

# Die ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial): doch keine gute Nachricht?

Michel Burnier

## Einleitung

Heute zweifelt niemand mehr an der Notwendigkeit, hypertensive Patientinnen und Patienten zu behandeln, um ihren Blutdruck zu senken und so das Risiko einer kardiovaskulären Komplikation (Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz) zu verringern. Zahlreiche randomisierte und kontrollierte klinische Studien haben im übrigen die Wirksamkeit der verschiedenen Medikamentenklassen aufgezeigt, die für die Behandlung der arteriellen Hypertonie zur Verfügung stehen; dazu gehören Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten und Medikamente, die das Renin-Angiotensin-System hemmen (ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten).

## Die ALLHAT-Studie

Die wichtigste Frage, welche die ALLHAT-Studie untersuchte, war: Sind die neueren Medikamente, wie Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer, besser zur Prävention einer tödlichen koronaren Herzkrankheit oder eines nicht tödlichen Infarkts (primäres Ziel) oder einer anderen kardiovaskulären Komplikation (sekundäres Ziel) geeignet als die Diuretika? [1] Um diese Frage zu beantworten, wurden 33 357 hypertensive Patientinnen und Patienten, die über 55 Jahre alt waren und mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, in die Studie einbezogen. Diese nordamerikanischen Patientinnen und Patienten wurden in drei Behandlungsgruppen randomisiert: Chlortalidon 12,5–25 mg/d, Amlodipin 2,5–10 mg/d bzw. Lisinopril 10–40 mg/d. Zusätzlich konnten die Ärztinnen und Ärzte Atenolol (25–100 mg/d), Reserpin (0,05–0,2 mg/d) oder Clonidin (2mal täglich 0,1–0,3 mg) verordnen; und bei der Notwendigkeit einer Dreierkombination war Hydralazin (2mal täglich 25–100 mg) vorgesehen. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 4 und 8 Jahre lang nachverfolgt (im Durchschnitt 4,9 Jahre).

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die drei Klassen vergleichbar sind, was das primäre Ziel angeht, d.h. das Verhindern einer tödlichen oder nicht-tödlichen koronaren Komplikation, und dies trotz der Tatsache, dass der systolische Blutdruck nach 5 Jahren mit dem Diuretikum deutlich tiefer ist als mit Amlodipin (–0,8 mm Hg,  $p = 0,03$ ) und Lisinopril (–2 mm Hg,  $p < 0,001$ ). Das Auftreten anderer kardiovaskulärer Ereignisse nach 6 Jahren ist unter Chlortalidon und unter Amlodipin vergleichbar, ausser bezüglich Herzinsuffizienz, die mit dem Kalziumantagonisten häufiger auftrat. Beim Vergleich von Lisinopril mit Chlortalidon traten mit Lisinopril deutlich mehr Schlaganfälle, Herzinsuffizienzen und kombinierte vaskuläre Ereignisse auf als mit Diuretika.

Aufgrund dieser Ergebnisse sind die Autoren zum Schluss gekommen, dass die Diuretika den neuen Antihypertensiva-Klassen überlegen sind; angesichts ihres heutigen Preises sollten sie bei der Behandlung von Hypertonie als Medikamente der ersten Wahl verwendet werden.

## Weshalb sind die Ergebnisse der ALLHAT-Studie bei uns nur schwer anwendbar?

Die Ergebnisse der ALLHAT-Studie bestätigen den Nutzen der Diuretika bei der Behandlung von hypertensiven Patienten, was ja auch niemand wirklich in Zweifel zieht. Diuretika sind wirksam, doch müssen sie tatsächlich bei allen Hypertonikern als Medikamente der ersten Wahl verwendet werden, wie dies die Autoren der ALLHAT-Studie empfehlen? Meiner Meinung nach lautet die Antwort nein, denn zahlreiche Punkte der ALLHAT-Studie machen es sehr schwierig, sie auf andere als die untersuchten Bevölkerungsgruppen anzuwenden.

Betrachtet man die Ergebnisse etwas genauer, stellt man zunächst fest, dass das Resultat für das primäre Ziel nicht verschieden ist; die drei Klassen sind also vergleichbar. Weiter

Division d'Hypertension  
et de Médecine Vasculaire,  
CHUV, Lausanne

Korrespondenz:  
Dr. med. M. Burnier  
Av P. Decker  
CHUV  
CH-1011 Lausanne

[michel.burnier@chuv.hospvd.ch](mailto:michel.burnier@chuv.hospvd.ch)

stellt man fest, dass für die sekundären Ziele vor allem Patientinnen und Patienten der schwarzen Rasse von der Therapie mit Diuretika profitiert haben. Etwa 35% der Patientinnen und Patienten in dieser Studie gehörten der schwarzen Rasse an, was in Europa natürlich nicht der Fall ist. Diesbezüglich muss erwähnt werden, dass die Afroamerikaner weniger gut auf die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems reagieren als auf die Verabreichung eines Diuretikums, womit die schlechtere Senkung des systolischen Blutdrucks erklärt werden kann, die in der Lisinopril-Gruppe beobachtet wurde. Ein Unterschied des systolischen Blutdrucks von 2 mm Hg zwischen zwei Gruppen von 9000 Personen kann insbesondere auf das Auftreten von Schlaganfällen einen bedeutenden Einfluss haben, um so mehr, als bei Afroamerikanern das Risiko von zerebralen Komplikationen grösser ist.

Eine zweite wichtige Einschränkung der ALLHAT-Studie ist der vorgeschlagene Behandlungsplan. Denn dieser umfasst mehrere Medikamente, die in der Schweiz praktisch nicht mehr verwendet werden, wie etwa Hydralazin oder Reserpin. Zudem entbehren die vorgeschlagenen Therapieschemata jeder pathophysiologischen Logik. So konnte der ACE-Hemmer nie mit einem Diuretikum kombiniert werden, was vor allem dann absurd ist, wenn Patientinnen und Patienten mit schwarzer Hautfarbe oder mit Herzinsuffizienz behandelt werden sollten. Ebenfalls weiss man, dass periphere Vasodilatoren wie Hydralazin nicht ohne Diuretikum verabreicht werden dürfen, da das Risiko besteht, dass sie sonst sehr rasch ihre Wirksamkeit verlieren. Es erstaunt daher nicht, wenn bei Schwarzen, denen Lisinopril verabreicht wird, vermehrt vaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienzen auftreten. Dennoch muss man daran erinnern, dass die ACE-Hemmer die einzigen Antihypertensiva sind, für die bewiesen ist, dass sie die Mortalität und die Morbidität bei Herzinsuffizienz senken. Allerdings wurden sie bei allen Studien (SAVE, SOLVD...) mit einem Diuretikum kombiniert, was bei der ALLHAT-Studie nicht der Fall war. Bei der ALLHAT-Studie wurden die ACE-Hemmer daher unter den denkbar ungünstigsten Bewertungsbedingungen eingesetzt.

In diesem Zusammenhang muss noch erwähnt werden, dass ein grosser Prozentsatz der Patientinnen und Patienten nach 5 Jahren das doppelblind geprüfte Medikament, das sie erhalten sollten, nicht mehr nahmen. So erhielten 61% der Patientinnen und Patienten, die dem Lisinopril zugeteilt waren, tatsächlich doppelblind das Lisinopril, während 71,2% der Patientinnen und Patienten immer noch das Diuretikum einnahmen. Diese Daten sind

wichtig, denn sie zeigen die Grenzen des Analysesystems nach «intention to treat» auf, das die Daten der einzelnen Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung und nicht nach der tatsächlichen Behandlung analysiert. Schliesslich spricht man wenig von den Nebenwirkungen der drei Medikamentenklassen, die in dieser Studie verwendet wurden. Ich bin jedoch der Ansicht, dass es wichtig ist, bei einer langfristigen Behandlung die Verträglichkeit der Medikamente zu berücksichtigen. Die Zahlen sprechen für sich. Unter Chlortalidon treten 10mal mehr Hypokaliämie-Fälle ( $K < 3,5$  mmol/l) auf als unter Lisinopril (8,5% vs 0,8%); zudem wiesen nach 4 Jahren Behandlung 32,7% der Patientinnen und Patienten mit Diuretika einen Blutzucker auf, der über der Norm lag, gegenüber 28,7% in der Lisinopril-Gruppe und 30,5% in der Amlodipin-Gruppe. Der ungünstige Einfluss der Diuretika auf den Blutzucker hätte langfristig sicherlich Auswirkungen, die in der Diskussion der ALLHAT-Studie nicht berücksichtigt werden.

Als Schlussfolgerung kann man festhalten, dass die Ergebnisse der ALLHAT-Studie insbesondere für die nordamerikanische Bevölkerung interessant sind, dass es jedoch schwierig ist, sie auf unsere Patientinnen und Patienten zu übertragen. Die Bedeutung der Diuretika für eine gute Behandlung der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Blutdruck steht ausser Zweifel, doch scheint es mir verkehrt, die verschiedenen Klassen der Antihypertensiva-Medikamente in Konkurrenz zueinander zu setzen, denn das ist nicht das Problem. Man sollte nie vergessen, dass das Ziel darin besteht, den kardiovaskulären Komplikationen vorzubeugen, und dazu muss eine Normalisierung des arteriellen Blutdrucks erreicht werden. Diese Normalisierung erreicht man im allgemeinen nur mit vernünftigen Kombinationstherapien, die auch die Diuretika mit einschliessen. Wissen zu wollen, ob eines der Medikamente etwas besser ist als das andere, ist letztlich eine irreführende Diskussion. Sogar der Preis ist von untergeordneter Bedeutung, da es heute, abgesehen von den Angiotensin-II-Antagonisten, für alle wichtigen Klassen der Antihypertensiva Generika gibt. Daher bin ich der Ansicht, dass es sich bei den Ergebnissen der ALLHAT-Studie um eine irreführende gute Nachricht handelt. Wir sollten uns lieber auf die Qualität der Blutdruckkontrolle unserer Patientinnen und Patienten konzentrieren!

#### Literatur

1 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288: 2981-97.