allgemeininternisten aus Vancouver und Edmonton der Sache nochmals an. Zunächst entdeckten sie, daß die schwedische Metaanalyse keineswegs alle relevanten Untersuchungen eingeschlossen hatte. Anschließend monierten sie, daß die Kollegen überwiegend auf einen einzelnen Endpunkt (Schlaganfall) fokussiert hatten, obwohl doch in Hypertoniestudien üblicherweise zusammengesetzte kardiovaskuläre Endpunkte berichtet werden („composite outcome“ - Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod). Diese Herangehensweise verzerre die Ergebnisse; das häufigste Ereignis in den analysierten Arbeiten sei auch keineswegs Schlaganfall, sondern Tod und Herzinfarkt gewesen.

Damit nicht genug: Das benutzte Datenmaterial sei sowohl statistisch als auch klinisch zu heterogen gewesen, um es in eine einzige Gruppe zu packen. Logischer wäre es, auch aus pathophysiologischen Erwägungen, jüngere (<60 Jahre) und ältere Patienten (>60 Jahre) in zwei getrennten Gruppen zu analysieren. Mit diesen Vorgaben untersuchten die Autoren 21 Hypertoniestudien (1982 – 2005) mit 145 811 Patienten. Die Vergleiche von Betablockern versus Plazebo und von Betablockern mit anderen Antihypertensiva ergaben unterschiedliche Ergebnisse:

Betablocker versus Plazebo

In bezug auf den o. g. composite outcome ergaben sich bei jüngeren Patienten statistisch signifikante Vorteile (allerdings nur knapp) von Betablockern. Bei älteren Personen hingegen zeigte sich kein Vorteil. In bezug auf einzelne Endpunkte (Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod; nicht jedoch Herzinsuffizienz) ergab sich bei den Jüngeren zwar ein positiver Trend. Die Subgruppen waren hier jedoch für sinnvolle Aussagen zu klein. Bei Älteren wurden signifikante Unterschiede zugunsten der Betablocker bei Schlaganfall und Herzinsuffizienz, nicht jedoch bei Herzinfarkt und Tod gesehen.

Betablocker versus andere Antihypertensiva

Im Vergleich zu anderen Antihypertensiva ergab sich bei jüngeren Patienten kein Unterschied im composite outcome. Bei den knapp 80 000 älteren Patienten hingegen zeigten sich statistisch signifikante Nachteile der Betablockerbehandlung. Bei den einzelnen Endpunkten waren Betablocker bei Jüngeren genauso effektiv wie andere Substanzen. Ältere wiederum erlitten unter Betablockern öfter Schlaganfälle – nicht jedoch Herzinfarkte, Herzinsuffizienz oder Tod.

Zurück zu den Ursprüngen

Trotz vieler Daten und verwirrend vieler Vergleiche erscheint die Quintessenz relativ einfach. Man könnte sie mit dem Satz „zurück zu den Ursprüngen“ bezeichnen: Im Vergleich mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln ist die Betablocker-Therapie mit einem höheren Schlaganfallrisiko vergesellschaftet – jedoch nur bei älteren Hochdruckkranken. Bei jüngeren Patienten zeigen sich keine Unterschiede; Betablocker sind in dieser Altersgruppe ebenso wirksam wie andere Substanzen. Sie eignen sich gut für die Initialbehandlung der Hypertonie.

Wir haben also doch nicht alles falsch gemacht. Wenn wir aus diesen Analysen etwas lernen wollen, dann nicht nur den Wert intensiven Nachdenkens und einer durchdachten Methodik. Auch die Geschichte der Medizin kommt wieder einmal zu Ehren... ■

Nachdruck aus Benefit-Letter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (www.degam.de) vom 11. Juli 2006



*Prof. Dr. med.
Michael M. Kochen
Abt. Allgemeinmedizin
Universität Göttingen
37073 Göttingen*