



Dr. Samuel Hahnemann

# Homöopathischer Verein 1907 e.V. Weingarten/Baden

www.homoeopathie-weingarten.de

## Alpha - Beta – Blocker

Stand: 24.11.2021

Skript von Winfried Schöffler, Vereinsmitglied seit 1988, langjähriger Vorstandsvorsitzender

Infos aus: <https://de.wikipedia.org/wiki/Alphablocker>, u.a.

### Alphablocker

Als Alphablocker bezeichnet man in der Pharmakologie Arzneistoffe, die als Antagonisten an  $\alpha$ - und an  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin aufheben. Sie werden therapeutisch zur Senkung erhöhten Blutdrucks ( $\alpha_1$ -Adrenozeptorantagonisten), zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie ( $\alpha_1$ -Adrenozeptorantagonisten) und zur Behandlung sexueller Dysfunktionen ( $\alpha_2$ -Adrenozeptorantagonisten) eingesetzt.

Zu den Alphablockern gehören u. a.:

Alfuzosin	Buflomedil	Yohimbin
Abanoquil	Tolazolin	<b>Tamsulosin</b>
Phenoxybenzamin	Prazosin	Indoramin
Bunazosin	Dapiprazol	Mianserin
Azapetin	Urapidil	Terazosin
Phentolamin	<b>Silodosin</b>	Moxisylyt
Doxazosin	Ldazoxan	Mirtazapin
		Trimazosin

Alphablocker, Betablocker und Antisymphotonika werden unter der Bezeichnung Sympatholytika zusammengefasst.

Die Antidepressiva Mianserin und Mirtazapin sind ebenfalls Alphablocker und werden als NaSSA bezeichnet. Sie blockieren präsynaptische ( $12$ -Rezeptoren) und hemmen so das negative Feedback, über das Noradrenalin normalerweise seine eigene Freisetzung hemmt, womit es wirksamer wird.

### Geschichte

Im Jahre 1818 wurde erstmals Claviceps purpurea von Jean Baptiste Desgranges (1751-1831) zur Therapie von Frauenkrankheiten verwendet. August Wiggers isolierte 1831 Ergotin (vgl. auch Julius Denzels Ergotin und Rudolf Koberts Cornutin als erstes Alkaloid, das eine  $\alpha_1$ -Rezeptor-blockierende Wirkung aufweist, aus dem Mutterkorn. Die Wirkung entdeckte 1906 Dale. Das erste reine Alkaloid (Ergotamin) isolierte 1918 Arthur Stoll. Ihm gelang es auch zusammen mit Albert Hofmann, die besser

wasserlöslichen Alkaloide der Ergometrin-Gruppe, die eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur besitzen, erstmals zu isolieren.

Tolazolin wurde erstmals von Adolf von Sonn (1882-1945) dargestellt und schließlich 1940 von H. Schnetz pharmakologisch beschrieben. J. Scholz erkannte das Potential der Imidazolinderivate und synthetisierte daraufhin 1949 das Phentolamin, das Rolf Meier (1897-1966) untersuchte. Anfang der 1970er Jahre entdeckte die Firma Searle den ersten selektiven  $\alpha_1$ -Blocker, das Prazosin (Minipress®). Davon abgeleitet wurden weitere Chinazolinderivate synthetisiert und auf den deutschen Markt gebracht, z. B. Doxazin (Cardular®) und Terazosin (Heitrin®). Seit 1995 werden  $\alpha_1$ -Blocker (Terazosin und Alfuzosin) auch zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt.

Alphablocker (ATC GO4CA) haben sympatholytische, gefässerweiternde und blutdrucksenkende Eigenschaften. Sie erweitern die Blutgefäße und führen durch die Senkung des Gefäßwiderstands zu einer Reduktion des Blutdrucks. Ihre Effekte beruhen auf dem kompetitiven Antagonismus an  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren.

**Alphablocker sind gefässerweiternde und blutdrucksenkende Wirkstoffe** aus der Gruppe der Antihypertonika und Sympatholytika. Sie werden für die Behandlung der Symptome einer gutartigen Prostatavergrößerung und bei einem Bluthochdruck verabreicht. Die Effekte beruhen auf dem kompetitiven Antagonismus an  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren. **Die Arzneimittel werden in der Regel einmal täglich eingenommen.** Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören eine orthostatische Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Ejakulationsstörungen und gastrointestinale Störungen. Viele Alphablocker sind Substrate von CYP450-Isoenzymen.

### Wie wirkt ein Alphablocker?

Alphablocker bewirken eine Entspannung der glatten Muskulatur in der Prostata und verbessern so die Harnflussrate. Nicht spezifische Alphablocker wie Doxazosin (Cardura® CR, Generika) und Terazosin (Hytrin BPH®) binden an alle  $\alpha_1$ -Rezeptor-Subtypen ( $\alpha_1A$ ,  $\alpha_1B$ ,  $\alpha_1D$ ).

### Wie gefährlich sind Alpha Blocker?

Da sich die muskelentspannende Wirkung von  $\alpha_1$ -Rezeptoren-Blockern nicht nur auf das Prostatagewebe erstreckt, sondern z. B. auch auf die Blutgefäße, ergibt sich eine wesentliche Nebenwirkung: Bei der Behandlung kann der Blutdruck absinken. Dieses Risiko ist bei Doxazosin bedeutsam.

### Wann werden Alphablocker eingesetzt?

Durch die Hemmung der Bindung von Noradrenalin an die  $\alpha_1$ -Rezeptoren wirkt es gefässerweiternd und wird daher bei Hypertonie, Linksherzinsuffizienz und Morbus Raynaud eingesetzt.

## Was ist besser Silodosin oder Tamsulosin?

Silodosin wurde in klinischen Studien bei mehr als 1800 Männern untersucht. Dabei verringerte Silodosin die Symptome einer BPH besser als Placebo und war genauso wirksam wie die Vergleichssubstanz Tamsulosin. 8 mg einmal täglich. 03.06.2010

## Was sind Alpha und Betablocker?

Alpha-Blocker, Betablocker, Alpha-Beta-Blocker und peripher wirkende adrenerge Blocker. Diese Medikamente blockieren die Wirkung des Sympathikus - dem Teil des vegetativen Nervensystems.

## Medikamentöse Behandlung des Bluthochdrucks

Von George L. Bakris, MD, University of Chicago School of Medicine

Letzte vollständige Überprüfung/Überarbeitung März 2021.

Bluthochdruck ist sehr häufig. Bluthochdruck verursacht häufig keine Symptome; er kann jedoch das Risiko für einen Schlaganfall, einen Herzinfarkt und eine Herzinsuffizienz erhöhen. Daher ist es wichtig, Bluthochdruck zu behandeln. Menschen mit Bluthochdruck sollten ihre Lebensweise ändern, um den Blutdruck zu senken. Sollten diese Änderungen den Blutdruck jedoch nicht ausreichend senken, ist eine medikamentöse Behandlung erforderlich.

Medikamente, die für die Behandlung von Bluthochdruck bestimmt sind, werden Antihypertensiva oder Antihypertonika genannt. Mit der großen Auswahl von Antihypertensiva lässt sich bei fast allen Menschen der Bluthochdruck wirksam behandeln. Die Behandlung muss jedoch auf den Patienten individuell eingestellt sein. Sie ist am wirkungsvollsten, wenn Patient und Arzt gut miteinander reden können und bei der Therapie zusammenarbeiten.

Die verschiedenen Antihypertensiva senken den Blutdruck auf unterschiedliche Weise; deshalb sind verschiedene Behandlungsstrategien möglich. Manchmal wird hinsichtlich der medikamentösen Therapie ein Stufenplan angewendet: Es wird mit einem Antihypertensivum begonnen und bei Bedarf werden andere Antihypertensiva hinzugezogen. In anderen Fällen wird ein sequenzieller Behandlungsplan bevorzugt: Dabei wird zunächst ein Antihypertensivum verschrieben, und wenn dieses nicht wirkt, wird es abgesetzt und auf ein anderes Antihypertensivum umgestellt. Bei einem Blutdruck ab 140/90 mmHg wird meist mit zwei Medikamenten gleichzeitig begonnen. Bei der Auswahl des Antihypertensivums werden folgende Faktoren berücksichtigt:

- Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft der Person
- Schweregrad des Bluthochdrucks
- Vorliegen anderer Erkrankungen wie Diabetes oder hoher Cholesterinspiegel
- Potenzielle Nebenwirkungen, die je nach Medikament unterschiedlich sind
- Die Kosten der Medikamente und Tests, die zur Prüfung auf bestimmte Nebenwirkungen benötigt werden

Die Mehrheit der Betroffenen (über 74 Prozent) braucht zwei oder mehr Medikamente, um ihren angestrebten Blutdruck zu erreichen.

Die meisten Menschen vertragen die blutdrucksenkenden Medikamente gut. Aber Antihypertensiva können auch Nebenwirkungen verursachen. Wenn sich Nebenwirkungen einstellen, sollte daher der

Arzt informiert werden. Er kann dann die Dosis anpassen oder den Patienten auf ein anderes Mittel umstellen.

Blutdrucksenkende Medikamente müssen normalerweise lebenslang eingenommen werden, um den Blutdruck unter Kontrolle zu halten.

### **Adrenerge Blocker**

Adrenerge Blocker sind z. B. Alpha-Blocker, Betablocker, Alpha-Beta-Blocker und peripher wirkende adrenerge Blocker. Diese Medikamente blockieren die Wirkung des Sympathikus - dem Teil des vegetativen Nervensystems, der schnell auf Stress reagiert, indem er den Blutdruck erhöht.

Die am häufigsten angewendeten adrenergen Blocker sind **Betablocker**. Sie eignen sich besonders für **Weißer, junge Menschen und Menschen, die einen Herzinfarkt erlitten haben**. Außerdem eignen sie sich gut bei erhöhter Herzfrequenz, Angina pectoris (Brustschmerzen als Folge einer verminderten Blutversorgung des Herzmuskels) und Migräne-Kopfschmerzen. Bei älteren Menschen ist das Risiko für Nebenwirkungen erhöht.

Alphablocker werden nicht mehr als Haupttherapie eingesetzt, weil sie das Sterberisiko nicht senken. Peripher wirkende adrenerge Blocker werden in der Regel nur dann angewendet, wenn ein drittes oder viertes Medikament benötigt wird, um den Blutdruck zu kontrollieren.

### **Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer**

Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) senken den Blutdruck teilweise dadurch, dass sie die Arteriolen weiten. Sie weiten die Arteriolen, indem sie die Bildung von Angiotensin II verhindern, einem chemischen Stoff im Körper, der für die Verengung der Arteriolen verantwortlich ist. Diese Hemmer blockieren insbesondere die Wirkung des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (siehe Regulation des Blutdrucks). **ACE-Hemmer eignen sich besonders für Menschen mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz, Menschen mit weißer Hautfarbe, junge Menschen, Menschen mit Eiweiß im Urin als Folge einer chronischen Nierenerkrankung oder einer Nierenschädigung infolge von Diabetes sowie Männer, die mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln eine sexuelle Funktionsstörung entwickeln**.

### **Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker**

Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) senken den Blutdruck auf ähnliche Weise wie die ACE-Hemmer: Sie blockieren unmittelbar die Wirkung von Angiotensin II, das für die Verengung der Arteriolen verantwortlich ist. Durch diese unmittelbare Wirkungsweise verursachen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker weniger Nebenwirkungen.

#### **Was bewirkt Tamsulosin?**

Der Wirkstoff Tamsulosin gehört zu den so genannten Alpha-Rezeptorenblockern und wird zur Behandlung der Symptome einer gutartigen Prostatavergrößerung eingesetzt. Tamsulosin entspannt die glatte Muskulatur von Prostata und Harnröhre und verbessert so den Harnfluss.

## Kann man Alpha und Betablocker zusammen einnehmen?

Sehr frühzeitig und gut funktioniert laut Experten auch die Kombination aus Alpha- und Betablocker, was bereits auch in einem einzelnen Medikament vereinbart werden kann. Möglich - allerdings durch Studien nicht gut belegt - wäre eine Kombination aus Betablocker und Diuretikum. 15.08.2010

Im Gegensatz zu Alphablockern haben Betablocker große strukturelle Ähnlichkeit zu B-Sympathomimetika. Deshalb haben manche der Betablocker eine geringfügige erregende (agonistische) Wirkung auf Beta-Rezeptoren.

## Betablocker

Betablocker oder Betarezeptorenblocker, auch Beta-Rezeptorenblocker, (β-Blocker oder Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, sind eine Reihe ähnlich wirkender Arzneistoffe, die sich im Körper mit β-Adrenozeptoren verbinden, diese blockieren und so die Wirkung des „Stresshormons“ Adrenalin und des Neurotransmitters Noradrenalin (kompetitiv) hemmen. Die wichtigsten Wirkungen von Betablockern sind die Senkung der Ruheherzfrequenz und des (arteriellen) Blutdrucks, weshalb sie bei der medikamentösen Therapie vieler Krankheiten, insbesondere von Bluthochdruck und Koronarer Herzkrankheit sowie Herzschwäche und tachykarden Herzrhythmusstörungen, eingesetzt werden.

Wegen der gut belegten Wirksamkeit und der großen Verbreitung der Krankheiten, bei denen Betablocker eingesetzt werden, zählen sie zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln: 2017 wurden in Deutschland 2,19 Milliarden definierte Tagesdosen(DDD) Betablocker verschrieben. Der bekannteste und am meisten verschriebene Wirkstoff ist Metoprolol (für das Jahr 2017: 863,7 Millionen DDD; ohne Berücksichtigung von Kombinationspräparaten).

In manchen Sportarten ist die Einnahme von β-Blockern ohne medizinische Indikation nicht erlaubt; sie stehen in Disziplinen, die eine hohe Konzentration und präzise Bewegungen erfordern, als leistungssteigernde Substanzen auf der Dopingliste.

## Geschichte

Eine die Seitenkettentheorie Paul Ehrlichs weiterentwickelnde Hypothese der Existenz inhibierender und stimulierender Rezeptoren im sympathischen Nervensystem formulierte bereits 1905 John N. Langley. Die Richtigkeit dieser Hypothese wurde 1906 durch George Barger und Henry H. Dale experimentell nachgewiesen. Ein dann 1948 ausgearbeitetes Konzept von Raymond P. Ahlquist zur Untergliederung der Adrenozeptoren in alpha- und beta-adrenerge Sympathikusrezeptoren wurde über 10 Jahre nicht anerkannt. Doch im Jahr 1958 knüpften C.E. Powell und Slater an diese These an, da sie den damaligen Marktführer Isoprenalin ablösen wollten. Dabei versuchten sie einen lang und spezifisch wirkenden Bronchodilatator zu entwickeln, wodurch das Dichlorisoprenalin (DCI) ausgehend von Isoprenalin entwickelt wurde. Dies war das erste Substrat, das eine spezifische Blockade von β-Rezeptoren aufzeigte. Das eigentliche Potential von DCI erkannte jedoch erst James Whyte Black, der auf der Suche nach einem Arzneimittel zur Behandlung der Angina Pectoris 1962 als weiteren Prototyp Pronethalol als ersten β-Adrenorezeptorblocker auf den Markt brachte. Dieses erwies sich allerdings durch Tierstudien als kanzerogen wirksam. Aus diesem Grund wurde es im Jahr 1964 durch Propranolol ersetzt. Nachfolger waren 1966 Alprenolol von Astra AB und Oxprenolol von der Ciba AG.

1967 entwarf Lands das Konzept der  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren. Er teilte die von Ahlquist definierte  $\beta$ -Rezeptorenpopulation in zwei getrennte Gruppen mit unterschiedlichen Wirkungen auf: Die  $\beta_1$ -Rezeptoren seien kardiospezifisch, die  $\beta_2$ -Rezeptoren bronchospezifisch. Diese Hypothese konnte er durch Experimente mit Practolol und Salbutamol wenig später auch beweisen. Nun war man auf der Suche nach Substanzen, die kein Herzversagen als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufwiesen. Man wollte keine Substrate mit nur einer  $\beta_1$ -blockierenden Wirkung, sondern dualistisch wirkende (sog. partielle Agonisten).

In den späten 1960er Jahren entdeckte man neben Practolol noch Sotalol und Pindolol; 1973 wurde Timolol auf den Markt gebracht. In Deutschland wurden außerdem als  $\beta_3$ -Blocker Esmolol (Brevibloc, 1991), Metoprolol (Beloc, 1976), Tertatolol (Prenalex, 1991) und Carvedilol (Dilatrend, 1992) zugelassen und eingeführt. Später kam Landiolol (Rapibloc, 2017) hinzu.

Neben der Entwicklung zur Selektivität für die speziellen Rezeptortypen spielen auch die Halbwertszeit, sowie die Wirkdauer eines Betablockers eine immer größere Rolle. Während bei chronischen Patienten eine lange Wirkdauer in der Regel die Compliance (Willfähigkeit, Einnahmetreue) erhöht, kann bei akuten und intensivmedizinischen Einsätzen eine möglichst kurze Wirkdauer von Vorteil sein. Die kurzwirksamsten Wirkstoffe derzeit sind die intravenösen Betablocker Esmolol und Landiolol.

Für die Wirksamkeit von Betablockern entscheidend sind die Subtypen  $\beta_1$  und  $\beta_2$  des  $\beta$ -Adrenozeptors. Die verschiedenen Wirkstoffe unterscheiden sich in der Affinität für diese Rezeptoren. Der erste Betablocker, Propranolol, wurde in den 1960er Jahren entwickelt. Dieser wirkt ungefähr gleich stark auf beide Typen des Rezeptors und wird daher als nichtselektiver Betablocker bezeichnet. In der Folge wurden selektivere Betablocker entwickelt, da vor allem die Blockade des  $\beta_1$ -Adrenozeptors erwünscht ist. Ein Wirkstoff, der ausschließlich den  $\beta_1$ -Adrenozeptor blockiert, ist nicht verfügbar.

Wirkstoffe wie Metoprolol oder in noch ausgeprägterer Form Bisoprolol wirken aber stärker auf den  $\beta_1$ -Subtyp und werden deshalb als selektive oder auch kardioselektive Betablocker bezeichnet.

Im Gegensatz zu Alphablockern haben Betablocker große strukturelle Ähnlichkeit zu  $\beta$ -Sympathomimetika. Deshalb haben manche der Betablocker eine geringfügige erregende (agonistische) Wirkung auf Beta-Rezeptoren. Diese Eigenschaft wird als intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) oder partielle agonistische Aktivität (PAA) bezeichnet und ist meist unerwünscht.

Des Weiteren werden membranstabilisierende, nicht kompetitiv hemmende Betablocker abgegrenzt, deren Hemmwirkung als chinidin- oder lokalanästhetikumartig bezeichnet wird und sich in einem verzögerten Anstieg des Aktionspotentials zeigt. Hierzu gehören Propranolol, Alprenolol und Acebutolol.

Einige neuere Betablocker haben zusätzliche gefäßerweiternde (vasodilatierende) Eigenschaften: Carvedilol bewirkt eine Blockade des  $\alpha_1$ -Adrenozeptors, Nebivolol eine Stickstoffmonoxid-Freisetzung und Celiprolol hat eine aktivierende Wirkung am  $\beta_2$ -Adrenozeptor.

Der Bedeutung der Enantiomerenreinheit der synthetisch hergestellten Wirkstoffe wird zunehmend Beachtung eingeräumt, denn die beiden Enantiomeren eines chiralen Arzneistoffes zeigen fast immer eine unterschiedliche Pharmakologie und Pharmakokinetik.

Die internationalen Freinamen der einzelnen Betablocker enden auf -olol.

Betablocker hemmen die aktivierende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die  $\beta$ -Adrenozeptoren, wodurch der stimulierende Effekt des Sympathikus auf die Zielorgane, vornehmlich

das Herz, gedämpft wird. Die Wirkungen auf andere Organsysteme zeigen sich als gegengerichtet zu den Wirkungen von Adrenalin.

Zwei Typen von (3-Adrenozeptoren spielen dabei eine Rolle: Über  $\beta_1$ -Adrenozeptoren werden vor allem die Herzleistung (Herzkraft und -Frequenz) und direkt der Blutdruck angeregt. Eine Anregung der  $\beta_2$ -Adrenozeptoren wirkt dagegen auf die glatten Muskeln der Bronchien, der Gebärmutter sowie der Blutgefäße. Eine Blockierung dieser Rezeptoren wirkt kontrahierend auf die glatte Muskulatur. So erhöht sich unter anderem auch der Tonus der Bronchialmuskulatur, was zu deren Verkrampfung führen kann. Das Asthma bronchiale stellt im Gegensatz zur COPD eine Kontraindikation für eine Therapie mit  $\beta_2$ -wirksamen Betablockern dar.

Der  $\beta_1$ -Adrenozeptor findet sich auch in der Niere, wo er die Ausschüttung des blutdrucksteigernden Enzyms Renin steuert. Wahrscheinlich ist das der Hauptgrund für die langfristige Wirksamkeit der Betablocker bei der Senkung des Blutdrucks. Hier sind die COPD so wie ein Asthma bronchiale mittlerweile keine Kontraindikationen mehr, da immer der Nettonutzen zu berücksichtigen ist.

## Compliance

Wichtig für die Wirksamkeit der Betablocker ist- wie bei anderen regelmäßig einzunehmenden Medikamenten- die Einnahmetreue (Compliance): Bei einer Analyse der Compliance von etwa 31.500 Patienten, die einen Herzinfarkt mindestens 15 Monate überlebt hatten und denen unter anderem auch Betablocker verschrieben worden waren, wurde festgestellt, dass eine schlechte Einnahmetreue die Lebenserwartung senkt. Die Compliance wurde als gut beurteilt, wenn die Patienten mindestens 80% der verordneten Medikamente einlösten, als mäßig, wenn sie 40-79 % einlösten. Die Mortalität der Patienten mit „mäßiger“ war im Vergleich zu denen mit „guter“ Compliance um 1 % (innerhalb von einem Jahr) bzw. 13 % (zwei Jahre) erhöht.

## Kontraindikationen

Wichtige relative und absolute Kontraindikationen, die grundsätzlich für alle Betablocker gelten, sind:

- Asthma bronchiale
- Vorbestehende Bradykardie mit einer Herzfrequenz unter 50/min
- AV-Überleitungsstörungen
- akute Herzinsuffizienz
- gleichzeitige Einnahme von Kalziumkanalblockern vom Verapamil oder Diltiazem-Typ (Verstärkung der Kardiodepression)

## Keine Kontraindikationen

- bei der COPD können Beta-Blocker gegeben werden, gemäß Registerdaten verringern sie nach Myokardinfarkt die Sterblichkeit (BMJ 2013;347:f6650)
- auf Grund der Selektivität von Landiolol ist der Wirkstoff nicht bei Asthma bronchiale, sondern nur bei akutem Asthmaanfall kontraindiziert
- bei der PAVK sind Betablocker gemäß der aktuellen Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Angiologie) nicht mehr kontraindiziert

## Nebenwirkungen

In der Regel sind Betablocker auch bei längerer Einnahme gut verträglich. Die bekannten Nebenwirkungen sind nach Absetzen des Medikaments oder Anpassung der Dosierung meist reversibel. Die wichtigsten Nebenwirkungen, die grundsätzlich für alle Betablocker gelten, sind:

- Bradykardie (zu langsamer Puls)
- Herzinsuffizienz, Pleuraerguss
- Asthmaanfälle
- Überleitungsstörungen am Herzen
- Verzögerte Symptome bei Hypoglykämie
- Müdigkeit, depressive Verstimmungen, Erektionsstörungen
- Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen
- Auslösen bzw. Verstärkung der Symptome von Schuppenflechte

## KOMMENTAR: Betablocker unter Druck

Veröffentlicht: 11.03.2005, von Peter Overbeck

Sind Betablocker noch als First-line-Therapie für die Behandlung von Hypertonikern zu empfehlen? Diese Frage klingt sicher provokant. Doch die jetzt vorgestellten Ergebnisse der ASCOT-Studie werden wohl dazu führen, dass genau über diese Frage nachgedacht werden wird. Denn die Unterlegenheit der Atenolol-gestützten Therapie in dieser Studie ist nicht wegzudiskutieren.

Schon vor Jahren hat die Deutsche Hochdruckliga die Alphablocker aufgrund von Ergebnissen der ALLHAT-Studie vom First-line-Thron gestoßen. Verglichen damit, was diese Studie an Nachteilen der Alphablocker ergeben hat, sind die Unterschiede zu Lasten der Betablocker-gestützten Therapie in ASCOT - etwa mit Blick auf die Gesamtsterberate - weitaus gravierender.

Die ASCOT-Studie hat nicht primär die Effizienz von Einzelwirkstoffen, sondern die Wirksamkeit von Kombinationen bei Bluthochdruck verglichen. Die Betablocker/Diuretika-Kombination ist zumindest für die Behandlung von Hypertonikern mit weiteren Risikofaktoren künftig sicher nicht die beste Wahl.

### Bluthochdruck: Moderne Blutdrucksenker sammeln Pluspunkte

Sowohl Gesamtmortalitätsrate als auch die Rate kardiovaskulärer Komplikationen werden bei Hypertonikern durch eine Amlodipin/Perindopril-Kombination in signifikant stärkerem Maße gesenkt als durch ein Therapieregime, das sich auf den Betablocker Atenolol und ein Thiaziddiuretikum stützt.

Dies ist das mit großer Spannung von den Experten erwartete Hauptergebnis des Blutdrucksenker-Arms der großen ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial). **ASCOT ist im November 2004 vorzeitig gestoppt worden - in der Welt der Blutdrucksenkerstudien ein bislang einmaliger Akt.**

Viel mehr als die dürre Mitteilung, dass man sich aufgrund signifikanter Vorteile der Amlodipin/Perindopril-Kombination zu diesem Schritt gezwungen sah, erfuhr die interessierte Fachwelt zunächst nicht.

Zu der Empfehlung von ASCOT-Studienleiter Professor Peter Sever aus London, ASCOT vorzeitig abzubrechen, ist das über den Studienablauf wachende unabhängige Expertengremium nach einer Zwischenanalyse der Gesamtsterberate gelangt, berichtete Severs. Zum Zeitpunkt dieser Analyse war die Gesamtmortalität in der Gruppe der Hypertoniker mit Amlodipin-gestützter Therapie (zumeist

kombiniert mit Perindopril) signifikant um 14 Prozent niedriger als in der Gruppe mit Atenolol-basierter Therapie (plus Thiazid bei der Mehrzahl der Patienten).

Im Hinblick auf KHK-bedingte Todesfälle und nicht tödliche Myokardinfarkte ergab sich ein Unterschied um zehn Prozent zugunsten der beiden modernen Blutdrucksenker, der allerdings nicht signifikant war. Severs führt dies darauf zurück, dass die infolge des vorzeitigen Stopps verringerte Zahl klinischer Ereignisse keine ausreichende Basis für den Signifikanz-Nachweis geboten habe.

Auch dann, wenn alle Koronarereignisse - zusätzlich zu Koronartod und Herzinfarkt noch Angina pectoris und Herzinsuffizienz - in einen Topf geworfen wurden, war das Amlodipin/Perindopril-Gespann klar im Vorteil: die Risikoreduktion im Vergleich zur Betablocker/Thiazid-Therapie betrug für diese Endpunkt-Kombination 14°Prozent und war ebenfalls signifikant.

Auf der gleichen Linie liegen die Ergebnisse bei den zerebrovaskulären Ereignissen: Die Rate tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle wurde durch Amlodipin/Perindopril signifikant um 14 Prozent stärker gesenkt als durch die beiden älteren Antihypertensiva.

### **Was die ASCOT-Studie klären sollte**

Ander ASCOT-Studie. waren 19 257 Patienten mit Hypertonie und mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren beteiligt. Sie sind randomisiert einem von zwei antihypertensiven Therapieregimen zugeteilt worden. Die medikamentöse Basis bildeten der Kalziumantagonist Amlodipin (5/10 mg/Tag) oder der Betablocker Atenolol (50/100 mg/Tag).

Zur Erreichung des Zielblutdrucks (140/90 mmHg) konnte Amlodipin mit dem ACE-Hemmer Perindopril (4/8 mg/Tag) und Atenolol mit dem Thiaziddiuretikum Bendroflumethiazid (1,25/2,5 mg) kombiniert werden. Geklärt werden sollte, ob sich beide Therapieregime speziell in ihrer präventiven Wirkung auf Koronarkomplikationen unterscheiden. **Primärer Endpunkt war eine Kombination der beiden Ereignisse Tod infolge KHK und nicht tödlicher Myokardinfarkt.**

Bis zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs aufgrund signifikanter Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug die Beobachtungsdauer im Schnitt 5,4 Jahre. Der Lipid Arm der ASCOT-Studie ist schon vor mehr als zwei Jahren aufgrund des **Vorteils von Atorvastatin (10 mg/Tag)** im Vergleich zu Placebo ebenfalls noch vor dem geplanten Ende gestoppt worden.