

Originalarbeit

Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie bei gebrechlichen, älteren Patienten

Ein systematisches Review

Viktoria Mühlbauer*, Dhayana Dallmeier*, Simone Brefka, Claudia Bollig, Sebastian Voigt-Radloff, Michael Denking

Zusammenfassung

Hintergrund: Es wird kontrovers diskutiert, ob für ältere Patienten mit Bluthochdruck dieselben Therapieziele und Entscheidungsalgorithmen gelten wie für jüngere Patienten. Die amerikanischen und europäischen Leitlinien überlassen die Entscheidung über die antihypertensive Therapie gebrechlicher, institutionalisierter Personen dem behandelnden Arzt. Wir untersuchten deshalb systematisch die Literatur zur Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie körperlich gebrechlicher Patienten.

Methode: Es erfolgte eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Central nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT), und non-RCT inklusive Beobachtungsstudien zur Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie älterer Menschen seit Einführung des Begriffes Gebrechlichkeit (englisch: „frailty“) aus dem Zeitraum 1992 bis 2017.

Ergebnisse: Aus 19 282 Zitaten für RCTs und 5 659 Zitaten für non-RCTs und Beobachtungsstudien konnten vier RCTs und drei Beobachtungsstudien in die Auswertung eingeschlossen werden. Die eingeschlossenen RCTs zeigen tendenziell, dass auch körperlich gebrechliche Patienten von der pharmakologischen Behandlung der Hypertonie im Hinblick auf Mortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen, Funktionalität und Lebensqualität profitieren könnten. Demgegenüber weisen die Beobachtungsstudien zum Teil auf eine geringere Sturzrate und Sterblichkeit ohne antihypertensive Behandlung hin.

Schlussfolgerung: Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse zwischen RCTs und non-RCTs, der geringen Repräsentation gebrechlicher Teilnehmer in den RCTs und eines hohen Verzerrungsrisikos in den non-RCTs sind die Resultate der eingeschlossenen Studien für die Ableitung von streng evidenzbasierten Therapieempfehlungen nicht geeignet. Als Richtwert schlagen die Autoren vor, bei einer Gehgeschwindigkeit < 0,8 m/s einen systolischen Blutdruck von < 150 mm Hg anzustreben; bei nicht oder nur leicht gebrechlichen Patienten > 80 Jahre sollte ein systolischer Wert von 130–139 mm Hg anvisiert werden.

Zitierweise

Mühlbauer V, Dallmeier D, Brefka S, Bollig C, Voigt-Radloff S, Denking M: The pharmacological treatment of arterial hypertension in frail, older patients—a systematic review. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 23–30.
DOI: 10.3238/arztebl.2019.0023

* Die beiden Autorinnen teilen sich die Erstautorenschaft.

Geriatric der Universität Ulm und Geriatriisches Zentrum Ulm/Alb-Donau, AGAPLESION BETHESDA KLINIK: Viktoria Mühlbauer, PD Dr. med. Dhayana Dallmeier, Ph.D., Simone Brefka, Prof. Dr. med. Michael Denking

Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Claudia Bollig, M.Sc., Dr. Sebastian Voigt-Radloff, M.Sc.

Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Dr. Sebastian Voigt-Radloff, M.Sc.

Die derzeitigen Empfehlungen für Zielblutdruckwerte und eine Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie bei älteren Menschen sind heterogen (1, 2). Die Leitlinie des American College of Cardiology von 2017 empfiehlt für zu Hause lebende Personen ≥ 65 Jahre einen neuen systolischen Blutdruckzielwert von < 130 mm Hg (3). In den aktuell vorgestellten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) werden für dieselbe Altersgruppe systolische Zielwerte von 130–139 mm Hg angegeben (Evidenzgrad A) (4). Die Deutsche Hochdruckliga und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) empfehlen auch bei Älteren einen Zielblutdruck < 140/90 mm Hg (5–7). Allerdings bezeichnet die DEGAM die Datenlage zur antihypertensiven Therapie bei älteren Personen als unzureichend (6). Gerade bei gebrechlichen älteren Menschen stellt die Hypertonietherapie bezüglich Verträglichkeit und Komplikationen eine besondere Herausforderung dar. Die aktuelle amerikanische Leitlinie (3) unterscheidet primär bei Älteren nach Morbidität, Alter und Institutionalisierung, jedoch nicht nach Gebrechlichkeit (englisch „frailty“). Im Gegensatz dazu differenziert die aktuelle ESC-Leitlinie zwischen leistungsfähigen und gebrechlichen Patienten (4). Während davon ausgegangen werden kann, dass ältere, nicht-gebrechliche Hypertoniker analog zu jüngeren behandelt werden können, stellt sich bei körperlich gebrechlichen Patienten die Frage, ob sie von einer solchen Therapie profitieren (8).

Was aber ist Gebrechlichkeit? Der Begriff ist auch viele Jahre nach seiner Einführung um 1992 nicht eindeutig definiert und wird weiterhin kontrovers diskutiert. Während das Erklärungsmodell nach Fried et al. (9) über Messungen wie Handkraft, ungewollten Gewichtsverlust, Erschöpfung, körperliche Aktivität und Gehgeschwindigkeit vorrangig die körperliche Gebrechlichkeit abbildet, fließen in den Frailty Index (FI) nach Rockwood et al. (10) auch kognitive Parameter, Komorbiditäten und Malnutrition ein. Um eine vergleichbare Charakterisierung älterer Teilnehmer in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bezüglich derer körperlichen Gebrechlichkeit zu erreichen, wurde 2015 von der European Medicines Agency (EMA) die Messung der Gehgeschwindigkeit und die Durchführung der Short Physical Performance Battery (11) vorgeschlagen.

Klinischer Aspekt

- Vor Therapiebeginn sollten bei älteren Patienten als Screening für die körperliche Gebrechlichkeit die Gehgeschwindigkeit oder der Short Physical Performance Battery (SPPB)-Test erhoben werden.
- Bei körperlich stark gebrechlichen Patienten ist die Evidenzlage unzureichend. Nach aktuellem Stand empfehlen wir bei einer Gehgeschwindigkeit von $< 0,8$ m/s als systolisches Blutdruckziel einen Wert von < 150 mm Hg. Dabei sollten Nebenwirkungen, insbesondere eine orthostatische Hypotonie, möglichst vermieden werden.
- Bei körperlich nicht bis leicht gebrechlichen Patienten im Alter > 80 Jahre ist ein Zielwert von systolisch 130–139 mm Hg anzustreben, selbstverständlich auch unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit.
- Je gebrechlicher und eingeschränkter die Patienten sind, desto engmaschiger sollten Verlaufsuntersuchungen nach jeder Therapieänderung stattfinden.

Zum jetzigen Zeitpunkt wird die Entscheidung über eine antihypertensive Therapie gebrechlicher Personen in den amerikanischen und europäischen Leitlinien dem behandelnden Arzt überlassen (3, 4). Obwohl der Aspekt Gebrechlichkeit bereits in Leitlinien-Empfehlungen eine Rolle spielt, betrachteten systematische Reviews bislang nur den Aspekt Alter. Deshalb bewerten wir in der vorliegenden Arbeit systematisch die Evidenz für die Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie unter Einbeziehung der körperlichen Gebrechlichkeit.

Methode

Die elektronische Literatursuche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Central von 01.01.1992 bis 31.12.2017 (PROSPERO CRD42017067253) (12). Zwei Reviewer (VM, SB) führten unabhängig voneinander folgende Schritte durch:

- Auswahl der Studien
- Datenextraktion
- Bewertung des Biasrisikos der Primärstudien.

Unstimmigkeiten bei den Ergebnissen wurden durch Diskussion oder durch eine dritte Person (MD, DD) gelöst. In die Auswertung wurden RCTs eingeschlossen, die die Effekte einer antihypertensiven Pharmakotherapie auf die Endpunkte Funktionalität, Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität in Abhängigkeit von körperlicher Gebrechlichkeit untersuchten. Nicht-randomisierte kontrollierte Studien (non-RCTs) wurden eingeschlossen, wenn diese für die genannten Endpunkte die körperliche Gebrechlichkeit als Effektmodifikator einer antihypertensiven Behandlung analysierten (weitere Details sind im *eMethodenteil* zu finden). Die körperliche Gebrechlichkeit wurde anhand der verfügbaren Funktionsassessments (zum Beispiel zur Mobilität oder zu Aktivitäten des täglichen Lebens [ADL]) systematisch bewertet (13).

Ergebnisse

Basierend auf Titel und Abstract wurden aus 19 282 Treffern zu RCTs 39 potenziell relevante Zitate ausgewählt, bei den non-RCT und Beobachtungsstudien waren es 41 potenziell relevante Zitate aus 5 659 Tref-

fern. Davon konnten 4 RCTs (14–19) und 3 prospektive longitudinale Kohorten-Studien eingeschlossen werden (20–22). Eine Reanalyse eines RCTs (23) wurde durch die zusätzliche Suche nach Zitaten der Erst- und Letztautoren der eingeschlossenen Studien identifiziert und eingeschlossen. Eine Charakterisierung der Studien und die Ergebnisse sind in der *Tabelle 1* und ergänzend in der *eTabelle 1* dargestellt, die Biasbewertung der RCTs in der *eTabelle 2*.

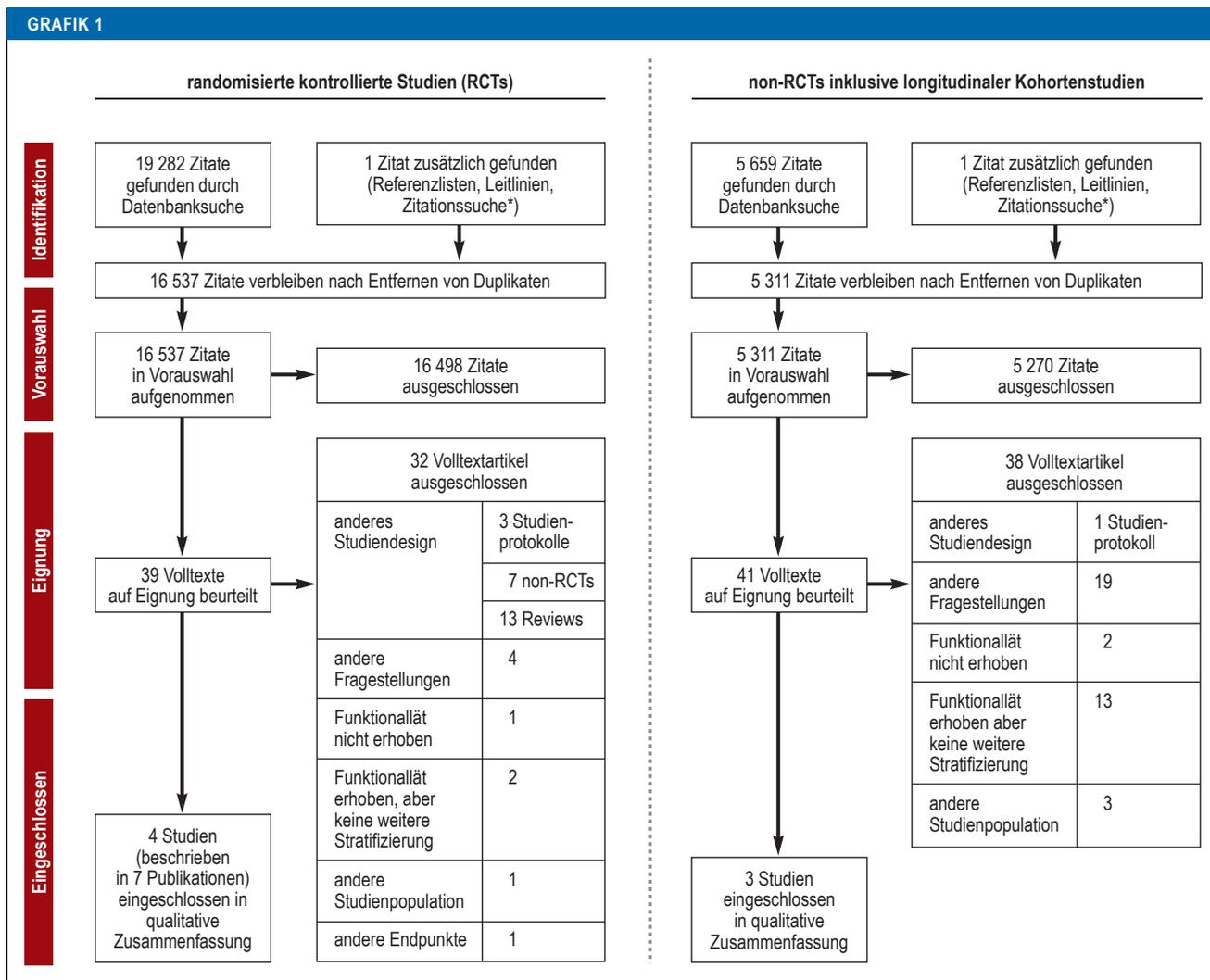
Randomisierte kontrollierte Studien

Vier RCTs wurden identifiziert (*Tabelle 1*, *eTabelle 1*):

- HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial) (16, 17),
- DANTE (Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People) (18),
- SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (19), und
- SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (14, 15, 23).

In HYVET wurde bei Patienten ≥ 80 Jahre mit einem systolischen Blutdruck > 160 mm Hg die Interaktion zwischen medikamentöser Behandlung (Kombination retardiertes Indapamid 1,5 mg \pm Perindopril 2–4 mg) und Gebrechlichkeit untersucht (16). Hier gibt es Hinweise darauf, dass – bezogen auf die Anzahl der Schlaganfälle sowie tödlicher und nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse – der protektive Effekt einer antihypertensiven Behandlung bei zunehmender Gebrechlichkeit stärker sein könnte. Eine weitere Analyse der HYVET-Daten mit Fokus auf die Veränderung der Gebrechlichkeit während der ersten 24-Monate als Endpunkt gab keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied, der Interventionsarm schnitt jedoch tendenziell besser ab (17). Die Biasbewertung für HYVET zeigte ein überwiegend niedriges Risiko. Die Beschreibung der Randomisierungsmethode (24) war unzureichend (*eTabelle 2*).

In DANTE konnte ein vorübergehendes Absetzen der antihypertensiven Therapie bei ≥ 75 Jährigen mit leichten kognitiven Defiziten (Mini-Mental-Status-Test (MMSE)-Score von 21–27) die Kognition oder Funktionalität (ADL) nach 16 Wochen nicht verbessern



PRISMA-Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen der Literaturrecherche
 * Zitationssuche = Suche nach Zitaten der Erst- und Letztautoren der eingeschlossenen Studien
 non-RCTs, nichtrandomisierte Studien

(18). Die Hochdruckbehandlung zeigte auch keine unterschiedlichen Effekte auf Kognition in Subgruppen mit und ohne eingeschränkte Alltagsfunktionalität. Die Biasbewertung ergab ein überwiegend niedriges Risiko, allerdings mit einer fehlenden Verblindung der Ärzte und Patienten (18) (eTabelle 2).

SHEP war 1991 die erste amerikanische RCT, die den protektiven Effekt einer antihypertensiven Behandlung (Chlorthalidone ± Atenolol) gegenüber einem Placebo auf tödliche und nichttödliche Schlaganfälle gezeigt hatte (25). In einer Post-hoc-Analyse 25 Jahre nach Abschluss der Studie konnte keine Effektmodifikation durch selbstberichtete funktionelle Einschränkungen beobachtet werden (19). Für die sekundären Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt und Stürze ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko durch die Therapie bei funktionell eingeschränkten Patienten. Die Biasbewertung zeigte ein überwiegend niedriges Risiko mit unklarem Risiko

bei der Randomisierung und hohem Risiko für die Endpunkterhebung (eTabelle 2).

In SPRINT wurde in einer Subgruppenanalyse die Auswirkung einer intensiven Blutdrucktherapie (< 120 mm Hg) im Vergleich zu einer Standardtherapie (< 140 mm Hg) auf die primären Endpunkte Mortalität sowie kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten ab 75 Jahre untersucht (14). Eine intensive Blutdrucksenkung schützte die Patienten vor kardiovaskulären Ereignissen unabhängig von der Gehgeschwindigkeit. Weitere Analysen der SPRINT-Daten zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Abnahme der Gehgeschwindigkeit über die folgenden drei Jahre (15). Bei Patienten ohne Mobilitätseinschränkung war das Mortalitätsrisiko bei intensiverer Behandlung geringer. Bei Patienten mit Mobilitätseinschränkung war der gezeigte protektive Effekt allerdings nicht signifikant. Diejenigen, die eine schlechtere körperliche Lebensqualität zu Studien-

TABELLE 1a

Charakteristika der eingeschlossenen randomisierten Studien

Fragestellung/Population/Endpunkte	Funktionalitätsparameter	Ergebnisse
Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) , 2000–2008, Europa, China, Australasien, Tunesien → retardiertes Indapamid ± Perindopril im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [95%-KI])	Median FI (Rockwood): Placebogruppe 0,17 95%-KI: [0,11; 0,24] Interventionsgruppe 0,16 95%-KI: [0,11; 0,24]	FI Schlaganfall 0,1 0,75 [0,40; 1,38] 0,2 0,66 [0,43; 1,01] 0,3 0,59 [0,36; 0,96] 0,4 0,52 [0,25; 1,09] 0,5 0,47 [0,16; 1,33] 0,6 0,41 [0,10; 1,65]
Endpunkte: Schlaganfall, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) Patienten: > 80 Jahre, systolischer Blutdruck > 160 mm Hg (n = 2 656) (16)	FI (Rockwood)	kardiovaskuläre Ereignisse 0,62 [0,42; 0,92] 0,60 [0,45; 0,78] 0,57 [0,42; 0,79] 0,55 [0,34; 0,89] 0,53 [0,26; 1,06] 0,50 [0,20; 1,27]
Endpunkte: Änderungen im FI über 24 Monate (n = 1 665) (17)	kein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Zunahme des FI über 24 Monate (p = 0,06); Interventionsgruppe 0,79; 95%-KI: [0,26; 1,32] versus Placebogruppe 1,53; 95%-KI: [0,97; 2,10]	Gesamtmortalität 0,89 [0,63; 1,25] 0,84 [0,66; 1,07] 0,80 [0,61; 1,04] 0,76 [0,50; 1,14] 0,72 [0,40; 1,29] 0,68 [0,32; 1,48]
Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People (DANTE) , 2011–2013, Niederlande → vorübergehendes Absetzen der antihypertensiven Therapie		
Endpunkte: kognitive, psychische und allgemeine Funktionalität Patienten: ≥ 75 Jahre, mildes kognitives Defizit (n = 385) (18)	Groningen Activity Restriction Scale (GARS); Interventionsgruppe: 23 (IQR: 18–28); Kontrollgruppe 22 (IQR 19–29)	Veränderung im gesamten kognitiven Score [95%-KI] -0,07 [-0,36; 0,22] 0,09 [-0,21; 0,40]
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) , 1984–1996, USA → antihypertensive Therapie (Chlorthalidon ± Atenolol) im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [95%-KI])		
Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stürze, symptomatische Hypotonie Patienten: > 60 Jahre (n = 4 593) (19)	Endpunkt funktionell nicht eingeschränkt	funktionell eingeschränkt
	Mortalität	0,82 [0,66; 1,00]
	kardiovaskulärer Tod	0,71 [0,51; 0,98]
	Herzinfarkt	0,57 [0,40; 0,81]
	Stürze	0,81 [0,66; 0,99]
	Schlaganfall	0,64 [0,49; 0,85]
	symptomatische Hypotonie	kein Effekt; unabhängig von der Funktionalität
Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) , 2010–2016, USA → intensive Therapie (< 120 mm Hg) versus Standard (< 140 mm Hg) (Hazard Ratio [95%-KI])		
Endpunkt: Myokardinfarkt, Koronarsyndrom, Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse Patienten: ≥ 75 Jahre (n = 2636) (14)	Gehgeschwindigkeit: < 0,8 m/s, 740 Patienten (28,1 %) Frailty Index (FI) Rockwood: >0,21, 815 Patienten (30,9 %)	p-Wert Interaktion 0,85 fit: FI ≤ 0,10 0,68 [0,45; 1,01] less fit: (0,10 < FI ≤ 0,21) 0,63 [0,43; 0,91] frail: FI > 0,21 0,47 [0,13; 1,39]
Endpunkt: Gehgeschwindigkeit und Mobilität Patienten: ≥ 75 Jahre mit Angaben zur Mobilität (n = 2 629) (15)	Gehgeschwindigkeit und selbstberichtete Mobilität: Einschränkungen bei 464 Patienten (18 %)	basierend auf Gehgeschwindigkeit und Selbstauskunft 0,62 [0,43; 0,90] 0,82 [0,52; 1,28]
Endpunkt: körperliche (PCS) und geistige (MCS) Gesundheit betreffende Lebensqualität des Veterans RAND 12-Item Health Survey Patienten: ≥ 50 Jahre (n = 9 361) (23)	FI nach Rockwood: Als frail charakterisiert wurden 2 560 Patienten (27,3 %)	basierend auf Gehgeschwindigkeit und Selbstauskunft 0,74 [0,54; 1,04] MCS-Differenz 0,077 [-0,122; 0,276] -0,002 [-0,160; 0,156] -0,001 [-0,281; 0,279]

IQR, Interquartilsabstand; less fit, weniger fit; frail, gebrechlich; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; MCS, Mental Component Summary Score; PCS, Physical Component Summary Score; RAND, Research and Development

TABELLE 1b

Charakteristika der eingeschlossenen nichtrandomisierten kontrollierten Studien

Fragestellung/Population/Endpunkte	Funktionalitätsparameter	Ergebnisse
<p>Jerusalem Longitudinal Study, seit 1990 (Erhebungszeitraum 2010–2011), Israel → Assoziation der u.g. Gruppen mit 5-J.-Mortalität abhängig von Funktionalität (Hazard Ratio [95%-KI])</p> <p>Endpunkte: 5-Jahres Mortalität Teilnehmer: 90 Jahre alt (n = 480) (22)</p>	<p>verminderte Handkraft (Männer < 26 kg, Frauen < 16 kg) n = 149 (31,0 %) Abhängigkeit in ≥ 1 ADL, n = 194 (40,4 %)</p>	<p>niedrige Handkraft* Referenz 0,90 [0,31; 2,67] unbehandelte Hypertonie behandelte Hypertonie 1,75 [0,78; 3,92]</p> <p>Abhängigkeit in ≥ 1 ADL* Referenz 0,93 [0,35; 2,42] 1,37 [0,67; 2,80]</p>
<p>Health, Aging, and Body Composition Study, seit 1997 (Erhebungszeitraum 1997–2014), USA → Assoziation der Einnahme Antihypertensiva mit wiederholten Stürzen (Hazard Ratio [95%-KI])</p> <p>Endpunkt: Wiederholte Stürze Teilnehmer: funktionell nicht eingeschränkt (n = 2 948) (21)</p>	<p>Gehgeschwindigkeit zu Baseline im Median 1,17 m/s</p>	<p>Risiko für wiederholte Stürze im Zeitraum von 7 Jahren* 0,61 [0,35; 1,06] 0,99 [0,56; 1,74]</p>
<p>Medicare Current Beneficiary Survey, 2004–2009, USA → Assoziation der u.g. Gruppen mit Risiko schwerer Verletzungen durch Stürze (Hazard Ratio [95%-KI])</p> <p>Endpunkte: schwere Verletzungen durch Stürze Teilnehmer: Medicare Patienten ≥ 70 Jahre mit Hypertonie und verfügbaren Daten zur Medikation (n = 4 961) (20)</p>	<p>Stürze im Vorjahr: n = 503 (10,1 %) n = 1 919 (38,7 %) in mindestens einem BADL eingeschränkt; n = 2 791 (56,3 %) in mindestens einem IADL</p>	<p>Risiko für schwere Verletzungen über 3 Jahre* intensive Blutdrucktherapie moderate Blutdrucktherapie 1,24 [0,89; 1,73] 2,17 [0,98; 4,80]</p>

*adjustiert (siehe eTabelle 1b); ADL, Aktivitäten des täglichen Lebens; BADL, basale Aktivitäten des täglichen Lebens; IADL, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

beginn berichteten, zeigten einen schnelleren Rückgang der Gehgeschwindigkeit in der intensiviert behandelten Gruppe als diejenigen, die sich besser einschätzten (15). Stratifiziert nach Gebrechlichkeit beobachtete man keinen signifikanten Unterschied bei der subjektiv wahrgenommen Lebensqualität zwischen beiden Gruppen (23). Die Biasbewertung ergab ein überwiegend unklares Risiko durch die unzureichende Beschreibung der Randomisierung sowie die unzureichende Verblindung (eTabelle 2) (26, 27).

Nichtrandomisierte kontrollierte Studien

In die Auswertung eingeschlossen wurden Analysen aus der Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC) (21), dem Medicare Current Beneficiary Survey (20) und der Jerusalem Longitudinal Study (22) (Tabelle 1, eTabelle 1) (zur Qualität der Studien siehe eMethodenteil).

In der Health ABC Study wurde die Assoziation zwischen der Einnahme von Antihypertensiva und wiederholten Stürzen bei 2 948 Teilnehmern ohne funktionelle Einschränkung über einen Zeitraum von sieben Jahren untersucht (21). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse konnte keine Effektmodifikation durch die Gehgeschwindigkeit gesehen werden. Das Biasrisiko wurde als moderat beurteilt.

In einer Analyse des Medicare Current Beneficiary Surveys wurde gezeigt, dass eine intensive antihypertensive Medikation (> 2,5 Tagesdosen) mit einem erhöhten Risiko für schwere Verletzungen durch Stürze in 4 961 Medicare Patienten ≥ 70 Jahre assoziiert war (20). Das Risiko war signifikant höher bei Patienten mit körperlicher Gebrechlichkeit (definiert durch Stürze im letzten Jahr), allerdings unterschied sich das Risiko zwischen den Gruppen mit moderater oder intensiver Blutdrucksenkung nicht mehr wesentlich (20). Das Biasrisiko wird als schwerwiegend beurteilt.

In der Jerusalem Longitudinal Study wurde der Zusammenhang zwischen medikamentöser Behandlung der arteriellen Hypertonie und Gesamtmortalität bei über 90-Jährigen in Abhängigkeit von Gebrechlichkeit gemessen mittels ADL und Handkraft untersucht (22). Nichtmedikamentös behandelte Hypertoniker hatten ein tendenziell geringeres Sterberisiko, behandelte Hypertoniker ein tendenziell höheres Sterberisiko im Vergleich zu Personen mit normalen Blutdruckwerten ohne Therapie. Der protektive Effekt ohne Behandlung war ausgeprägter bei den Teilnehmern mit besserer körperlicher Funktion (22). Das Biasrisiko wurde als moderat beurteilt.

Diskussion

Obwohl der Begriff Gebrechlichkeit (englisch „frailty“) bereits 1992 eingeführt wurde (28), konnten wir in unserem Review nur wenige Studien identifizieren, die ihre Teilnehmer in dieser Hinsicht charakterisierten. Die eingeschlossenen RCTs weisen darauf hin, dass auch körperlich stärker gebrechliche Patienten von einer Behandlung der Hypertonie im Hinblick auf Mortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen, Funktionalität

und Lebensqualität profitieren könnten. Da das Biasrisiko jedoch häufig als unklar bewertet wurde, zumeist der Anteil funktionell stärker eingeschränkter Menschen in den Studien gering und die Heterogenität der eingeschlossenen Studien groß war, reicht die Qualität der Evidenz nicht aus, um therapeutische Empfehlungen abzuleiten. Die Qualität der identifizierten non-RCTs ist ebenfalls unzureichend, um beurteilen zu können, ob körperliche Gebrechlichkeit als Effektmodifikator gewertet werden kann.

Angesichts der vorhandenen Literatur können HYVET und SPRINT bei unserer Fragestellung als Landmark-RCTs bezeichnet werden, da sie zum ersten Mal die Studienteilnehmer genauer bezüglich Gebrechlichkeit charakterisierten (*eTabelle 3*). Die Ergebnisse zeigen auch bei körperlich gebrechlichen älteren Patienten einen protektiven Effekt der antihypertensiven Behandlung. Allerdings fehlt bei den Subgruppenanalysen die notwendige statistische Power für belastbare Aussagen. Darüber hinaus ist fraglich, inwieweit die ausgewählten Patientenpopulationen der RCTs die Versorgungsrealität abbilden. So wurden Patienten mit Diabetes, symptomatischer Herzinsuffizienz, orthostatischer Hypertonie, Demenz oder Pflegeheimbewohner aus SPRINT ausgeschlossen (29, 30). Auch in HYVET waren Demenz und der Bedarf an einer 24-Stunden-Pflege als Ausschlusskriterien definiert (16).

SPRINT weist ein überwiegend unklares Biasrisiko mit unzureichender Beschreibung der Randomisierung und unzureichender Verblindung der Studienassistenten auf (26, 27). Gehgeschwindigkeit und Mobilitätseinschränkung waren im registrierten Studienprotokoll (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01206062) von Anfang an nicht als Endpunkte definiert. Da sämtliche Ergebnisse der Studien breite Konfidenzintervalle aufweisen, ist die Präzision des Effektschätzers gering. Sowohl HYVET als auch SPRINT wurden vorzeitig beendet, sodass der Effekt der Intervention möglicherweise überschätzt wird (31). Der zur Charakterisierung der Funktionalität verwendete FI wurde in HYVET zudem auch bei Teilnehmern berechnet, bei denen nicht alle beziehungsweise mindestens die Hälfte der Items vorhanden war (16). Somit könnte die Klassifizierung der Teilnehmer in dieser Hinsicht Fehler aufweisen.

Zusätzlich muss in non-RCTs von einem erhöhten Biasrisiko ausgegangen werden. Die dargestellten Ergebnisse können bei der Frage nach einer differenzierten Therapie auf Basis körperlicher Gebrechlichkeit wenig beitragen. Auch hier ist die Studienpopulation oft nicht oder gering funktionell eingeschränkt (21). Während die bekannten Risiken einer höheren Sturzrate bei intensiverer Blutdrucktherapie bestätigt werden, scheint eine funktionelle Einschränkung das Risiko weiter zu erhöhen (20). Viele non-RCTs konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden, da sie entweder nur den gemessenen Blutdruck als Surrogat für eine antihypertensive Behandlung nutzten oder weder stärkere funktionelle Einschränkungen noch körperliche Gebrechlichkeit als Effektmodifikator untersuchten. Lediglich die PARTAGE-Studie betrachtete die In-

teraktion zwischen dem systolischen Blutdruck und der Anzahl der antihypertensiven Medikamente bei Menschen aus Pflegeheimen. Sie zeigte, dass Patienten mit systolischen Blutdruckwerten < 130 mm Hg und mindestens zwei Antihypertensiva das höchste Sterblichkeitsrisiko hatten (32). Eine weitere Stratifizierung nach körperlicher Gebrechlichkeit wurde leider nicht vorgenommen, sodass diese Studie nicht eingeschlossen werden konnte.

Die Erkenntnisse aus PARTAGE decken sich mit weiteren epidemiologischen Studien, die eine J-förmige Assoziation zwischen Blutdruck und Mortalität postulieren. Hier besteht allerdings die große Gefahr einer umgekehrten Kausalität. So konnte bei über 80-Jährigen in Großbritannien zwar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einem systolischen Blutdruck < 120 mm Hg gesehen werden (33). Bei Betrachtung der Blutdruckverläufe fiel jedoch insbesondere in den letzten zwei Jahren vor dem Tod ein deutlicher Blutdruckabfall auf, unabhängig von einer antihypertensiven Therapie. Somit kann auch ein pathophysiologisch noch nicht geklärter Blutdruckabfall bis zu zwei Jahre vor dem Tod und nicht die Therapie des Blutdrucks oder der Blutdruck bei Studienbeginn den Zusammenhang erklären (33, 34). Ohne Sensitivitätsanalysen zum Ausschluss einer umgekehrten Kausalität sollten Ergebnisse demnach immer kritisch betrachtet werden. Allerdings weisen diese Analysen auf ein grundsätzliches Problem hin: Begonnene Therapien werden bei nicht mehr vorhandener Indikation oder fehlendem Therapiebedarf in den Monaten vor dem Tod nicht beendet (33).

Die Zielwerte der neuen ESC-Leitlinie für über 80-Jährige von 130–139 mm Hg systolisch können für stark und sehr stark eingeschränkte Patienten dennoch weiter kritisch diskutiert werden (4). So wurde in HYVET eine Mortalitätsreduktion für Zielwerte < 150 mm Hg gezeigt (16). Inwieweit eine weitere Reduzierung auf Zielwerte < 140 mm Hg protektiv ist, sollte weiter untersucht werden. Auch die noch laufende INFINITY-Studie („Intensive Versus Standard Blood Pressure Lowering to Prevent Functional Decline in Older People“, clinicaltrials.gov NCT01650402) wird bei funktionell stark bis sehr stark eingeschränkten Menschen wenig Neues bringen, da Patienten mit Anzeichen von körperlicher Gebrechlichkeit, (SPPB-Score < 10 Punkte) ausgeschlossen wurden.

Stärken und Limitationen der Studie

Die Stärke dieser systematischen Übersichtsarbeit liegt darin, dass zum ersten Mal die Literatur zur Hypertonitherapie unter dem Aspekt der körperlichen Gebrechlichkeit systematisch aus RCTs und non-RCTs inklusive Beobachtungsstudien aufgearbeitet wurde. Durch die Überprüfung der Referenzlisten systematischer Übersichtsarbeiten zu antihypertensiver Behandlung bei Älteren (35–37) sowie weiterer Landmark-Studien (*eTabelle 3*) haben wir versucht, alle relevanten Artikel zu identifizieren. Nichtsdestotrotz besteht ein geringes Risiko, dass eine Subgruppenanalyse überse-

hen wurde. Ein kritischer Punkt ist die Art der Identifikation körperlich gebrechlicher, funktionell eingeschränkter Patienten. Durch die Heterogenität der Definition von Gebrechlichkeit werden große Unterschiede zwischen funktionsorientierten Assessments, kognitionsorientierten Assessments und Defizitmodellen, wie dem kumulativen FI nach Rockwood (ein Assessment, das in SPRINT und HYVET genutzt wurde), deutlich. So weist der FI in SPRINT kaum Aspekte der körperlichen Funktion auf. Zusätzlich schränken Post-hoc-Subgruppen-Analysen die Belastbarkeit der Ergebnisse ein. In non-RCTs können zumeist nicht alle Störfaktoren berücksichtigt werden. Durch die geringe Anzahl an identifizierten Studien war die Überprüfung auf einen Publikationsbias nicht möglich.

Resümee

Auch nach systematischer Aufarbeitung der Studienlage unter dem Aspekt der körperlichen Gebrechlichkeit bleiben Fragen offen. Mit Blick auf SPRINT und HYVET erscheint selbst in dieser Gruppe eine leitliniengerechte Blutdrucktherapie sinnvoll. Ob auch stark körperlich gebrechliche Patienten in den Studien zu finden waren, ist aufgrund des dort genutzten defizitorientierten FI nicht sicher. Ferner sind beide Studien aufgrund von Ausschlusskriterien nicht repräsentativ. Im Bereich der non-RCTs findet man nur wenige Studien, die sowohl die medikamentöse Behandlung als auch die körperliche Funktion differenziert analysiert haben. Um eine verlässliche Charakterisierung zu garantieren und eine Vergleichbarkeit zwischen Studien zu ermöglichen, sollten neben dem immer wieder geforderten Einschluss älterer Personen in künftige Studien auch systematisch validierte geriatrische Funktionsassessments genutzt werden. Nur dadurch können Effekte in Abhängigkeit von körperlicher Gebrechlichkeit differenziert beurteilt werden. Darüber hinaus sollten zur Beantwortung der in den aktuellen Leitlinien dargestellten Evidenzlücken neben klassischen klinischen Studien auch Deprescribing-RCTs sowie neue methodischen Ansätze inklusive prospektiver Metanalysen in etablierten Forschungsnetzwerken durchgeführt werden.

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern der MedQoL Gruppe für die bereichernden und ergänzenden Diskussionen sowie die gute Kooperation im Rahmen der weiteren Fragestellungen zu Diabetes, Demenz und Depression: Ruprecht Karls Universität Heidelberg: Walter E. Haefeli, Hanna M. Seidling (Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoevidenz), Jürgen M. Bauer, Annette Eidam (AGAPLESION Bethanien Krankenhaus Heidelberg); Albert-Ludwigs Universität Freiburg: Claudia Bollig, Gabriel Torbahn, Sebastian Voigt-Radloff (Institut für Evidenz in der Medizin [für Cochrane Deutschland Stiftung]), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät; Universität Ulm: Simone Brefka, Dhayana Dallmeier, Michael D. Denking, Viktoria Mühlbauer (AGAPLESION BETHESDA KLINIK, Geriatrie der Universität Ulm und Geriatrisches Zentrum Ulm/Alb-Donau), Carlos Schönfeldt-Lecuona (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Universitätsklinikum Ulm), Christine von Arnim (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm), Stefan Klöppel (Universitäre Psychiatrische Dienste Bern (UPD), Universitätsklinik für Alterspsychiatrie und Psychotherapie, Universität Bern).

Finanzierung

Diese Arbeit wurde als Teil des Verbundvorhabens „Medikation und Lebenssituation im Alter“ durch die offene Förderlinie der Sonderlinie Medizin des Hochschulfinanzierungsvertrags Baden-Württembergs finanziert.

Kernaussagen

- Obwohl der Begriff Gebrechlichkeit (englisch: „frailty“) bereits 1992 eingeführt wurde, wird die körperliche Funktion und/oder Gebrechlichkeit älterer Studienteilnehmer kaum in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und non-RCTs systematisch erfasst.
- Die in den aktuellen Leitlinien sinkenden Blutdruckzielwerte müssen insbesondere für sehr gebrechliche Patienten kritisch hinterfragt und, wie dort auch gefordert, weiterhin für jeden Patienten individuell entschieden werden.
- Bei der Interpretation der Ergebnisse bezüglich einer möglichen J-förmigen Assoziation von Blutdruckwerten und Sterblichkeit aus Beobachtungsstudien sollte man trotz einer vorstellbaren Pathophysiologie die methodischen Limitationen (umgekehrte Kausalität) berücksichtigen.
- Um ältere Personen in klinischen Studien und Beobachtungsstudien im Hinblick auf Funktionalität besser zu charakterisieren, sollen validierte Funktionalität-Assessments angewendet werden. Wir schließen uns der Forderung der European Medicines Agency an, zumindest die Gehgeschwindigkeit und die Short Physical Performance Battery mit aufzunehmen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 13. 9. 2018, revidierte Fassung angenommen: 4. 12. 2018

Literatur

1. Conroy SP, Westendorp RGJ, Witham MD: Hypertension treatment for older people-navigating between Scylla and Charybdis. *Age Ageing* 2018; 47: 505–8.
2. Stott DJ, Applegate WB: Perspectives on hypertension treatment in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 1060–1.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al.: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138: e484–e594.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
5. Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL): Deutsche Hochdruckliga hält an moderaten Zielwerten fest. www.hochdruckliga.de/pressemeldung/items/deutsche-hochdruckliga-haelt-an-moderaten-zielwerten-fest.html (last accessed on 19 November 2018).
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Statement zu Blutdruck-Zielwerten. www.degam.de/files/Inhalte/Degam-Inhalte/Sektionen_und_Arbeitsgruppen/Sektion_Versorgungsaufgaben/DEGAM%20Statement%20zur%20Blutdruckabsenkung%202017_11_28_final.pdf (last accessed on 19 November 2018).
7. Jordan J, Kurschat C, Reuter H: Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 557–68.
8. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE: Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1162–8.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–56.
10. Rockwood K, Song X, Mitnitski A: Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ* 2011; 183: E487–94.

11. European Medicines Agency (EMA): Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials. EMA/CHMP/778709/2015. www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical_en.pdf (last accessed 18. December 2018).
12. Denkinger M, Dallmeier D, Brefka S, Mühlbauer V: Antihypertensive pharmacotherapy in frail older adults: a systematic review on efficacy and safety. www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017067253 (last accessed on 19 November 2018).
13. Brefka S, Dallmeier D, Mühlbauer V, et al.: A proposal for the retrospective identification and categorization of older people with functional impairments in scientific studies—Recommendations of the Medication and Quality of Life in frail older persons (MedQoL) Research Group. JAMDA (in press).
14. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al.: Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 2673–82.
15. Odden MC, Peralta CA, Berlowitz DR, et al.: Effect of intensive blood pressure control on gait speed and mobility limitation in adults 75 years or older: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017; 177: 500–7.
16. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al.: No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. BMC Med 2015; 13: 78.
17. Beckett N, Warwick J, Rockwood K, et al.: Impact of blood pressure lowering treatment on frailty in the hypertension in the very elderly trial (HYVET). Eur Geriatr Med.2015; 6: S6.
18. Moonen JEF, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al.: Effect of discontinuation of antihypertensive treatment in elderly people on cognitive functioning—the DANTE Study Leiden: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015; 175: 1622–30.
19. Charlesworth CJ, Peralta CA, Odden MC: Functional status and antihypertensive therapy in older adults: a new perspective on old data. Am J Hypertens 2016; 29: 690–5.
20. Tinetti ME, Han L, Lee DSH, et al.: Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. JAMA Intern Med 2014; 174: 588–95.
21. Marcum ZA, Perera S, Newman AB, et al.: Antihypertensive use and recurrent falls in community-dwelling older adults: findings from the Health ABC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015; 70: 1562–8.
22. Stessman J, Bursztyn M, Gershinsky Y, Hammerman-Rozenberg A, Jacobs JM: Hypertension and Its Treatment at Age 90 Years: Is There an Association with 5-Year Mortality? J Am Med Dir Assoc 2017; 18: 277.e13–277.e19.
23. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, et al.: Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. N Engl J Med 2017; 377: 733–44.
24. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
25. 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.
26. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al.: The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Clin Trials 2014; 11: 532–46.
27. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al.: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373: 2103–16.
28. Buchner DM, Wagner EH: Preventing frail health. Clin Geriatr Med 1992; 8: 1–17.
29. Supiano MA, Williamson JD: Applying the systolic blood pressure intervention trial results to older adults. J Am Geriatr Soc 2017; 65: 16–21.
30. Düsing R. [Treatment Targets in Hypertension]. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 1420–9.
31. Kulig M, Perleth M, Langer G, et al.: [GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence: imprecision]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2012; 106: 677–88.
32. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al.: Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. JAMA Intern Med 2015; 175: 989–95.
33. Ravindrarajah R, Dregan A, Hazra NC, Hamada S, Jackson SHD, Gulliford MC: Declining blood pressure and intensification of blood pressure management among people over 80 years: cohort study using electronic health records. J Hypertens 2017; 35: 1276–82.
34. Sattar N, Preiss D: Reverse causality in cardiovascular epidemiological research: More Common Than Imagined? Circulation 2017; 135: 2369–72.
35. Weiss J, Freeman M, Low A, et al.: Benefits and harms of intensive blood pressure treatment in adults aged 60 years or older: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2017; 166: 419–29.
36. Moraes AAI, Baena CP, Muka T, et al.: Achieved systolic blood pressure in older people: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr 2017; 17: 279.
37. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM: Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD000028.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Michael Dieter Denkinger
 Geriatrie der Universität Ulm
 und Geriatriisches Zentrum Ulm/Alb-Donau
 Agaplesion Bethesda Klinik
 Zollernring 26
 89073 Ulm
michael.denkinger@bethesda-ulm.de

Zitierweise

Mühlbauer V, Dallmeier D, Brefka S, Bollig C, Voigt-Radloff S, Denkinger M: The pharmacological treatment of arterial hypertension in frail, older patients—a systematic review. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 23–30. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0023

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit0319 oder über QR-Code

eMethodenteil, eKästen, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/19m0023 oder über QR-Code



Hinweise für Autoren von Diskussionsbeiträgen im Deutschen Ärzteblatt

- Reichen Sie uns bitte Ihren Diskussionsbeitrag bis spätestens vier Wochen nach Erscheinen des Primärartikels ein.
- Argumentieren Sie wissenschaftlich, sachlich und konstruktiv. Briefe mit persönlichen Angriffen können wir nicht abdrucken.
- Schreiben Sie klar und deutlich, fokussieren Sie sich inhaltlich. Vermeiden Sie es, Nebenaspekte zu berühren.
- Sichern Sie die wichtigsten Behauptungen durch Referenzen ab. Bitte geben Sie aber – abgesehen von dem Artikel, auf den Sie sich beziehen – insgesamt nicht mehr als drei Referenzen an.
- Beschränken Sie Ihren Diskussionsbeitrag auf eine Textlänge von 250 Wörtern (ohne Referenzen und Autorenadresse).
- Verzichten Sie auf Tabellen, Grafiken und Abbildungen. Aus Platzgründen können wir solche grafischen Elemente in Diskussionsbeiträgen nicht abdrucken.
- Füllen Sie eine Erklärung zu einem möglichen Interessenkonflikt aus.
- Bearbeiten Sie die deutschen und englischen Satzzeichen nach Erhalt ohne Verzögerung.
- Geben Sie eine Adresse an. Anonyme Diskussionsbeiträge können wir nicht publizieren.
- Senden Sie Ihren Diskussionsbeitrag zu Artikeln der Medizinisch-Wissenschaftlichen Redaktion an:
medwiss@aerzteblatt.de oder Deutsches Ärzteblatt, Dieselstraße 2, 50859 Köln.

Zusatzmaterial zu:

Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie bei gebrechlichen, älteren Patienten

Ein systematisches Review

Viktoria Mühlbauer, Dhayana Dallmeier, Simone Brefka, Claudia Bollig, Sebastian Voigt-Radloff, Michael Denking

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 23–30. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0023

eLiteratur

- e1. Ressing M, Blettner M, Klug SJ: Data analysis of epidemiological studies: part 11 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 187–92.
- e2. van de Glind EMM, van Munster BC, Spijker R, Scholten RJPM, Hooft L. Search filters to identify geriatric medicine in Medline. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2012; 19: 468–72.
- e3. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook.cochrane.org>. (last accessed on 6 Dez 2018)
- e4. BMJ Best Practice: Study design search filters. <http://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/> (last accessed on 6 Dez 2018).
- e5. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al.: ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016 ; 355: i4919.
- e6. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al.: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4(10): e297.
- e7. Jacobs JM, Cohen A, Bursztyn M, et al. Cohort profile: The Jerusalem Longitudinal Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2009; 38:1464e1469.
- e8. Stessman J, Cohen A, Ginsberg GM et al. The Jerusalem 70-year-olds longitudinal study. I: Description of the initial cross sectional survey. *European J Epidemiol* 1995; 11: 675–84.

eMETHODENTEIL

Die Suchstrategie basiert auf einem validierten Filter für geriatrische Patienten (e2) sowie etablierten Suchfiltern für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (e3) und non-RCTs inklusive Beobachtungsstudien (e4). Diese wurden mit weiteren Suchbegriffen zur Funktionalität und Hypertonie ergänzt (eKasten 2). Die Suche wurde ohne Einschränkung der Publikationssprache durchgeführt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten nationaler und internationaler Leitlinien sowie eingeschlossener Studien durchsucht. Ferner wurde eine Suche nach Zitaten der Erst- und Letztautoren der eingeschlossenen Studien über die gesamte Zeitspanne durchgeführt. Mögliche Vergleiche waren Antihypertensiva versus Placebo, keine oder eine andere medikamentöse Behandlung. Vergleiche verschiedener Blutdruckziele wurden ebenso eingeschlossen. Beobachtungsstudien, die ausschließlich die gemessenen Blutdruckwerte als Einflussvariable untersuchten, wurden ausgeschlossen.

Um eine möglichst vergleichbare Einschätzung der Funktionalität über verschiedene Studien/Indikationen zu erhalten, haben wir sämtliche in Studien angewandten Funktionalitäts-Scores (inklusive eines Frailty Index) analysiert und in ein vergleichendes System eingeordnet (13). Die Referenzen wurden mithilfe von Covidence ausgewählt, einer Screening-Software der Cochrane Collaboration, die durch verschiedene Funktionen den Auswahlprozess beschleunigt.

Ins Volltextscreening eingeschlossen wurden Studien zur Pharmakotherapie der Hypertonie, die im Abstract auf die Erhebung der Funktionalität hinwiesen. Das Risiko für ein Bias wurde mithilfe des Cochrane Risk of Bias Tools (e3) für RCTs bewertet. Die non-RCTs wurden nach ROBINS-I (e5) (eTabelle 4) auf ein Biasrisiko bewertet und nach STROBE (e6) (eTabelle 5) berichtet.

eKASTEN 1

Effektmodifikation

Eine Effektmodifikation liegt vor, wenn der Einfluss eines Faktors (in unserem Fall die medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie) auf einen Endpunkt durch das Vorliegen eines anderen Faktors, den sogenannten Effektmodifikator (in unserem Fall die körperliche Gebrechlichkeit) modifiziert wird. Man spricht auch von einer Wechselwirkung beziehungsweise Interaktion zwischen der Einflussvariable und dem Effektmodifikator (e1). Im Bereich der klinischen Epidemiologie wird zunehmend unter anderem die Frage gestellt, ob bei älteren Populationen Effekte einer Behandlung auf unterschiedliche Endpunkte je nach Gebrechlichkeit variieren könnten.

Es stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, um eine Interaktion zu untersuchen. Zuerst kann man im statistischen Modell testen, ob ein Interaktionsterm, bestehend aus Einflussvariable und möglichem Effektmodifikator (Interaktionsterm = Einflussvariable*Effektmodifikator), relevant ist. Ist die Interaktion signifikant, muss das statistische Modell den Interaktionsterm beinhalten, was die Interpretation des Effekts der Einflussvariable wiederum erschwert. Eine weitere Möglichkeit für die Untersuchung einer möglichen Wechselwirkung bietet die Durchführung stratifizierter Analysen – stratifiziert nach dem Effektmodifikator (zum Beispiel gebrechlich versus nichtgebrechlich). So werden die Effekte der Einflussvariable für die unterschiedlichen Strata berechnet und entsprechend kontrastiert. Durch die Stratifizierung verkleinert sich allerdings die Anzahl der Beobachtungen in jedem Stratum, sodass die statistische Power darunter leiden kann.

eKASTEN 2a

Suchstrategien

MEDLINE Suchstrategie RCTs

1. elder*.ti,ab,kf.
2. (community adj1 dwelling).ti,ab,kf.
3. geriatric.ti,ab,kf.
4. „mini-mental state“.ti,ab,kf.
5. alzheimer*.ti,ab,kf.
6. mmse.ti,ab,kf.
7. caregiver*.ti,ab,kf.
8. falls.ti,ab,kf.
9. adl.ti,ab,kf.
10. frail*.ti,ab,kf.
11. Gds.ti,ab,kf.
12. Ag?ing.ti,ab,kf.
13. Mci.ti,ab,kf.
14. dement*.ti,ab,kf.
15. (psycho-geriatric* or psychogeriatric*).ti,ab,kf.
16. „cognitive impairment“.ti,ab,kf.
17. „postmenopausal women“.ti,ab,kf.
18. comorbid*.ti,ab,kf.
19. exp Nursing Homes/
20. exp Geriatric Assessment/
21. exp Frail Elderly/
22. Alzheimer Disease/ep
23. Cognition Disorders/di
24. Cognition disorders/ep
25. exp Homes for the Aged/
26. disability.ti,ab,kf.
27. „functional decline“.ti,ab,kf.
28. (gerontopsychiatry or geronto-psychiatry).ti,ab,kf.
29. „activities of daily living“.ti,ab,kf.
30. immobility.ti,ab,kf.
31. „Activities of daily living“/
32. exp dementia/
33. immobilization.ti,ab,kf.
34. disabled persons/ or persons with hearing impairments/ or visually impaired persons/
35. or/1–34
36. exp Hypertension/
37. hypertens*.ti,ab,kf.
38. (essential adj3 hypertension).ti,ab,kf.
39. (isolat* adj3 hypertension).ti,ab,kf.
40. (elevat* adj3 blood adj pressur*).ti,ab,kf.
41. (high adj3 blood adj pressur*).ti,ab,kf.
42. (increase* adj3 blood pressur*).ti,ab,kf.
43. ((systolic or diastolic or arterial) adj3 pressur*).ti,ab,kf.
44. or/36–43
45. exp pregnancy/
46. exp Hypertension, Pregnancy-Induced/
47. (pre-eclampsia or preeclampsia).ti,ab,kf.
48. exp Hypertension, Malignant/
49. exp Hypertension, Portal/
50. exp Hypertension, Pulmonary/
51. exp Hypertension, Renal/
52. exp Intracranial Hypertension/
53. exp Ocular Hypertension/
54. exp diabetes mellitus/
55. or/45–54
56. 44 not 55
57. drug therapy/ or drug administration routes/ or drug administration schedule/ or drug delivery systems/ or drug dosage calculations/ or drug prescriptions/ or drug therapy, combination/ or drug therapy, computer-assisted/ or inappropriate prescribing/ or medication errors/ or polypharmacy/ or self administration/ or self medication/
58. „drug therap*“ .ti,ab,kf,fs.
59. (pharmacotherap* or pharmaco-therap*).ti,ab,kf.
60. exp „antihypertensive agents“/
61. („antihypertensive agent*“ or „anti-hypertensive agent*“).ti,ab,kf.
62. drugs.ti,ab,kf.
63. medication.ti,ab,kf.
64. 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63
65. 56 and 64
66. exp thiazides/
67. exp sodium chloride symporter inhibitors/
68. exp sodium potassium chloride symporter inhibitors/
69. ((ceiling or loop) adj diuretic?).ti,ab,kf,nm.
70. (amiloride or benzothiadiazine or bendroflumethiazide or bumetanide or chlorothiazide or cyclopenthiiazide or furosemide or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or methyclothiazide or metolazone or polythiazide or trichlormethiazide or veratide or quinethazone or clopamide or mefruside or meticrane or clorexolon or fenquizon or thiazide?).ti,ab,kf,nm.
71. (chlorthalidone or chlortalidone or phthalamidine or chlorphthalidolone or oxodoline or thalitone or hygroton or indapamide or metindamide or azosemide or triamterene or torasemide or xipamide or piretanide).ti,ab,kf,nm.
72. or/66–71 [THZ]
73. exp angiotensin-converting enzyme inhibitors/
74. angiotensin converting enzyme inhibit\$.ti,ab,kf,nm.
75. (ace adj3 inhibit\$.ti,ab,kf,nm.
76. acei.ti,ab,kf,nm.
77. (alacepril or altiopril or anconvenin or benazepril or captopril or ceranapril or ceronapril or cilazapril or deacetylalacepril or delapril or derapril or enalapril or epicaptopril or fasidotril or fosinopril or foroxymithine or gemopatrilat or idapril or imidapril or indolapril or libenzapril or lisinopril or moexipril or moveltipril or omapatrilat or pentopril\$ or perindopril\$ or pivopril or quinapril\$ or ramipril\$ or rentiapril or saralasin or s nitrosocaptopril or spirapril\$ or temocapril\$ or teprotide or trandolapril\$ or utibapril\$ or zabcipril\$ or zofenopril\$ or Aceon or Accupril or Altace or Capoten or Lotensin or Mavik or Monopril or Prinivil or Univas or Vasotec or Zestril).ti,ab,kf,nm.
78. or/73–77 [ACEI]
79. exp Angiotensin Receptor Antagonists/
80. (angiotensin adj3 (receptor antagon\$ or receptor block\$)).ti,ab,kf,nm.
81. arb?.ti,ab,kf,nm.
82. (abitesartan or azilsartan or candesartan or elisartan or embusartan or eprosartan or forasartan or irbesartan or losartan

- or milfasartan or olmesartan or saprisartan or tasosartan or telmisartan or valsartan or zolasartan or aliskiren or Atacand or Avapro or Benicar or Cozaar or Diovan or Micardis or Teveten).ti,ab,kf,nm.
83. or/79–82 [ARB]
84. exp calcium channel blockers/
85. (amlodipine or aranidipine or barnidipine or bencyclane or benidipine or bepridil or cilnidipine or cinnarizine or clentiazem or clevidipine or darodipine or diltiazem or efonidipine or elgodipine or etafenone or fantofarone or felodipine or fendiline or flunarizine or gallopamil or isradipine or lacidipine or lercanidipine or lidoflazine or lomerizine or manidipine or mibefradil or nicardipine or nifedipine or niguldipine or nilvadipine or nimodipine or nisoldipine or nitrendipine or perhexiline or prenylamine or semotiadiol or terodiline or tiapamil or verapamil or Cardizem CD or Dilacor XR or Tiazac or Cardizem Calan or Isoptin or Calan SR or Isoptin SR Coer or Covera HS or Verelan PM).ti,ab,kf,nm.
86. (calcium adj2 (antagonist? or block\$ or inhibit\$)).ti,ab,kf,nm.
87. or/84–86 [CCB]
88. (methyl dopa or alphamethyldopa or amodopa or dopamet or dopegyt or dopegit or dopegite or emdopa or hyperpax or hyperpaxa or methylpropionic acid or dopergit or meldopa or methyl dopate or medopa or medomet or sembrina or aldomet or aldometil or aldomin or hydopa or methyl dihydroxyphenylalanine or methyl dopa or mulfasin or presinol or presolisin or sedometil or sembrina or taquinil or dihydroxyphenylalanine or methylphenylalanine or methylalanine or alpha methyl dopa).ti,ab,kf,nm.
89. sympatholytics/ or bethanidine/ or butoxamine/ or clonidine/ or debrisoquin/ or dibenzylchlorethamine/ or guanethidine/ or methyl dopa/ or moxisylyte/ or oxidopamine/
90. (reserpine or serpentina or rauwolfia or serpasil).ti,ab,kf,nm.
91. (clonidine or adesipress or arkamin or caprysin or catapres\$ or catasan or chlofazolin or chlophazolin or clinidine or clofenil\$ or clofenil or clomidine or clondine or clonistada or clonirrit or clophelin\$ or dichlorophenylaminoimidazoline or dixarit or duraclon or gemiton or haemiton or hemiton or imidazoline or isoglaucan or klofenil or klofenil or m-5041t or normopresan or paracefan or st-155 or st 155 or tesno timelets).ti,ab,kf,nm.
92. exp hydralazine/
93. or/88–92 [CNS]
94. exp adrenergic beta-antagonists/
95. (acebutolol or adimolol or afurolool or alprenolol or amosulalol or arotinolol or atenolol or befunolol or betaxolol or bevantalol or bisoprolol or bopindolol or bornaprolol or brenfonalol or bucindolol or bucumolol or bufetolol or bufuralol or bunitrolol or bunolol or bupranolol or butofilolol or butoxamine or carazolol or carteolol or carvedilol or celiprolol or cetamolol or chlortalidone cloranolol or cyanoiodopindolol or cyanopindolol or deacetylmetipranolol or diacetolol or dihydroalprenolol or dilevalol or epanolol or esmolol or exaprolol or falintolol or fleistolol or flusoxolol or hydroxybenzylpinodolol or hydroxycarteolol or hydroxymetoprolol or indenolol or iodocyanopindolol or iodopindolol or iprocholol or isoxaprolol or labetalol or landiolol or levobunolol or levomoprolol or medroxalol or mepindolol or methylthiopropnanolol or metipranolol or metoprolol or moprolol or nadolol or nebivolol or oxprenolol or penbutolol or pindolol or nadolol or nebivolol or nifenalol or nipradilol or oxprenolol or pafenolol or pamatolol or penbutolol or pindolol or practolol or primidolol or prizidilol or procinolol or pronetalol or propranolol or proxodolol or ridazolol or salcardolol or soquinolol or sotalol or spirendolol or talinolol or tertatolol or tienoxolol or tilisolol or timolol or tolamolol or toliprolol or tribendilol or xibenolol).ti,ab,kf,nm.
96. (beta adj2 (adrenergic? or antagonist? or block\$ or receptor?)).ti,ab,kf,nm.
97. or/94–96 [BB]
98. exp adrenergic alpha antagonists/
99. (alfuzosin or bunazosin or doxazosin or metazosin or neldazosin or prazosin or silodosin or tamsulosin or terazosin or tio-dazosin or trimazosin).ti,ab,kf,nm.
100. (adrenergic adj2 (alpha or antagonist?)).ti,ab,kf,nm.
101. ((adrenergic or alpha or receptor?) adj2 block\$).ti,ab,kf,nm.
102. or/98–101 [AB]
103. 72 or 78 or 83 or 87 or 93 or 97 or 102
104. 65 or 103
105. randomized controlled trial.pt.
106. controlled clinical trial.pt.
107. randomi#ed.ab.
108. placebo.ab.
109. drug therapy.fs.
110. randomly.ab.
111. groups.ab.
112. trial.ab.
113. exp animals/ not humans.sh.
114. 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112
115. 114 not 113
116. 35 and 104 and 115

Suchstrategien

MEDLINE Suchstrategie non-RCTs

1. elder*.ti,ab,kf.
2. (community adj1 dwelling).ti,ab,kf.
3. geriatric.ti,ab,kf.
4. „mini-mental state“.ti,ab,kf.
5. alzheimer*.ti,ab,kf.
6. mmse.ti,ab,kf.
7. caregiver*.ti,ab,kf.
8. falls.ti,ab,kf.
9. adl.ti,ab,kf.
10. frail*.ti,ab,kf.
11. Gds.ti,ab,kf.
12. Ag?ing.ti,ab,kf.
13. Mci.ti,ab,kf.
14. dement*.ti,ab,kf.
15. (psycho-geriatric* or psychogeriatric*).ti,ab,kf.
16. „cognitive impairment“.ti,ab,kf.
17. „postmenopausal women“.ti,ab,kf.
18. comorbid*.ti,ab,kf.
19. exp Nursing Homes/
20. exp Geriatric Assessment/
21. exp Frail Elderly/
22. Alzheimer Disease/ep
23. Cognition Disorders/di
24. Cognition disorders/ep
25. exp Homes for the Aged/
26. disability.ti,ab,kf.
27. „functional decline“.ti,ab,kf.
28. (gerontopsychiatry or geronto-psychiatry).ti,ab,kf.
29. „activities of daily living“.ti,ab,kf.
30. immobility.ti,ab,kf.
31. „Activities of daily living“/
32. exp dementia/
33. immobilization.ti,ab,kf.
34. disabled persons/ or persons with hearing impairments/ or visually impaired persons/
35. or/1–34
36. exp Hypertension/
37. hypertens*.ti,ab,kf.
38. (essential adj3 hypertension).ti,ab,kf.
39. (isolat* adj3 hypertension).ti,ab,kf.
40. (elevat* adj3 blood adj pressur*).ti,ab,kf.
41. (high adj3 blood adj pressur*).ti,ab,kf.
42. (increase* adj3 blood pressur*).ti,ab,kf.
43. ((systolic or diastolic or arterial) adj3 pressur*).ti,ab,kf.
44. or/36–43
45. exp pregnancy/
46. exp Hypertension, Pregnancy-Induced/
47. (pre-eclampsia or preeclampsia).ti,ab,kf.
48. exp Hypertension, Malignant/
49. exp Hypertension, Portal/
50. exp Hypertension, Pulmonary/
51. exp Hypertension, Renal/
52. exp Intracranial Hypertension/
53. exp Ocular Hypertension/
54. exp diabetes mellitus/
55. or/45–54
56. 44 not 55
57. drug therapy/ or drug administration routes/ or drug administration schedule/ or drug delivery systems/ or drug dosage calculations/ or drug prescriptions/ or drug therapy, combination/ or drug therapy, computer-assisted/ or inappropriate prescribing/ or medication errors/ or polypharmacy/ or self administration/ or self medication/
58. „drug therap*“ .ti,ab,kf,fs.
59. (pharmacotherap* or pharmaco-therap*).ti,ab,kf.
60. exp „antihypertensive agents“/
61. („antihypertensive agent*“ or „anti-hypertensive agent*“).ti,ab,kf.
62. drugs.ti,ab,kf.
63. medication.ti,ab,kf.
64. 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63
65. 56 and 64
66. exp thiazides/
67. exp sodium chloride symporter inhibitors/
68. exp sodium potassium chloride symporter inhibitors/
69. ((ceiling or loop) adj diuretic?).ti,ab,kf,nm.
70. (amiloride or benzothiadiazine or bendroflumethiazide or bumetanide or chlorothiazide or cyclopenthiazide or furosemide or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or methyclothiazide or metolazone or polythiazide or trichlormethiazide or veratide or quinethazone or clopamide or mefruside or meticrane or clorexolon or fenquizon or thiazide?).ti,ab,kf,nm.
71. (chlorthalidone or chlortalidone or phthalamidine or chlorphthalidolone or oxodoline or thalitone or hygroton or indapamide or metindamide or azosemide or triamterene or torasemide or xipamide or piretanide).ti,ab,kf,nm.
72. or/66–71 [THZ]
73. exp angiotensin-converting enzyme inhibitors/
74. angiotensin converting enzyme inhibit\$.ti,ab,kf,nm.
75. (ace adj3 inhibit\$).ti,ab,kf,nm.
76. acei.ti,ab,kf,nm.
77. (alacepril or altiopril or ancovenin or benazepril or captopril or ceranapril or ceronapril or cilazapril or deacetylalacepril or delapril or derapril or enalapril or epicaptopril or fasidotril or fosinopril or foroxymithine or gemopatrilat or idapril or imidapril or indolapril or libenzapril or lisinopril or moexipril or moveltipril or omapatrilat or pentopril\$ or perindopril\$ or pivopril or quinapril\$ or ramipril\$ or rentiapril or saralasin or s nitrosocaptopril or spirapril\$ or temocapril\$ or teprotide or trandolapril\$ or utibapril\$ or zabcipril\$ or zofenopril\$ or Aceon or Accupril or Altace or Capoten or Lotensin or Mavik or Monopril or Prinivil or Univas or Vasotec or Zestril).ti,ab,kf,nm.
78. or/73–77 [ACEI]
79. exp Angiotensin Receptor Antagonists/
80. (angiotensin adj3 (receptor antagon\$ or receptor block\$)).ti,ab,kf,nm.
81. arb?.ti,ab,kf,nm.
82. (abitesartan or azilsartan or candesartan or elisartan or

- embusartan or eprosartan or forasartan or irbesartan or losartan or milfasartan or olmesartan or saprisartan or taso-sartan or telmisartan or valsartan or zolasartan or aliskiren or Atacand or Avapro or Benicar or Cozaar or Diovan or Micardis or Teveten).ti,ab,kf,nm.
83. or/79–82 [ARB]
84. exp calcium channel blockers/
85. (amlodipine or aranidipine or barnidipine or bencyclane or benidipine or bepridil or cilnidipine or cinnarizine or clentiazem or clevidipine or darodipine or diltiazem or efonidipine or elgodipine or etafenone or fantofarone or felodipine or fendiline or flunarizine or gallopamil or isradipine or lacidipine or lercanidipine or lidoflazine or lomerizine or manidipine or mibefradil or nicardipine or nifedipine or niguldipine or nilvadipine or nimodipine or nisoldipine or nitrendipine or perhexiline or prenylamine or semotiadil or terodiline or tiapamil or verapamil or Cardizem CD or Dilacor XR or Tiazac or Cardizem Calan or Isoptin or Calan SR or Isoptin SR Coer or Covera HS or Verelan PM).ti,ab,kf,nm.
86. (calcium adj2 (antagonist? or block\$ or inhibit\$)).ti,ab,kf,nm.
87. or/84–86 [CCB]
88. (methyldopa or alphamethyldopa or amodopa or dopamet or dopegyt or dopegit or dopegite or emdopa or hyperpax or hyperpaxa or methylpropionic acid or dopergit or meldopa or methyldopate or medopa or medomet or sembrina or aldomet or aldometil or aldometil or hydopa or methyldihydroxyphenylalanine or methyl dopa or mulfasin or presinol or presolisin or sedometil or sembrina or taquinil or dihydroxyphenylalanine or methylphenylalanine or methylalanine or alpha methyl dopa).ti,ab,kf,nm.
89. sympatholytics/ or bethanidine/ or butoxamine/ or clonidine/ or debrisoquin/ or dibenzylchlorethamine/ or guanethidine/ or methyldopa/ or moxisylyte/ or oxidopamine/
90. (reserpine or serpentina or rauwolfia or serpasil).ti,ab,kf,nm.
91. (clonidine or adesipress or arkamin or caprysin or catapres\$ or catasan or chlofazolin or chlophazolin or clinidine or clofelin\$ or clofenil or clomidine or clondine or clonistada or clonnirit or clophelin\$ or dichlorophenylaminoimidazoline or dixarit or duraclon or gemiton or haemiton or hemiton or imidazoline or isoglaucou or klofelin or klofenil or m-5041t or normopresan or paracefan or st-155 or st 155 or tesno timelets).ti,ab,kf,nm.
92. exp hydralazine/
93. or/88–92 [CNS]
94. exp adrenergic beta-antagonists/
95. (acebutolol or adimolol or afurolool or alprenolol or amosulol or arotinolol or atenolol or befunolol or betaxolol or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or bornaprolol or brefonalol or bucindolol or bucumolol or bufetolol or bufuralol or bunitrolol or bunolol or bupranolol or butofilolol or butoxamine or carazolol or carteolol or carvedilol or celiprolol or cetamolol or chlortalidone cloranolol or cyanoiodopindolol or cyanopindolol or deacetylmepipranolol or diacetolol or dihydroalprenolol or dilevalol or epanolol or esmolol or exaprolol or falintolol or fleistolol or flusoxolol or hydroxybenzylpindolol or hydroxycarteolol or hydroxymetoprolol or indenolol or iodocyanopindolol or iodopindolol or iprocolol or isoxaprolol or labetalol or landiolol or levobunolol or levomoprolol or medroxalol or mepindolol or methylthiopropiranolol or metipranolol or metoprolol or moprolol or nadolol or neбивolol or oxprenolol or penbutolol or pindolol or nadolol or neбивolol or nifenalol or nipradilol or oxprenolol or pafenolol or pamatolol or penbutolol or pindolol or practolol or primidolol or prizidilol or procinolol or pronetalol or propranolol or proxodolol or ridazolol or salcardolol or soquinolol or sotalol or spirendolol or talinolol or tertatolol or tienoxolol or tilisolol or timolol or tolamolol or toliprolol or tribendilol or xibenolol).ti,ab,kf,nm.
96. (beta adj2 (adrenergic? or antagonist? or block\$ or receptor?)).ti,ab,kf,nm.
97. or/94–96 [BB]
98. exp adrenergic alpha antagonists/
99. (alfuzosin or bunazosin or doxazosin or metazosin or neldazosin or prazosin or silodosin or tamsulosin or terazosin or tiadazosin or trimazosin).ti,ab,kf,nm.
100. (adrenergic adj2 (alpha or antagonist?)).ti,ab,kf,nm.
101. ((adrenergic or alpha or receptor?) adj2 block\$).ti,ab,kf,nm.
102. or/98–101 [AB]
103. 72 or 78 or 83 or 87 or 93 or 97 or 102
104. 65 or 103
105. exp cohort studies/
106. cohort\$.tw.
107. controlled clinical trial.pt.
108. epidemiologic methods/
109. limit 108 to yr=1971–1988
110. or/105–107,109
111. 35 and 104 and 110

eTABELLE 1a

Charakteristika der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien

Fragestellung/Population/Endpunkte	Funktionalitätsparameter	Ergebnisse
Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), 2000–2008, Europa, China, Australasien, Tunesien		
Auswirkung der Kombination aus retardiertem Indapamid 1,5 mg ± Perindopril 2–4 mg oder Placebo bei Patienten ab 80 Jahren mit systolischem Blutdruck ab 160 mm Hg auf die Endpunkte Schlaganfall, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) (n = 2 656) (16)	Median FI (Rockwood): Placebogruppe 0,17 95%-KI: [0,11; 0,24] Interventionsgruppe 0,16 95%-KI: [0,11; 0,24]	Effekt der Therapie mit Perindopril im Vergleich zu Placebo FI Schlaganfall kardiovaskuläre Ereignisse Gesamtmortalität HR 0,75; 95%-KI: [0,40; 1,38] HR 0,62; 95%-KI: [0,42; 0,92] HR 0,66; 95%-KI: [0,43; 1,01] HR 0,60; 95%-KI: [0,45; 0,78] HR 0,59; 95%-KI: [0,36; 0,96] HR 0,57; 95%-KI: [0,42; 0,79] HR 0,52; 95%-KI: [0,25; 1,09] HR 0,55; 95%-KI: [0,34; 0,89] HR 0,47; 95%-KI: [0,16; 1,33] HR 0,53; 95%-KI: [0,26; 1,06] HR 0,41; 95%-KI: [0,10; 1,65] HR 0,50; 95%-KI: [0,20; 1,27] kein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Zunahme des FI über 24 Monate (p = 0,06): Interventionsgruppe HR 0,79; 95%-KI: [0,26; 1,32] versus Placebogruppe HR 1,53; 95%-KI: [0,97; 2,10]
Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People (DANTE), 2011–2013, Niederlande		
Auswirkung des vorübergehenden Absetzens der antihypertensiven Therapie auf kognitive, psychische und allgemeine Funktionalität bei Teilnehmern ≥ 75 Jahren mit milden kognitiven Defiziten (n = 385) (18)	FI (Rockwood) Groningen Activity Restriction Scale (GARS): Interventionsgruppe: 23 (IQR 18–28); Kontrollgruppe 22 (IQR 19–29)	Veränderung im gesamten kognitiven Score HR -0,07; 95%-KI: [-0,36; 0,22] HR 0,09; 95%-KI: [-0,21; 0,40]
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), 1984–1996, USA		
Auswirkung des funktionalen Status auf die Effekte der antihypertensiven Therapie (Chlorthalidon ± Atenolol) bei Patienten ab 60 Jahren auf die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stürze, symptomatische Hypotonie (n = 4 593) (19)	Selbstauskunft zu funktionellen Einschränkungen (Antwort „nein“ auf mindestens eine Frage: „Können Sie ohne Hilfe: [a] schwere Hausarbeiten verrichten [b] Treppen in den zweiten Stock gehen? [c] eine halbe Meile gehen?“). 545 Patienten (11,9%)	funktionell nicht eingeschränkt* funktionell eingeschränkt* P-Wert für Interaktion HR 0,82 [95%-KI: 0,66; 1,00] HR 1,22 [95%-KI: 0,79; 1,88] HR 0,71 [95%-KI: 0,51; 0,98] HR 1,27 [95%-KI: 0,71; 2,28] HR 0,57 [95%-KI: 0,40; 0,81] HR 1,25 [95%-KI: 0,54; 2,89] HR 0,81 [95%-KI: 0,66; 0,99] HR 1,32 [95%-KI: 0,87; 2,00] HR 0,64 [95%-KI: 0,49; 0,85] HR 0,80 [95%-KI: 0,44; 1,46]
*adjustiert auf Alter, Geschlecht, Ethnie, baseline SBP und DBP		

Fragestellung/Population/Endpunkte	Funktionalitätsparameter	Ergebnisse																
<p>Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), 2010–2016, USA</p> <p>Auswirkung einer intensiven Blutdrucktherapie (< 120 mm Hg) im Vergleich zu einer Standardtherapie (< 140 mm Hg) auf den primären Endpunkt (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, dekompenzierte Herzinsuffizienz und Tod aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen) bei Patienten \geq 75 Jahre (n = 2 636) (14)</p>	<p>Gehgeschwindigkeit: < 0,8 m/s, 740 Patienten (28,1 %)</p> <p>Frailty Index (FI) Rockwood: > 0,21, 815 Patienten (30,9 %)</p>	<p>intensive Therapie im Vergleich zur Standardtherapie für den primären Endpunkt</p> <table border="1" data-bbox="232 221 406 829"> <tr> <td>< 0,8 m/s</td> <td>HR 0,63 [95-%-KI: 0,40; 0,99]</td> <td>p-Wert Interaktion 0,85</td> <td>fit: FI \leq 0,10</td> <td>HR 0,68 95-%-KI: [0,45; 1,01]</td> <td rowspan="3">p-Wert Interaktion 0,84</td> </tr> <tr> <td>\geq 0,8 m/s</td> <td>HR 0,67 [95-%-KI: 0,47; 0,94]</td> <td>less fit: (0,10 < FI \leq 0,21)</td> <td>HR 0,63 95-%-KI: [0,43; 0,91]</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>frail: FI > 0,21</td> <td>HR 0,47 95-%-KI: [0,13; 1,39]</td> </tr> </table>	< 0,8 m/s	HR 0,63 [95-%-KI: 0,40; 0,99]	p-Wert Interaktion 0,85	fit: FI \leq 0,10	HR 0,68 95-%-KI: [0,45; 1,01]	p-Wert Interaktion 0,84	\geq 0,8 m/s	HR 0,67 [95-%-KI: 0,47; 0,94]	less fit: (0,10 < FI \leq 0,21)	HR 0,63 95-%-KI: [0,43; 0,91]			frail: FI > 0,21	HR 0,47 95-%-KI: [0,13; 1,39]		
< 0,8 m/s	HR 0,63 [95-%-KI: 0,40; 0,99]	p-Wert Interaktion 0,85	fit: FI \leq 0,10	HR 0,68 95-%-KI: [0,45; 1,01]	p-Wert Interaktion 0,84													
\geq 0,8 m/s	HR 0,67 [95-%-KI: 0,47; 0,94]	less fit: (0,10 < FI \leq 0,21)	HR 0,63 95-%-KI: [0,43; 0,91]															
		frail: FI > 0,21	HR 0,47 95-%-KI: [0,13; 1,39]															
<p>Auswirkung der Blutdrucktherapie (s.o.) auf Gehgeschwindigkeit und Mobilität bei Patienten \geq 75 Jahren mit Angaben zur Mobilität (n = 2 629) (15)</p>	<p>Gehgeschwindigkeit und selbstberichtete Mobilität: Einschränkungen bei 464 Patienten (18 %)</p>	<p>intensive Therapie im Vergleich zur Standardtherapie</p> <table border="1" data-bbox="440 221 566 829"> <tr> <td></td> <td colspan="2">basierend auf Gehgeschwindigkeit und Selbstauskunft</td> <td colspan="2">basierend auf Gehgeschwindigkeit</td> </tr> <tr> <td>keine Einschränkung der Mobilität \rightarrow Tod</td> <td>HR 0,62; 95-%-KI: [0,43; 0,90]</td> <td></td> <td>HR 0,74; 95-%-KI: [0,54; 1,04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Einschränkung der Mobilität \rightarrow Tod</td> <td>HR 0,82; 95-%-KI: [0,52; 1,28]</td> <td></td> <td>HR 0,56; 95-%-KI: [0,29; 1,07]</td> <td></td> </tr> </table>		basierend auf Gehgeschwindigkeit und Selbstauskunft		basierend auf Gehgeschwindigkeit		keine Einschränkung der Mobilität \rightarrow Tod	HR 0,62; 95-%-KI: [0,43; 0,90]		HR 0,74; 95-%-KI: [0,54; 1,04]		Einschränkung der Mobilität \rightarrow Tod	HR 0,82; 95-%-KI: [0,52; 1,28]		HR 0,56; 95-%-KI: [0,29; 1,07]		
	basierend auf Gehgeschwindigkeit und Selbstauskunft		basierend auf Gehgeschwindigkeit															
keine Einschränkung der Mobilität \rightarrow Tod	HR 0,62; 95-%-KI: [0,43; 0,90]		HR 0,74; 95-%-KI: [0,54; 1,04]															
Einschränkung der Mobilität \rightarrow Tod	HR 0,82; 95-%-KI: [0,52; 1,28]		HR 0,56; 95-%-KI: [0,29; 1,07]															
<p>Auswirkung der Blutdrucktherapie (s.o.) auf die körperliche und geistige Gesundheit betreffend die Lebensqualität (Physical Component Summary Score (PCS) und Mental Component Summary Score (MCS) des Veterans RAND 12-Item Health Survey) bei Patienten \geq 50 Jahren (n = 9 361) (23)</p>	<p>FI nach Rockwood: Als frail charakterisiert wurden 2 560 Patienten (27,3 %)</p>	<p>intensive Therapie im Vergleich zur Standardtherapie (Differenz)</p> <table border="1" data-bbox="600 221 820 829"> <tr> <td>FI</td> <td>PCS Score</td> <td>p-Wert Interaktion</td> <td>MCS Score</td> <td>p-Wert Interaktion</td> </tr> <tr> <td>fit (FI \leq 0,10)</td> <td>-0,166 95-%-KI: [-0,357; 0,024]</td> <td rowspan="3">0,49</td> <td>0,077 95-%-KI: [-0,122; 0,276]</td> <td rowspan="3">0,91</td> </tr> <tr> <td>less Fit (0,10 < FI \leq 0,21)</td> <td>0,011 95-%-KI: [-0,137; 0,160]</td> <td>-0,002 95-%-KI: [-0,160; 0,156]</td> </tr> <tr> <td>frail (FI > 0,21)</td> <td>-0,028 95-%-KI: [-0,275; 0,219]</td> <td>-0,001 95-%-KI: [-0,281; 0,279]</td> </tr> </table>	FI	PCS Score	p-Wert Interaktion	MCS Score	p-Wert Interaktion	fit (FI \leq 0,10)	-0,166 95-%-KI: [-0,357; 0,024]	0,49	0,077 95-%-KI: [-0,122; 0,276]	0,91	less Fit (0,10 < FI \leq 0,21)	0,011 95-%-KI: [-0,137; 0,160]	-0,002 95-%-KI: [-0,160; 0,156]	frail (FI > 0,21)	-0,028 95-%-KI: [-0,275; 0,219]	-0,001 95-%-KI: [-0,281; 0,279]
FI	PCS Score	p-Wert Interaktion	MCS Score	p-Wert Interaktion														
fit (FI \leq 0,10)	-0,166 95-%-KI: [-0,357; 0,024]	0,49	0,077 95-%-KI: [-0,122; 0,276]	0,91														
less Fit (0,10 < FI \leq 0,21)	0,011 95-%-KI: [-0,137; 0,160]		-0,002 95-%-KI: [-0,160; 0,156]															
frail (FI > 0,21)	-0,028 95-%-KI: [-0,275; 0,219]		-0,001 95-%-KI: [-0,281; 0,279]															

HR, Hazard Ratio; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall; less fit, weniger fit; IQR, Interquartilsabstand; SBP, systolischer Blutdruck; DBP, diastolischer Blutdruck; RAND, Research and Development

eTABELLE 1b

Charakteristika der eingeschlossenen nichtrandomisierten kontrollierten Studien

Fragestellung/Population/Endpunkte	Funktionalitätsparameter	Ergebnisse												
<p>Jerusalem Longitudinal Study, seit 1990 (Erhebungszeitraum 2010–2011), Israel</p> <p>Korrelation von normotensiven Patienten, behandelten und unbehandelten Hypertonikern mit Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Handkraft und 5-Jahres-Mortalität bei Teilnehmern im Alter von 90 Jahren (n = 480) (22)</p>	<p>verminderte Handkraft (Männer < 26 kg, Frauen < 16 kg) bei 149 Teilnehmern (31,0 %).</p> <p>Abhängigkeit in ≥ 1 ADL bei 194 Teilnehmern (40,4 %)</p>	<table border="1"> <tr> <td>normotensiv</td> <td>niedrige Handkraft^{*1}</td> <td>Abhängigkeit in ≥ 1 ADL^{*2}</td> </tr> <tr> <td>unbehandelte Hypertonie</td> <td>Referenz</td> <td>Referenz</td> </tr> <tr> <td>behandelte Hypertonie</td> <td>HR 0,90; 95%-KI: [0,31; 2,67]</td> <td>HR 0,93; 95%-KI: [0,35; 2,42]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HR 1,75; 95%-KI: [0,78; 3,92]</td> <td>HR 1,37; 95%-KI: [0,67; 2,80]</td> </tr> </table> <p>^{*1} adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Selbstwahrnehmung der eigenen Gesundheit, koronare Herzerkrankung, Diabetes, chronische Niereninsuffizienz, Depression, ADL</p> <p>^{*2} adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Selbstwahrnehmung der eigenen Gesundheit, koronare Herzerkrankung, Diabetes, chronische Niereninsuffizienz, Depression, Handkraft</p>	normotensiv	niedrige Handkraft ^{*1}	Abhängigkeit in ≥ 1 ADL ^{*2}	unbehandelte Hypertonie	Referenz	Referenz	behandelte Hypertonie	HR 0,90; 95%-KI: [0,31; 2,67]	HR 0,93; 95%-KI: [0,35; 2,42]		HR 1,75; 95%-KI: [0,78; 3,92]	HR 1,37; 95%-KI: [0,67; 2,80]
normotensiv	niedrige Handkraft ^{*1}	Abhängigkeit in ≥ 1 ADL ^{*2}												
unbehandelte Hypertonie	Referenz	Referenz												
behandelte Hypertonie	HR 0,90; 95%-KI: [0,31; 2,67]	HR 0,93; 95%-KI: [0,35; 2,42]												
	HR 1,75; 95%-KI: [0,78; 3,92]	HR 1,37; 95%-KI: [0,67; 2,80]												
<p>Health, Aging, and Body Composition Study, seit 1997 (Erhebungszeitraum 1997–2014), USA</p> <p>Assoziation zwischen der Einnahme von Antihypertensiva und wiederholten Stürzen bei Beginn der Studie funktionell nicht eingeschränkten Teilnehmern über 70 Jahre (n = 2 948) (21)</p>	<p>Gehgeschwindigkeit zu Baseline im Median 1,17 m/s</p>	<table border="1"> <tr> <td>Gehgeschwindigkeit</td> <td>Risiko für einen rezidivierenden Sturz^{*1}</td> </tr> <tr> <td>< 1,17 m/s</td> <td>HR 0,61; 95%-KI: [0,35; 1,06]</td> </tr> <tr> <td>$\geq 1,17$ m/s</td> <td>HR 0,99; 95%-KI: [0,56; 1,74]</td> </tr> </table> <p>^{*1} adjustiert für Studienzentrum, Herzinsuffizienz, benigne Prostatahyperplasie, kognitives Defizit depressive Symptome, arterielle Hypertonie in der Anamnese, sturzassoziierte Medikamente, Schulbildung, Alter, Alkoholkonsum, Familienstand, Synkope, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen, Arthritis, Inkontinenz, Sehprobleme, Anzahl Medikamente.</p>	Gehgeschwindigkeit	Risiko für einen rezidivierenden Sturz ^{*1}	< 1,17 m/s	HR 0,61; 95%-KI: [0,35; 1,06]	$\geq 1,17$ m/s	HR 0,99; 95%-KI: [0,56; 1,74]						
Gehgeschwindigkeit	Risiko für einen rezidivierenden Sturz ^{*1}													
< 1,17 m/s	HR 0,61; 95%-KI: [0,35; 1,06]													
$\geq 1,17$ m/s	HR 0,99; 95%-KI: [0,56; 1,74]													
<p>Medicare Current Beneficiary Survey, 2004–2009, USA</p> <p>Assoziation zwischen antihypertensiver Medikation und schweren Verletzungen durch Stürze bei Medicare-Patienten ≥ 70 Jahren mit Hypertonie und verfügbaren Daten zur Medikation über 3 Jahre (n = 4 961) (20)</p>	<p>Stürze im Vorjahr bei 503 Teilnehmern (10,1 %). Basic und instrumental ADLs.</p> <p>1 919 (38,7 %) in mindestens einer BADL eingeschränkt, 2 791 (56,3 %) in mindestens einer IADL</p>	<table border="1"> <tr> <td>Sturz im vergangenen Jahr</td> <td>Risiko für schwere Verletzungen über 3 Jahre^{*1}</td> </tr> <tr> <td>moderate Blutdrucktherapie</td> <td>intensive Blutdrucktherapie</td> </tr> <tr> <td>nein (n = 4 621)</td> <td>HR 1,10; 95%-KI: [0,76; 1,59]</td> </tr> <tr> <td>ja (n = 503)</td> <td>HR 2,31; 95%-KI: [1,01; 5,29]</td> </tr> </table> <p>^{*1} adjustiert für Jahr des Eintritts in die Studie, Propensity Score, Alter, Gebrauch von Gehhilfen, Schwierigkeiten beim Gehen, Adipositas, Osteoporose, Parkinson, Depression, kognitive Defizite, schwerwiegende Sehprobleme, Score für körperliche Funktionalität, Zustand nach Herzinfarkt, Zustand nach Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Psychose, Statineinnahme, Anzahl der nichtantihypertensiven Medikamente, Selbstwahrnehmung der eigenen Gesundheit und Blutdruckwerte der letzten 6 Monate.</p>	Sturz im vergangenen Jahr	Risiko für schwere Verletzungen über 3 Jahre ^{*1}	moderate Blutdrucktherapie	intensive Blutdrucktherapie	nein (n = 4 621)	HR 1,10; 95%-KI: [0,76; 1,59]	ja (n = 503)	HR 2,31; 95%-KI: [1,01; 5,29]				
Sturz im vergangenen Jahr	Risiko für schwere Verletzungen über 3 Jahre ^{*1}													
moderate Blutdrucktherapie	intensive Blutdrucktherapie													
nein (n = 4 621)	HR 1,10; 95%-KI: [0,76; 1,59]													
ja (n = 503)	HR 2,31; 95%-KI: [1,01; 5,29]													

ADL, Aktivitäten des täglichen Lebens; BADL, basale Aktivitäten des täglichen Lebens; IADL, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens; HR, Hazard Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 2

Biasbewertung für die eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien

Studie	Studienauswertung	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Zuteilung	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	Verblindung bei der Endpunkterhebung	Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	Selektives Berichten von Endpunkten
HYVET	Warwick et al. 2015 (16)	●	●	●	●	●	●
	Beckett et al. 2015 (17)	●	●	●	●	●	●
DANTE	Moonen et al. 2015 (18)	●	●	●	●	●	●
	Charlesworth et al. 2016 (19)	●	●	●	●	●	●
SPRINT	Williamson et al. 2016 (14)	●	●	●	●	●	●
	Odden et al. 2017 (15)	●	●	●	●	●	●
	Berlowitz et al. 2017 (23)	●	●	●	●	●	●

● Niedriges Risiko für Bias. ● Unklares Risiko für Bias. ● Hohes Risiko für Bias.

eTABELLE 3

Übersicht über die Verfügbarkeit funktioneller Parameter in größeren randomisierten kontrollierten Studien zur arteriellen Hypertonie im Alter

Name des RCT, Beginn der Studie	Fragestellung	Funktionalität erhoben/adressiert?
EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) 1972	Weichen Effekt hat eine antihypertensive Therapie bei älteren Menschen ab 60 Jahren?	Nein
HEP (Trial of hypertension in elderly patients in primary care) 1978	Beeinflusst eine antihypertensive Therapie bei Patienten zwischen 60–79 Jahren die Rate an Schlaganfällen, koronarer Herzkrankheit und Mortalität?	Nein
MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults) 1981	Kann die Therapie mit einem Diuretikum oder Betablocker bei hypertensiven älteren Patienten das Risiko für Schlaganfälle, KHK und Tod verringern?	Nein
SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Programm) 1984	Reduziert die antihypertensive Therapie das Risiko für tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie?	Ja
STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) 1985	Sind Betablocker und Diuretika im Vergleich zu Placebo besser geeignet, um bei Patienten zwischen 70–84 Jahren Schlaganfälle, Herzinfarkte und andere kardiovaskuläre Endpunkte zu verringern?	Nein
HOT (Hypertension Optimal Treatment) 1992	Untersucht wird die Beziehung zwischen drei diastolischen Blutdruckwerten (≤ 90 , ≤ 85 , ≤ 80 mm Hg) und der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität sowie die Auswirkung von niedrig dosiertem ASS (75mg/d) auf Mortalität und Morbidität.	Nein
ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 1993	Sind Arzneimittel wie Amlodipin, Lisinopril oder Doxazosin besser geeignet als Chlorthaldon, um die Rate und Progression von koronarer Herzkrankheit zu verhindern?	Nein
Syst-China (Systolic Hypertension in China) 1988	Reduziert die antihypertensive Therapie das Risiko für Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie?	Nein
Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) 1989	Reduziert die antihypertensive Therapie das Risiko für Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie?	Nein
PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 1995	Weichen Effekt hat eine Langzeittherapie mit einem ACE-Hemmer auf die Schlaganfallrate bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall oder eine TIA hatten?	Nein
INVEST (International Verapamil/ Trandolapril Study) 1997	Einfluss einer Therapie mit Verapamil oder Atenolol auf Mortalität, Herzinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Hypertonie	Nein
SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) 1997	Reduziert eine Therapie mit Candesartan bei älteren Patienten mit leichter oder moderater Hypertonie kardiovaskuläre Ereignisse, kognitive Verschlechterung oder Demenz?	Nein
ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm) 1998	Weichen Effekt hat die Kombination aus Atenolol + Thiazid im Vergleich zu Amlodipin + Perindopril auf die Rate von Herzinfarkten und koronarer Herzkrankheit?	Nein
FEVER (Felodipine Event Reduction Study) 1998	Weichen Einfluss hat die Kombination aus einem niedrig dosierten Diuretikum mit einem niedrig dosierten Kalziumantagonisten im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem niedrig dosierten Diuretikum bei chinesischen Patienten auf die Rate an Schlaganfällen und anderer kardiovaskulärer Ereignisse?	Nein
ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure) 1999	Vergleich einer intensiven Therapie (<120 mm Hg) und einer Standardtherapie (<140 mm Hg) bei Diabetikern	Nein
HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) 2000	Auswirkung einer Therapie mit Indapamid ± Perindopril oder Placebo bei Patienten ab 80 Jahren mit systolischem Blutdruck ab 160 mm Hg auf die Endpunkte Schlaganfall, kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität	Ja
JATOS (Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in the Elderly) 2001	Vergleich einer intensiven Therapie (systolischer Blutdruck <140 mm Hg) und einer moderaten Therapie (systolischer Blutdruck zwischen 140–160 mm Hg) auf die Endpunkte Schlaganfall, kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen	Nein
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) 2001	Wirksamkeit und Sicherheit einer fixen Kombination aus Perindopril und Indapamid zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Altersgruppen unter 65, zwischen 65–74 und ab 75 Jahren	Nein
VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension) 2003	Ist eine intensive Therapie (systolischer Blutdruck <140 mm Hg) einer moderaten Therapie (systolischer Blutdruck 140– <150 mmHg) überlegen, um die kardiovaskuläre Mortalität bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie zu reduzieren?	Nein
Cardio-Sis (Italian Study on the Cardiovascular Effects of Systolic Blood Pressure Control) 2005	Vergleich einer intensiven Therapie (systolischer Blutdruck <130 mm Hg) und einer Standardtherapie (systolischer Blutdruck <140 mm Hg) bei Nicht-Diabetikern auf linksventrikuläre Hypertrophie.	Nein
SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) 2010	Auswirkung einer intensiven Blutdrucktherapie (<120 mm Hg) im Vergleich zu einer Standardtherapie (<140 mm Hg) auf die Endpunkte Herzinfarkt, kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität	Ja

eTABELLE 4a

Biasbewertung (systematische Fehler) mittels ROBINS-I

Stessman et al. 2017 Jerusalem Longitudinal Study (22)

Risiko für Bias durch Störfaktoren	moderat
Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	niedrig
Bias durch die Erfassung der Intervention	niedrig
Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	niedrig
Bias durch fehlende Daten	moderat
Bias bei der Endpunkterhebung	niedrig
Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	niedrig
Gesamtbewertung	moderat

eTABELLE 4b

Biasbewertung (systematische Fehler) mittels ROBINS-I

Marcum et al. 2015 Health, Aging and Body Composition Study (Health ABC) (21)

Risiko für Bias durch Störfaktoren	moderat
Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	niedrig
Bias durch die Erfassung der Intervention	niedrig
Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	moderat
Bias durch fehlende Daten	moderat
Bias bei der Endpunkterhebung	niedrig
Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	niedrig
Gesamtbewertung	moderat

eTABELLE 4c

Biasbewertung (systematische Fehler) mittels ROBINS-I

Tinetti et al. 2014 Medicare Current Beneficiary Survey (20)

Risiko für Bias durch Störfaktoren	schwerwiegend
Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	niedrig
Bias durch die Erfassung der Intervention	niedrig
Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	keine Angabe
Bias durch fehlende Daten	niedrig
Bias bei der Endpunkterhebung	niedrig
Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	niedrig
Gesamtbewertung	schwerwiegend

eTABELLE 5a

Strobe-Statement zur Berichterstattung von Beobachtungsstudien

Stessman et al. 2017 Jerusalem Longitudinal Study (22)	
STROBE-Checkliste	Berücksichtigung in Stessman et al. 2017 (22)
Titel und Abstract	
Titel und Abstract	S. 277.e13 Abstract
Einleitung	
Hintergrund/Rationale	S. 277.e14
Zielsetzungen	S. 277.e14
Methoden	
Studiendesign	S. 277.e14 Studienpopulation
Rahmen	S. 277.e14 Studienpopulation
Studienteilnehmer	S. 277.e14 Studienpopulation
Variablen	S. 277.e14 Messungen
Datenquellen/Messmethoden	S. 277.e14 BP Blutdruckmessung und Diagnose der Hypertonie
Bias	S. 277.e14 Studienpopulation
Studiengröße	Stessman 1995: The Jerusalem seventy year olds longitudinal study. S. 677
quantitative Variablen	S. 277.e14 Messungen S. 277.e14 BP Blutdruckmessung und Diagnose der Hypertonie
statistische Methoden	S. 277.e14–S. 277.e15 statistische Analysen
Ergebnisse	
Teilnehmer	Phase I-III: Jacobs et al. 2009 (e7), S. 1464 Phase IV: S. 277.e15 Studienpopulation
deskriptive Daten	S. 277.e15 Tabelle 1 S. 277.e18 Tabelle 3
Ergebnisdaten	S. 277.e16 Abbildung 1
Hauptergebnisse	S. 277.e16 Tabelle 2
weitere Auswertungen	S. 277.e16 Tabelle 2
Diskussion	
Hauptergebnisse	S. 277.e15–S. 277.e16
Einschränkungen	S. 277.e16 Stärken und Schwächen der Studie
Interpretation	S. 277.e18 Vergleich mit anderen Studien
Übertragbarkeit	S. 277.e19 Schlussfolgerungen und Implikationen
zusätzliche Informationen	
Finanzierung	Jacobs 2009 (e7), S. 1468 Stessman 1995 (e8), S. 683

fett markierte Literatur findet sich in den Literaturverzeichnissen dieses Beitrags, nichtmarkierte Literatur bezieht sich auf die Seitenangabe in dem Artikel von Stessmann, die mit S. 277.e14–e19 beschrieben ist, wobei e14 die erste und e19 die letzte Seite des Artikels darstellen

eTABELLE 5b

Strobe-Statement zur Berichterstattung von Beobachtungsstudien

Marcum et al. 2015 Health, Aging and Body Composition Study (Health ABC) (21)	
STROBE-Checkliste	Berücksichtigung in Marcum et al. 2015 (21)
Titel und Abstract	
Titel und Abstract	S.1562 Abstract
Einleitung	
Hintergrund/Rationale	S.1563
Zielsetzungen	S.1563
Methoden	
Studiendesign	S.1563 Studiendesign, Datenquelle und Stichprobe
Rahmen	S.1563 Studiendesign, Datenquelle und Stichprobe
Studienteilnehmer	S.1563 Studiendesign, Datenquelle und Stichprobe, S.1565 Tabelle 1
Variablen	S.1563 Methoden
Datenquellen/Messmethoden	S.1563 Methoden
Bias	S.1563 Störgrößen, S.1564 statistische Analyse
Studiengröße	S.1563 Studiendesign, Datenquelle und Stichprobe
quantitative Variablen	S.1563 primär unabhängige Variablen, Störgrößen
statistische Methoden	S.1563 statistische Analyse
Ergebnisse	
Teilnehmer	S.1564 Ergebnisse, S.1565 Tabelle 1
deskriptive Daten	S.1565 Tabelle 1
Ergebnisdaten	S.1566 Tabelle 2–Tabelle 4
Hauptergebnisse	S.1566 Tabelle 4
weitere Auswertungen	S.1564 Ergebnisse
Diskussion	
Hauptergebnisse	S.1564–1565 Diskussion
Einschränkungen	S.1567
Interpretation	S.1564–1567
Übertragbarkeit	S.1566–1567
zusätzliche Informationen	
Finanzierung	National Institute on Aging, Intramural Research program of the National Institutes of Health, National Institute of Nursing

fett markierte Literatur findet sich in den Literaturverzeichnissen dieses Beitrags,
 nicht markierte Literatur bezieht sich auf die Seitenangabe in dem Artikel von Marcum et al.

eTABELLE 5c

Strobe-Statement zur Berichterstattung von Beobachtungsstudien

Tinetti et al. 2014 Medicare Current Beneficiary Survey (20)	
STROBE-Checkliste	Berücksichtigung in Tinetti et al. 2014 (20)
Titel und Abstract	
Titel und Abstract	S. 588 Abstract
Einleitung	
Hintergrund/Rationale	S. 589
Zielsetzungen	S. 589
Methoden	
Studiendesign	S. 588 Studiendesign, Teilnehmer und Rahmenbedingungen
Rahmen	S. 589 Studiendesign und Stichprobe
Studienteilnehmer	S. 589 Studiendesign und Stichprobe, S. 591
Variablen	S. 590 statistische Analyse
Datenquellen/Messmethoden	S. 589 Methoden
Bias	S. 590 statistische Analyse
Studiengröße	S. 589 Studiendesign und Stichprobe
quantitative Variablen	S. 589 Daten zur Medikation
statistische Methoden	S. 590 statistische Analyse
Ergebnisse	
Teilnehmer	S. 590 Ergebnisse
deskriptive Daten	S. 591 Tabelle 1
Ergebnisdaten	S. 592, Tabelle 2, S. 593 Abbildung
Hauptergebnisse	S. 592 Tabelle 2
weitere Auswertungen	S. 593 Abbildung
Diskussion	
Hauptergebnisse	S. 592 Tabelle 2
Einschränkungen	S. 593–594
Interpretation	S. 592–594
Übertragbarkeit	S. 594
zusätzliche Informationen	
Finanzierung	unklar

fett markierte Literatur findet sich in den Literaturverzeichnissen dieses Beitrags,
nicht markierte Literatur bezieht sich auf die Seitenangabe in dem Artikel von Tinetti et al.