

Die Entwicklung der Hypertonieformen und eine Neubewertung antihypertensiver Substanzen

Von der Prähypertonie zur isolierten systolischen Hypertonie ?

Die **Framingham Heart Study** ist auch nach Jahrzehnten immer wieder ein Quell neuer Erkenntnisse. Die neuesten Daten [4] bringen Licht in die bisher nur nebulösen Vorstellungen von den Zusammenhängen zwischen diastolischer und systolischer Hypertonie, deren unterschiedlichen Ursachen und die Entwicklung der verschiedenen Hypertonieformen im Verlauf der Jahre. Welche Faktoren führen zur diastolischen Hypertonie, welche zur systolischen Hypertonie, und gibt es einen Übergang von der isolierten diastolischen (IDH) in die isolierte systolische Hypertonie (ISH)? Diese Kernfragen der Hypertensiologie kann Framingham nun beantworten: Im Vergleich zu Personen mit optimalem Blutdruck (<120/80 mmHg) haben Personen im normalen und noch-normalen Blutdruckbereich (120–139/80–89) ein relatives Risiko (RR), im Laufe der nächsten 10 Jahre folgende verschiedene Hypertonieformen zu entwickeln: RR 6% für eine isolierte diastolische Hypertonie, RR 11% für eine diastolische und systolische Hypertonie (SDH), RR 8% für eine isolierte systolische Hypertonie. Patienten mit einer IDH haben ein RR von 23% für die Entwicklung einer SDH und nur von 1,4 für eine ISH. Vor allem jüngere und übergewichtige Männer bekamen eine diastolische Hypertonie. Mehr als 70% der Patienten mit isolierter diastolischer Hypertonie haben ein metabolisches Syndrom. Eine isolierte systolische Hypertonie entwickelte sich bevorzugt bei älteren Frauen, die im Verlauf der Beobachtungszeit an Gewicht zunahmen (Abb. 1).

Die isolierte systolische Hypertonie im Alter ist eine eigenständige Erkrankung der großen Gefäße

Damit bestätigt sich die Vorstellung, dass die isolierte diastolische und die isolierte systolische Hypertonie zwei (völlig) verschiedene Kollektive betrifft, und die IDH in jüngeren Jahren in der Regel nicht in die ISH im höheren Lebensalter mündet, im Sinne einer „ausgebrannten“ diastolischen Hypertonie. Die IDH ist jedoch sehr häufig Vorläufer der kombinierten systolischen und diastolischen Hypertonie. Wie zu erwarten, kommt die Entwicklung in „umgekehrter“ Richtung von der ISH zur IDH mit einem RR von 0,6 praktisch nicht vor.

Man kann davon ausgehen, dass diese Beobachtungen über die Entwicklung der verschiedenen Hochdruckformen aus dem normotonen Bereich heraus repräsentativ und insbesondere auch auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Demnach entwickelt sich bei einem Viertel der erwachsenen normotonen Bevölkerung im Laufe von 10 Jahren eine Hy-

pertonie: am häufigsten eine systolische und diastolische Hypertonie, gefolgt von einer isolierten systolischen und einer isolierten diastolischen Hypertonie. Bemerkenswerte Übergänge von der einen in die andere Form finden sich nur von der IDH und geringer von der ISH in die kombinierte Hypertonie. Zwischen IDH und ISH gibt es keine nennenswerten Übergänge. Bei beiden Hypertonieformen spielt aber die Entwicklung von Übergewicht eine überragende Rolle: bei der IDH in jüngeren Jahren, bei der ISH im Alter. Diese Erkenntnisse haben große Bedeutung für Prävention und Behandlung.

Die ISH ist also als direkte Folge der Sklerose der großen Gefäße mit verminderter Windkesselfunktion und daraus folgender großer Blutdruckamplitude anzusehen. Sie hat damit eine völlig andere Pathogenese als die Hypertonieformen in jüngeren Patienten. Mit der Diagnose einer isolierten systolischen Hypertonie (syst. BD $\geq$ 140 mmHg, diast. BD $\leq$ 90 mmHg) mit großer Blutdruckamplitude (Pulsdruck oder pulse pressure) ist bereits die Manifestation eines Gefäßschadens erfasst. Es wird damit auch verständlich, warum die ISH im klinischen Alltag schwieriger zu behandeln ist als andere Hypertonieformen. Der Augmentationsindex als Maß für die Reflektion der Pulswelle kann heute indirekt mit bestimmten Blutdruckmessverfahren einfach erfasst werden und lässt Rückschlüsse auf den zentralen Aortendruck zu. Das könnte therapeutische Bedeutung haben (s.u.) (Abb. 2, 3)

TROPHY und/oder PHARAO?

Soll man die Daten der kürzlich veröffentlichten TROPHY-Studie (Trial of Preventing Hypertension) bereits als Grundlage für eine Therapieentscheidung im klinischen Alltag berücksichtigen oder sollte man besser die Veröffentlichung der PHARAO-Studie (Prävention der Hypertonie mit dem ACE-Hemmer Ramipril bei Patienten mit noch-normalem Blutdruck) abwarten? Beide Studien haben das primäre Ziel, die Entwicklung einer manifesten Hypertonie bei Patienten im prähypertensiven Stadium bzw. mit noch-normalen Blutdruckwerten zu verhindern. Dieses kann man auch als primordiale Prävention bezeichnen. In TROPHY [5] bekam die Interventionsgruppe den AT₁-Blocker Candesartan (16 mg), in PHARAO den ACE-Hemmer Ramipril (5 mg). Der entscheidende Unterschied – abgesehen von der Medikation – besteht in der Methodik der Blutdruckmessung: Während in TROPHY nur konventionell gemessen wurde (Einschlusskriterium: 130–139 mmHg syst. und < 90 mmHg diast.) wurde in PHARAO zusätzlich eine Langzeitmessung durchgeführt



M. Middeke

Hypertensiologie

Institut

Blutdruckinstitut München

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-946598
Dtsch Med Wochenschr 2006;
131: 1449–1451 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Blutdruckinstitut München
Osterwaldstraße 69
80805 München
Tel. 089/36103947
Fax 089/36104026
eMail info@blutdruckinstitut.de

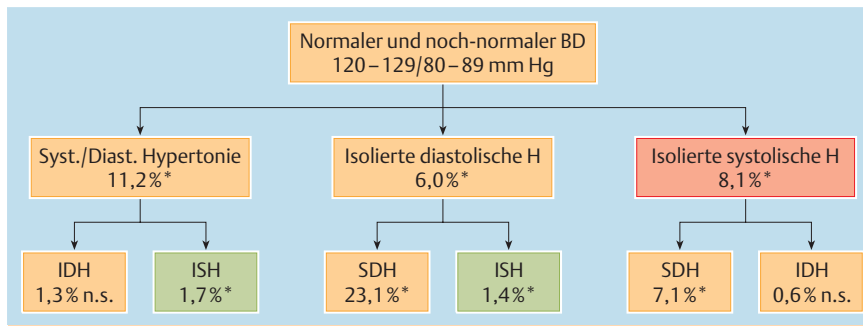


Abb. 1 Relatives Risiko für die Entwicklung einer systolischen und diastolischen Hypertonie (SDH), einer isolierten diastolischen Hypertonie (IDH) und einer isolierten systolischen Hypertonie (ISH) in den verschiedenen Hypertonieklassen und untereinander nach 10 Jahren bei Patienten mit normalem-noch normalen BD im Vergleich zu Patienten mit optimalem BD (<120/80 mmHg). * signifikant

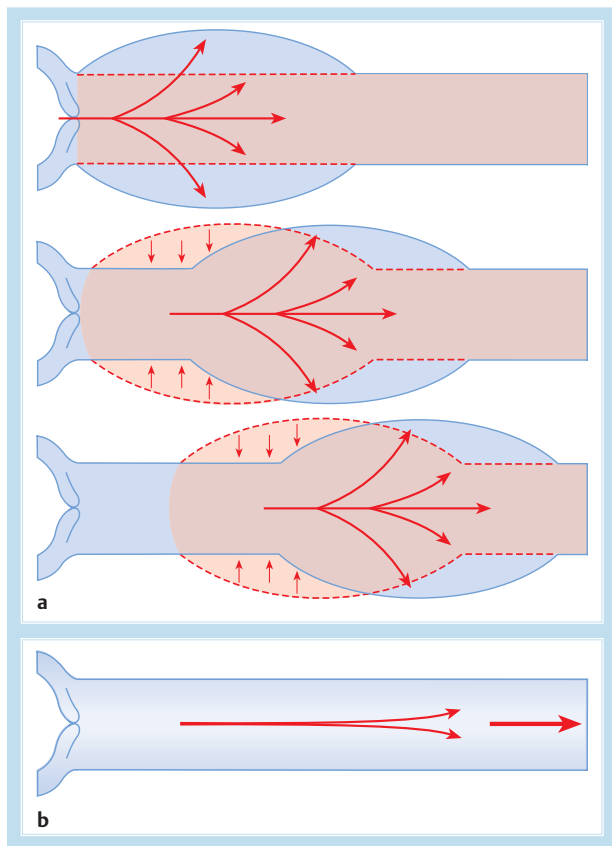


Abb. 2 a) Windkesselfunktion der Aorta, Ausbreitung und Reflexion der Pulswelle. b) Verlust der Windkesselfunktion im Alter.

Ereignisse traten mit 5,9% in der Placebogruppe und 3,5% in der Interventionsgruppe nicht signifikant unterschiedlich auf. Eine zweijährige aktive Behandlung reicht wahrscheinlich noch nicht aus, um das nachgewiesenermaßen bereits erhöhte Risiko im prähypertensiven Stadium [10] klinisch messbar zu senken. Vasan und Mitarbeiter zeigten, dass Patienten mit noch normalen Blutdruckwerten eine stärkere Progression zu einer manifesten Hypertonie aufwiesen als Patienten mit optimalen bzw. normalen Blutdruckwerten: Bei Patienten mit noch normalen diastolischen Werten entwickelte sich zwei bis drei mal häufiger eine manifeste Hypertonie. Diese Patienten sollten insbesondere hinsichtlich der nicht medikamentösen Maßnahmen zur Blutdrucksenkung beraten werden, um eine Progression und die Manifestation der Risikofaktors Hypertonie zu verhindern (primordiale Prävention). Dass dies möglich ist, konnte mit dem DASH-Projekt (Dietary Approach to STOP Hypertension) überzeugend gezeigt werden [1]. TROPHY hat die häufige Progression von der Prähypertonie zur manifesten Hypertonie erneut bestätigt. Dies ist von großem epidemiologischem Interesse. Obwohl das absolute Risiko bei noch normalen Blutdruckwerten relativ niedrig ist, verursachen die Betroffenen aufgrund ihrer hohen Anzahl erhebliche Gesundheitskosten. Basierend auf den Daten aus NHANES-I (National Health and Nutrition Examination Survey) [9] wird geschätzt, dass 3,4% Hospitalisierungen und 9,1% der Mortalität Patienten mit hoch normalen Blutdruckwerten zugeordnet werden können.

Mit der konventionellen Blutdruckmessung kann das tatsächliche Blutdruckniveau über-, aber auch unterschätzt werden (Praxishypertonie bzw. -normotonie). Daher werden uns die ABDM-Daten (Ambulante Blutdruck-Langzeitmessung) aus der PHARAO-Studie besonders interessieren. Ein weiterer Unterschied von PHARAO gegenüber TROPHY ist, dass nicht gegen Placebo, sondern gegen eine nicht behandelte Gruppe verglichen wurde. Damit werden wir die Sinnhaftigkeit und den Nutzen einer medikamentösen Therapie im frühen Stadium der Hypertonieentwicklung wahrscheinlich noch besser beurteilen können.

ASCOT: Neue Erkenntnisse zur Kombinationstherapie

In der ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) wurden erstmalig antihypertensive Kombinationen miteinander

(Einschlusskriterium: <135 mmHg syst. und/oder <85 mmHg diast. im Tages-Mittelwert). Dieser Unterschied dürfte von ganz erheblicher Bedeutung für das Ergebnis und die klinischen Konsequenzen sein. PHARAO ist eine Präventionsstudie der Deutschen Hochdruckliga, die von J. Schrader, Cloppenburg, initiiert und geleitet wurde. Die Studie ist beendet, aber noch nicht publiziert. Daher können wir uns an dieser Stelle zunächst nur mit dem Ergebnis von TROPHY befassen, die von St. Julius, Ann Arbor/Michigan, geleitet wurde: Nach 2 Jahren hatten von 391 Patienten in der Interventionsgruppe 53 (13,6%) eine manifeste Hypertonie (≥ 140 mmHg syst. und/oder ≥ 90 mmHg diast.), im

Vergleich zu 154 (40,4%) in der Placebogruppe (n=381). Alle Patienten wurden für weitere 2 Jahre unter Placebo nachbeobachtet, d.h. in der Interventionsgruppe wurde der AT₁-Blocker gegen Placebo ausgetauscht. Nach vier Jahren hatte sich bei 53,2% der Patienten in der Interventionsgruppe (Candesartan in den ersten 2 Jahren) und 63,0% in der Placebogruppe eine manifeste Hypertonie entwickelt. Die Unterschiede nach 2 und 4 Jahren waren jeweils statistisch signifikant. In „Number Needed to Treat“ ausgedrückt, bedeutet das, dass vier Menschen mit Prähypertonie 2 Jahre lang behandelt werden müssen, um einen neuen Fall von manifeste Hypertonie zu verhindern. Schwerwiegende

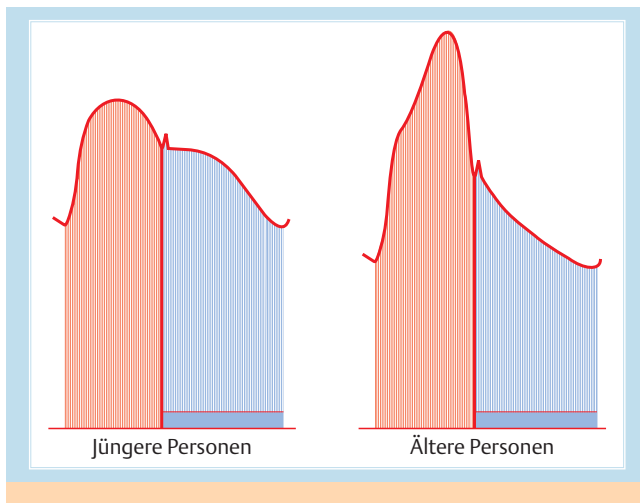


Abb. 3 Schematische Druckprofile der arteriellen Pulsweite bei einer jüngeren Person mit elastischem Gefäßsystem (hohe diastolische Schulter) und bei einem älteren Patienten mit steifer Aorta (flache diastolische Schulter und Druckerhöhung durch die schnell reflektierte Welle: Augmentation des systolischen Drucks).

Tab. 1 Inzidenz der Hypertoniemanifestation und unerwünschter Ereignisse bei Probanden mit Prähypertonie unter Candesartan bzw. Placebo [5].

	Interventionsgruppe Candesartan 16 mg N=391	Kontrollgruppe Placebo N=281	p-Werte	Relatives Risiko
Entwicklung einer manifesten Hypertonie	N=208	N=240		
Hypertonie nach 2 Jahren (%)	13.6	40.4	<0.001	0.34
Hypertonie nach 4 Jahren (%)	53.2*	63.0	<0.007	0.84
Schwere unerwünschte Ereignisse (%)	3.5	5.9		

* Placebo ab dem 2. Jahr!

der verglichen [2,7]: die klassische Betablocker/Diuretikum-Kombination (initial Atenolol, zusätzlich Thiazid-Diuretikum) mit einer moderneren Kombination aus Kalziumantagonist plus ACE-Hemmer (initial Amlodipin, zusätzlich Perindopril). Dabei schnitt die Kombination aus Amlodipin plus Perindopril (A+P) in der Reduktion der Gesamtsterblichkeit besser ab. Die Studie wurde daher vorzeitig abgebrochen. Auch andere Endpunkte, wie Herzinfarkt, Schlaganfall und alle kardiovaskulären Ereignisse konnten mit der Kombination aus A+P besser gesenkt werden. Allerdings ist kritisch anzumerken, dass die Blutdrucksenkung unter A+P initial deutlich stärker und auch über die gesamte Studie mit 2,7/1,9 mmHg besser war. Enttäuschend ist, dass selbst in dieser aufwändigen Interventionsstudie der Zielblutdruck nur bei 60% der Nichtdiabetiker und bei nur 32% der Diabetiker erreicht wurde.

Eine weitere Studie schließt an die kritische Beurteilung der Betablocker in der ASCOT-Studie an und stellt in Frage, ob die Betablocker noch als Mittel der ersten Wahl in der Hochdrucktherapie empfohlen werden sollten [6]. Mittels einer Meta-Analyse von 13 randomisierten Studien (n=105951) zum Vergleich der Betablocker mit anderen Antihypertensiva und sieben Studien zum Vergleich mit Placebo (n=27433) fanden die Autoren, dass unter Betablockern das

Schlaganfallrisiko um 16% höher ist als unter anderen Antihypertensiva. Im Vergleich zu Placebo senken Betablocker das relative Schlaganfallrisiko lediglich um 19%, deutlich weniger, als aus anderen Hypertoniestudien zu erwarten ist. Kritisch ist zu dieser Meta-Analyse anzumerken, dass in den ausgewerteten Studien fast nur Atenolol und Propranolol angewendet wurden. Beim Herzinfarkt schneiden die Betablocker nicht schlechter ab als andere Antihypertensiva.

Damit mehrten sich die Evidenzen, die für eine Überlegenheit neuerer Antihypertensiva wie Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und AT₁-Blocker im Vergleich zu Diuretika und Betablocker sprechen [8].

CAFE: Ist der Augmentationsindex für die antihypertensive Therapie von Bedeutung?

Die CAFE-Studie (Conduit Artery Function Evaluation) ist eine vorab festgelegte Sekundäranalyse der ASCOT-Studie. Neben der Messung des brachialen Blutdrucks, wurde mittels Impulswellencharakterisierung nach einem Algorithmus indirekt der Druck in den großen Gefäßen (zentrale Aorta) gemessen. Trotz der fast identischen Werte des brachialen Blutdrucks in beiden Therapiearmen der ASCOT-Studie, war in der CAFE-Studie

unter Behandlung mit A+P der systolische Blutdruck der zentralen Aorta um 4,3 mmHg niedriger und der Pulsdruck um 3,0 mmHg niedriger. Dies wirkte sich auch auf eine (nicht signifikant) niedrigere Ereignisrate aus.

Fazit

Die Isolierte Systolische Hypertonie (ISH) muss in jeder Hinsicht als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet werden. Aus der Prähypertonie (130-139/<90 mmHg) entwickelt sich innerhalb von 4 Jahren in über 50 % eine manifeste Hypertonie (>140/90 mmHg). Eine Kombinationstherapie aus Kalziumantagonist plus ACE-Hemmer ist der Kombination aus Betablocker plus Diuretikum überlegen. Ältere Betablocker sind in der Schlaganfallprävention unterlegen.

Autorenerklärung: Der Autor erhielt in den letzten 3 Jahren für produktneutrale Fortbildungsvorträge Honorare der Firmen Astra-Zeneca, Aventis, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, MSD, Pfizer, SANKYO, Schwarz-Pharma, SERVIER und Takeda.

Literatur

- 1 Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124
- 2 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906
- 3 Dahlöf B et al. Conduit Artery Function Evaluation. *Lancet* 2005; 366: 895-906
- 4 Franklin SS, Pio JR, Wong ND et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121-1127
- 5 Julius St, Nesbitt SD, Egan BM et al. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *Engl J Med* 2006; 354: 1685-1697
- 6 Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1553
- 7 Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907-913
- 8 Staessen JA, Birkenhager WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005; 366: 869-871
- 9 Svetkey LP. Management of prehypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1056-1061
- 10 Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297