JOURNAL FÜR HYPERTONIE

LÜDERS S, HERBOLD M, SCHOEL G, SCHRADER J, SCHRANDT G, ZÜCHNER C

Führt der Einsatz der Langzeitblutdruckmessung zu einer reduzierten Anzahl von Antyhypertensiva in einer Langzeitstudie? Prospektive, randomisierte 5-Jahres-Studie zum Vergleich von Praxis- und 24-Stunden-Blutdruckmessung bei Hypertonikern

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2001; 5 (1), 7-15

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/
Excerpta Medica

Journal für
Hypertonie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Hypertonie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/hypertonie

S. Lüders, C. Züchner, G. Schoel, G. Schrandt, M. Herbold, J. Schrader

Führt der Einsatz der Langzeitblutdruckmessung zu einer reduzierten Anzahl von Antihypertensiva in einer Langzeitstudie? Prospektive, randomisierte 5-Jahres-Studie zum Vergleich von Praxis- und 24-Stunden-Blutdruckmessung bei Hypertonikern

Summary

If consistent use of ABPM vs office measurement (OM) leads to a reduction of antihypertensive drugs, was one of the questions in the PLUR-study (5 years prospective, randomized, multi-center study). Design: 651 of 1298 patients (pts) were monitored with ABPM (group (grp) 1) and 647 (grp 2) exclusively with OM over on average of 4.7 years. 22 % of pts investigated for grp 1 were not included because of white coat hypertension. All treatment decisions were only made according to results of ABPM in grp 1 and to OM in grp 2. The office blood pressure on inclusion, age, sex and concomitant illnesses were comparable in the two groups. For comparable treatment, the ACE inhibitor ramipril was employed as primary antihypertensive medication. For combination treatment, calcium antagonists, diuretics and beta-blockers could be administered. Results: 68.7 % (grp 1) and 68.3 % (grp 2) of the pts received a monotreatment. 23.8 % (1) vs 25.1 % (2) required a 2-component- and 7.5 % vs. 6.6 % a 3- or multi-component combination. There was a small trend towards a lower ramipril dose in grp 1. Estimated by a drug score, there were no differences in the number of drugs prescribed. Comparing ABPM and OM intraindividually in grp 1 at all appointments 58 % showed normotension in both methods. In 21 % the values were hypertensive. 17.7 % showed "white coat hypertension". In these patients a saving of drugs was possible. But in 13.2 % of the pts with normotensive OM (< 140/90 mmHg) there were hypertensive ABPM-values (average day time > 135/85 mmHg) so that intensification of treatment was necessary. 30.5 % of the pts had been incorrectly assessed by OM. This probably explains why no saving in drugs was achieved in patients requiring treatment. Nevertheless, it should be taken into account that white coat hypertensives were excluded in group 1 but not in group 2. An antihypertensive treatment was therefore avoided in 22 % of the patients by using ABPM.

Zusammenfassung

Es fehlen langfristige prospektive Studien, die den Wert der ambulanten Blutdruckmessung (ABDM) gegenüber der Praxismessung (PM) belegen. Insbesondere ist die Frage offen, ob die konsequente Anwendung der ABDM im Vergleich zur PM zu einer Reduktion von Antihypertensiva-Verordnungen führt. Die Beantwortung dieser Frage war eines der Ziele der „PLUR-Studie" („Praxis- versus Langzeitblutdruckmessung unter Therapie mit Ramipril", 5-Jahre, prospektiv, randomisiert, multizentrisch).

Design: Von 1298 Patienten wurden 651 mit ABDM (Gruppe (Grp) 1) und 647 (Grp 2) ausschließlich mit PM über im Mittel 4,7 Jahre kontrolliert. 22 % der für Grp 1 gescreenten Patienten wurden wegen reiner „Praxishypertonie" nicht eingeschlossen. Alle Therapieentscheidungen wurden in Grp 1 ausschließlich aufgrund der ABDM-Werte und in Grp 2 aufgrund der PM getroffen. Praxisblutdruck bei Aufnahme, Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Um eine vergleichbare Therapie in beiden Gruppen zu gewährleisten, wurde bei allen Patienten primär der ACE-Hemmer Ramipril eingesetzt. Zur Kombination konnten Kalziumantagonisten, Diuretika und Betablocker verabreicht werden.

Ergebnisse: 68,7 % (Grp 1) und 68,3 % (Grp 2) der Patienten erhielten bei Studienende eine Monotherapie. 23,8 % (1) vs. 25,1 % (2) benötigten eine 2-fach- und 7,5 % vs. 6,6 % eine 3- oder Mehrfachkombination. Es bestand ein Trend zu einer niedrigeren Ramiprildosis in Grp 1. Der Vergleich der Medikamentenverordnung mit Hilfe eines Medikamenten-Scores ergab keine Unterschiede. In Grp 1 wurde zusätzlich ein intraindividueller Vergleich der Blutdruckwerte PM/ABDM durchgeführt, da in dieser Gruppe beide Messungen zur Verfügung standen: 48 % in beiden Verfahren normoton, 21 % hyperton. 17,7 % zeigten eine „Praxishypertonie", so daß Antihypertensiva eingespart werden

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

konnten. Aber bei 13,2 % der Patienten mit normotoner PM bestanden hypertensive ABDM-Werte, so daß eine Intensivierung der Therapie notwendig war. Somit war die Zahl der Patienten, bei denen antihypertensive Medikamente reduziert werden konnte, nur geringgradig höher als die Anzahl, bei denen eine Therapieintensivierung erforderlich war. Dies erklärt wahrscheinlich, warum in dieser Studie insgesamt keine Medikamenteneinsparung erzielt wurde. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß bei 22 % der Patienten, die initial gescreent wurden, eine antihypertensive Therapie durch den Einsatz der ABDM vermieden wurde, da eine Praxishypertonie vorlag.

Einleitung

Die essentielle Hypertonie zählt zu den häufigsten Volkskrankheiten in den westlichen Industrieländern. In Deutschland schätzt man die Zahl der Hypertoniker auf etwa 16–18 Millionen [1], von denen lediglich 4–5 Millionen als ausreichend antihypertensiv eingestellt gelten. Die Bedeutung der Hypertonie für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen ist unbestritten. Einer exakten Blutdruckdiagnostik und Therapieüberwachung kommt daher eine außerordentliche Bedeutung zu, um gefährdete Patienten zu erkennen und durch eine sorgfältige Blutdruckeinstellung die Entstehung von Gefäß- und Endorganschäden zu verhindern. In den letzten Jahren wird die ambulante Langzeitblutdruckmessung (ABDM) zur Therapiekontrolle der Hypertonie vermehrt eingesetzt. Allerdings fehlen langfristige prospektive Studien, die den Wert der ABDM gegenüber der Praxismessung belegen. Insbesondere ist die Frage offen, ob die konsequente Anwendung der ABDM im Vergleich zur Praxismessung zu einer Reduktion von Antihypertensivaverordnungen führt.

In der Vergangenheit wurde die Diagnose „Hypertonie“ in der Regel anhand einiger weniger Einzelblutdruckmeßwerte in der ärztlichen Praxis gestellt. Auch die Therapieüberwachung wurde auf diese Weise duchgeführt. Die heute zur Verfügung stehenden ABDM-Geräte sind technisch so weit entwickelt, daß sie sowohl vom Gewicht als auch von der Lautstärke der Pumpgeräusche nur eine geringe Belastung darstellen [2]. Mit dieser Methode soll das individuelle Risiko des einzelnen Patienten besser eingeschätzt werden [3, 4]. Damit könnten gezielter jene Patienten behandelt werden, die von einer antihypertensiven Therapie profitieren. Insbesondere sollen Patienten, die nur in der ärztlichen Praxis erhöhte Blutdruckwerte aufweisen, sog. Praxishypertoniker, vor einer antihypertensiven Therapie bewahrt werden [5]. Auch zur Therapiekontrolle bietet die Langzeitblutdruckmessung Vorteile [6, 7]. Die mögliche Überlegenheit der Langzeitmessung unter der Therapie beruht auf der großen Anzahl der gemessenen Werte während der normalen Tätigkeit des Patienten. Dies führt zu einer verbesserten Beurteilung des Patienten unter alltäglichen Belastungen [8]. Wirkdauer und Wirkstärke eines Antihypertensivums sind über das Dosisintervall besser zu erfassen. Dadurch kann eine überflüssige Therapieintensivierung bei Patienten mit höheren Werten in der Praxis gegenüber dem Alltag vermieden werden. Auf der anderen Seite ist eine Therapieintensivierung bei Patienten möglich, die unter Alltagsbedingungen höhere Werte als in der Praxis haben. Eine Reihe von Untersuchungen konnte darauf hinweisen, daß die Korrelation zu Hochdruckfolgeschäden mit der Langzeitblutdruckmessung höher ist als mit der Gelegenheitsmessung in der Praxis [9–14]. Über den prognostischen Nutzen der Langzeitblutdruckmessung existieren nur wenig Daten.

Aus diesem Grund wurde die folgende prospektive, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich der Langzeitblutdruckmessung mit der Praxismessung über 5 Jahre durchgeführt. Die primäre Fragestellung war, ob die Langzeitblutdruckmessung hinsichtlich der Prognose und des Medikamentenbedarfs Vorteile gegenüber der Praxismessung hat.

Methodik und Design

Die Studie wurde offen, randomisiert und multizentrisch durchgeführt, von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt und nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt [15]. In 50 Zentren konnten ambulante Patienten ohne antihypertensive Therapie bzw. nach 4-wöchigem Auslassen einer vorbestehenden antihypertensiven Therapie in die Studie eingeschlossen werden, wenn der Praxisblutdruck bei 3 Messungen

an mindestens 2 verschiedenen Tagen über 140/90 mmHg im Sitzen lag. Die Patienten wurden randomisiert 2 Gruppen zugeordnet: Gruppe 1 Langzeitblutdruckmessung (ABDM), Gruppe 2 Praxisblutdruckmessung (PM). In Gruppe 1 wurde bei den Patienten eine Langzeitblutdruckmessung mit einem automatischen oszillometrischen, validierten Meßgerät (SpaceLabs 90207) durchgeführt [16]. Die Meßintervalle wurden entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Hochdruck-Liga tagsüber (06:00–22:00 Uhr) in 15-minütigen und in der Nacht (22:00–06:00 Uhr) in 30-minütigen Abständen programmiert [17]. Wurde auch in der Langzeitblutdruckmessung ein hypertones Blutdruckprofil dokumentiert (mittlerer Tagesblutdruck (06:00–22:00 Uhr) > 135 und/oder > 85 mmHg bzw. mittlerer Blutdruck über 24-Stunden-Blutdruck > 130 und/oder > 80 mmHg, entsprechend den Normwerten der Deutschen Hochdruckliga [17]), wurden diese Patienten für die Therapie-Langzeitbeobachtung in die Gruppe 1 aufgenommen. Patienten mit niedrigeren mittleren Blutdruckwerten wurden als „Praxishypertoniker" nicht in die Langzeit-Studie aufgenommen. In die Gruppe 2 wurden Patienten mit erhöhten Praxisblutdruckwerten (> 140/90 mmHg) direkt in die Studie eingeschlossen.

In der Gruppe 1 wurden im Verlauf der nächsten 5 Jahre alle Therapieänderungen nur auf der Basis der Langzeitblutdruckmessung durchgeführt, d.h. eine Therapieintensivierung sollte dann erfolgen, wenn der mittlere Tagesblutdruck > 135 und/oder > 85 mmHg bzw. der mittlere 24-h-Blutdruck > 130 und/oder > 80 mmHg betrug. In Gruppe 2 wurden die Entscheidungen der Erhöhung oder der Reduktion einer antihypertensiven Therapie ausschließlich nach Maßgabe der Praxisblutdruckwerte getroffen. Eine Therapieintensivierung sollte bei Praxisblutdruckwerten > 140 und/oder > 90 mmHg erfolgen. Bei diesen Patienten wurde keine ABDM durchgeführt.

Die Patienten wurden von 1991–1993 eingeschlossen und mindestens 4, max. 6 Jahre beobachtet. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,7 Jahre. Um eine vergleichbare Therapie in beiden Gruppen zu gewährleisten, wurde in beiden Gruppen der ACE-Hemmer Ramipril als antihypertensive Primärmedikation eingesetzt. Bei unerwünschten Wirkungen auf Ramipril, bzw. bei Notwendigkeit einer Kombinationstherapie konnten Kalziumantagonisten, Diuretika und Beta-Blocker alternativ oder zusätzlich verabreicht werden.

Definition von Ereignissen

Als kardiovaskuläre Ereignisse waren alle (tödlichen und nicht-tödlichen) Herzinfarkte, alle (tödlichen und nicht-tödlichen) Schlaganfälle und alle anderen kardiovaskulären Todesfälle definiert.

Medikamenten-Score

Zum Vergleich der antihypertensiven Therapie wurde die Medikation nach einem Score bewertet, der auf den jeweils empfohlenen Tagesdosen der einzelnen Wirkstoffe basierte (= 1 Punkt, halbe Dosis = 0,5 Punkte, doppelte Dosis = 2 Punkte).

Statistische Methoden

Für die Auswertung der demographischen Daten bezüglich der Homogenität der beiden Gruppen kam bei Geschlecht der Chi-Quadrat Test und bei Alter, Body-Mass-Index und initialem Blutdruck der Student´s t-Test zum Einsatz. Die Auswertung der Größe der Studienpopulation, der Begleiterkrankungen sowie der Studienabbrüche und deren Unterteilung basiert auf Häufigkeitsvergleichen (Chi-Quadrat Test, bzw. bei kleinen Fallzahlen Fishers-Exact Test). Für den Vergleich der mittleren Blutdruckwerte zu den einzelnen Meßzeitpunkten wurde der Student´s t-Test angewendet. Beim Vergleich der Mittelwerte der Laborvariablen zwischen den Gruppen kam ebenfalls der Student´s t-Test zur Anwendung. Beim Test auf Unterschied bei der Dosierung der Monotherapie mit Ramipril bei Studienabschluß zwischen den beiden Gruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney Test eingesetzt.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

Ingesamt wurden 1506 Patienten für die Untersuchung gescreent. Davon wurden endgültig 1298 Patienten in den beiden Gruppen randomisiert weiter beobachtet: Gruppe 1, ABDM (n = 651), Gruppe 2, PM (n = 647). Um die 651 Patienten in die Gruppe 1 einzuschließen, wurden bei 859 Patienten Langzeitblutdruckmessungen durchgeführt. Bei 189 (22 %) der untersuchten Patienten

fand sich eine Praxishypertonie mit erhöhten Werten in der Praxis (> 140/90 mmHg) und einem normotonen Blutdruckverhalten über 24-Stunden (Mittelwert < 130/80 mmHg). Diese Patienten wurden nicht eingeschlossen. Bei 19 Patienten war die Langzeitblutdruckmessung nicht korrekt durchgeführt worden bzw. vom Patienten die Teilnahme an der Studie dann noch verweigert worden. Von den 1298 eingeschlossenen Patienten waren 593 männlich, 705 weiblich, das mittlere Alter betrug 54,3 ± 9,4 Jahre. Gruppe 1 und 2 waren vergleichbar, es bestanden keine signifikanten Unterschiede für Alter, Geschlecht, BMI, Nikotin- und Alkoholkonsum, Begleittherapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern oder ASS, Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, Begleiterkrankungen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristik

Patienten	**Gesamt**	**Gruppe 1 (ABDM)**	**Gruppe 2 (PM)**	
Patienten gesamt (N)	1298	651	647	
Männlich (n)	593	289	304	
Weiblich (n)	705	362	343	
Anamnese (n)				
Diab. mellitus	158	72 (11,1 %)	86 (13,3 %)	(NS)
Hyperlipoproteinämie	527	263 (40,4 %)	264 (40,8 %)	(NS)
Nikotin	239	125 (19,2 %)	114 (17,6 %)	(NS)
Alkohol	296	152 (23,3 %)	144 (22,3 %)	(NS)
Pos. fam. Anamnese (kardiovask. Erkr.)(n)	358	169 (26,0 %)	189 (29,2 %)	(NS)
Vaskuläre Vorerkrankungen	91	39 (6,0 %)	52 (8 %)	(NS)
Laborwerte				
Kreatinin (mg/dl)		0,94 ± 0,29	0,93 ± 0,22	(NS)
Glucose (mg/dl)		101,4 ± 32,9	102,9 ± 32,9	(NS)
Cholesterin (mg/dl)		231,8 ± 44,4	231,1 ± 41,4	(NS)
LDL (mg/dl)		156,8 ± 47,3	160,0 ± 40,2	(NS)
HDL (mg/dl)		50,1 ± 23,4	50,6 ± 21,9	(NS)
Triglyceride (mg/dl)		175,0 ± 116,2	182,9 ± 108,2	(NS)

NS: Nicht signifikant

Studienabbrüche

Von den 1298 eingeschlossenen Patienten beendeten 851 Patienten protokollgemäß die Studie. Sie wurden im Mittel 4,7 Jahre nachbeobachtet (Abb. 1). Die größte Anzahl von Abbrüchen fand sich in den ersten 2 Jahren, wobei beide Gruppen in etwa parallel verliefen. Es zeigte sich eine etwas höhere Abbruchrate in Gruppe 1 (nicht signifikant).

Von 447 abgebrochenen Patienten entfielen 239 auf Gruppe 1 und 208 auf Gruppe 2. 308 dieser 447 Patienten brachen die Studie aus Protokollgründen ab: 174 in Gruppe 1, 134 in Gruppe 2. Die Ursachen waren Ablehnung der Studie, Protokollverstöße, Non-Compliance der Patienten hinsichtlich der antihypertensiven Medikation, Umzug des Patienten (n = 62), Zentrumsabbrüche (5 Zentren beendeten ihre Mitarbeit aus persönlichen Gründen, 2 Prüfärzte verstarben, n = 52

Abbildung 1: Anzahl der Patienten zu Untersuchungsterminen

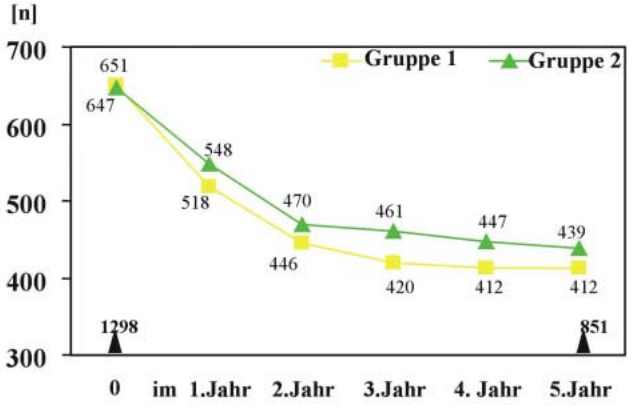
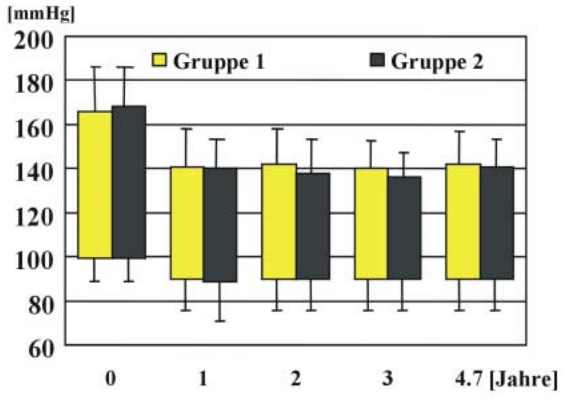


Abbildung 2: Auswertung der Praxisblutdruckwerte im Verlauf der Therapie



Patienten), 3 Prüfärzte traten in den Ruhestand (n = 81 Patienten)). Durch Telefonkontakt gelang es, von 113 Patienten die wesentlichen Informationen zu erhalten (keine Todesfälle und keine kardiovaskulären Ereignisse bis Studienende). Der Unterschied in der Häufigkeit der Abbrüche war signifikant (p = 0,0108). Die Ursache der häufigeren Ablehnung der Studie in der Gruppe 1 lag an der Akzeptanz der Langzeitblutdruckmessung, die durch häufige Wiederholungen nicht von allen Patienten toleriert wurde. Für 195 Patienten (15 %) konnten keine abschließenden Daten erhoben werden („lost for follow-up").

Wegen unerwünschter, arzneimittelbedingter Wirkungen brachen 45 Patienten in Gruppe 1, 39 Patienten in Gruppe 2 die Therapie ab. Dieses war im wesentlichen auf Husten und allergische Reaktionen zurückzuführen. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Der kombinierte Studienendpunkt (Gesamtmortalität/Morbidität und kardiovaskuläre Ereignisse) war bei 55 Patienten (n = 20, Gruppe 1 vs. n = 35, Gruppe 2) Grund für einen Studienabbruch. Diese Differenz war signifikant (p = 0,0366) zugunsten von Gruppe 1.

Es wurde auch eine geringere Zahl kardio- und zerebrovaskulärerer Ereignisse in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 beobachtet (14 vs. 24). Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen insgesamt war dieser Unterschied nur auf dem 10 %-Niveau signifikant. Die kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität war mit 6 Ereignissen in jeder Gruppe vergleichbar. Nicht-vaskuläre Endpunkte unterschieden sich in beiden Gruppen nicht, ebensowenig die Gesamtmortalität (11 vs. 14).

Blutdruckverlauf, Herzfrequenz und Laborwerte

Die Auswertung der Praxisblutdruckwerte (nach 5 min. Sitzen) im Verlauf der Therapie ist für beide Gruppen in der Abbildung 2 dargestellt. Es zeigten sich bei vergleichbaren Ausgangswerten (Grp1 165,9 ± 17,3/100 ± 10,1 mmHg, Grp. 2 167,6 ± 16,9/99,5 ± 10 mmHg) unter Therapie vergleichbare mittlere Praxisblutdruckwerte zu allen Untersuchungsterminen. In Gruppe 2 erreichten 59,7 % der Patienten die angestrebten Blutdruckwerte. Die Herzfrequenz war in beiden Gruppen vergleichbar (76,3 ± 9,8 vs. 75,7 ± 10,9 pro min).

Eine Langzeitblutdruckmessung war nur in der Gruppe 1 durchgeführt worden. Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck in der ABDM wurde von 143,7 ± 13,1/89,3 ± 9,2 mmHg bei Aufnahme auf 130,4 ± 11,9/79,6 ± 8,4 mmHg zum Studienende gesenkt. 53,4 % der Patienten erreichten die Zielblutdruckwerte nach ABDM-Kriterien.

Signifikante Unterschiede im Verlauf von Laborwerten (Cholesterin, Triglyceride, Nierenfunktionswerte) ergaben sich nicht.

Antihypertensive Medikation

68,7 % der Patienten in Gruppe 1 und 68,3 % in Gruppe 2 konnten mit einer Monotherapie behandelt werden. 23,8 % bzw. 25,1 % der Patienten benötigten eine 2-fach-Kombination 7,5 % bzw. 6,6 % der Patienten erhielten eine 3- und Mehrfachkombination bei Studienende (Abb. 3).

Abbildung 3: Patienten mit Ramipril-Monotherapie und Kombination anderer Antihypertensiva

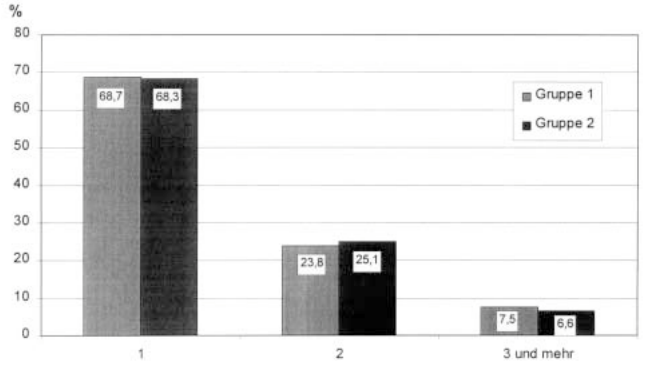
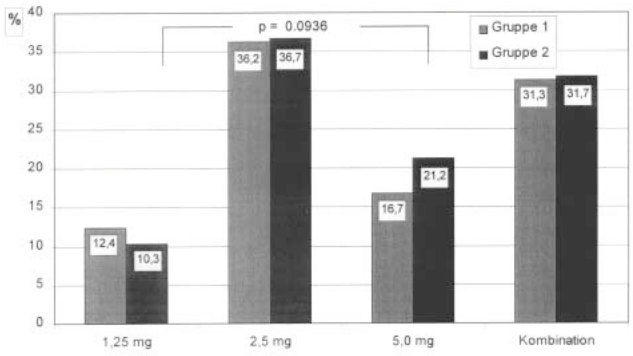


Abbildung 4: Ramipril-Dosierungen bei Studienende



Auch bei Auswertung der verschiedenen Dosierungsschritte des ACE-Hemmers Ramipril zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Es ergab sich lediglich in Gruppe 2 eine geringgradig höhere Anzahl von Verordnungen der 5 mg-Dosierung, während die Dosis von 1,25 mg/Tag etwas geringer eingesetzt wurde als in der Langzeitgruppe, was einen kleinen Trend zu niedrigerer ACE-Hemmerdosis in der ABDM-Gruppe darstellt. Diese Unterschiede waren nicht signifikant (Abb. 4).

Auch wenn die Medikamentenverordnung mit Hilfe eines Medikamenten-Scores (orientiert an der empfohlenen Festbetrags-Dosis der Substanzen) verglichen wurde, ergaben sich keine Unterschiede in Anzahl oder Dosis der verordneten Medikamente.

Es muß insgesamt festgestellt werden, daß keine nennenswerte direkte Einsparung von antihypertensiven Medikamenten in einer der beiden Gruppen festzustellen war.

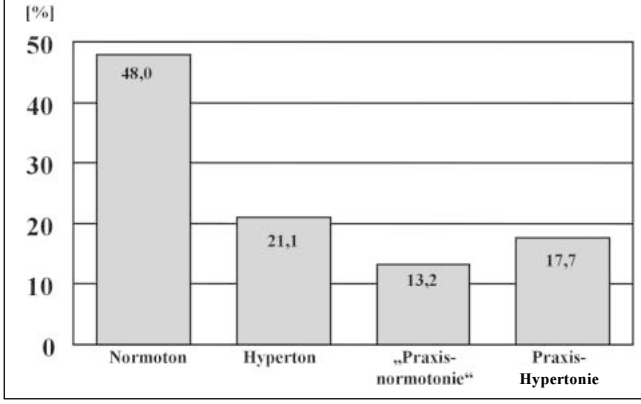
Um die Ursache der fehlenden Unterschiede bei der Medikation zu ermitteln, wurde in Gruppe 1 zusätzlich ein intraindividueller Vergleich der Blutdruckwerte Praxismessung/Langzeitmessung durchgeführt, da nur in dieser Gruppe beide Blutdruckmessungen zur Verfügung standen. In Abbildung 5 sind die Blutdruckmeßergebnisse sämtlicher Kontrolltermine zusammengefaßt.

48 % der gemessenen Blutdruckwerte zu allen Untersuchungszeitpunkten wiesen in beiden Meßverfahren übereinstimmend normotone Blutdruckwerte auf. Bei 21,1 % der gemessenen Blutdruckwerte waren die Werte mit beiden Meßverfahren (ABDM und Praxis) hyperton.

Bei 17,7 % der Messungen lagen die Blutdruckwerte in der Praxis > 140/90 mmHg (also hyperton), aber < 135/85 mmHg in der ABDM, somit lag bei diesen Patienten eine „Praxishypertonie" vor. Bei diesen Patienten war eine Einsparung von Medikamenten möglich. Andererseits bestanden aber bei 13,2 % der Patienten, die normale Werte in der Praxis aufwiesen (< 140/90 mmHg), hypertone Langzeitprofile (mittlerer Tagesblutdruck > 135/85 mmHg). Diese Patienten weisen also eine „Praxis-Normotonie" bzw. „reverse white coat hypertension" auf, so daß eine Therapieintensivierung trotz normotoner Gelegenheitsblutdruckmessung in der Praxis notwendig war. Somit war die Zahl der Patienten, bei denen antihypertensive Medikamente reduziert werden konnte, nur geringgradig höher als die Anzahl der Patienten, bei denen eine Therapieintensivierung erforderlich war. Dies erklärt vermutlich, warum in dieser Studie bei den behandelten Patienten insgesamt keine Medikamenteneinsparung erzielt wurde.

Es muß jedoch festgehalten werden, daß 22 % der für Gruppe 1 gescreenten Patienten wegen einer Praxishypertonie nicht in die Studie eingeschlossen wurden, so daß bei diesen Patienten eine antihypertensive Therapie vermieden werden konnte. Es kann festgestellt werden, daß in Gruppe 1 30,9 % der Patienten bei alleiniger Praxisblutdruckmessung (17,7 % „Praxishypertoniker", 13,2 % „Praxisnormotoniker") anders klassifiziert worden wären.

Abbildung 5: Vergleich ABDM und PM in Gruppe 1 (alle Untersuchungstermine)



Diskussion

Die vorliegende prospektive, randomisierte Studie ist nach unserer Kenntnis die erste Langzeitstudie, die den Nutzen der konsequenten Anwendung der Langzeitblutdruckmessung gegenüber der alleinigen Praxisblutdruckmessung unter 5-jähriger antihypertensiver Therapie untersucht hat.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich durch die konsequente Anwendung der Langzeitblutdruckmessung zur Therapiekontrolle gegenüber der Gruppe mit Praxisblutdruckmessung eine signifikant

verbesserte Prognose für die Patienten ergab, mit einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Gesamtmortalität [18]. Anhand der Praxisblutdruckmessung, die in beiden Gruppen durchgeführt wurde, ergab sich kein unterschiedliches Blutdruckverhalten unter der laufenden Therapie in beiden Gruppen, sodaß dies nicht die Erklärung für die prognostischen Unterschiede liefert.

Allerdings zeigte sich bei der Auswertung der Praxisblutdruckwerte in der Gruppe 1 im Vergleich zur ABDM, daß 30,9 % der Patienten in dieser Gruppe aufgrund der ABDM eine Änderung der Therapie erhielten, die aufgrund der Praxisblutdruckmessung nicht erfolgt wäre. Alle diese Patienten wären nach alleiniger Praxisblutdruckmessung anders klassifiziert worden. Unterstellt man, daß eine ähnliche Zahl an Patienten mit entsprechendem Praxisblutdruckverhalten in Gruppe 2 ebenfalls vorhanden ist, könnte eine bessere individuelle Blutdruckeinstellung die Ursache für den prognostischen Unterschied zugunsten der Gruppe 1 sein.

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in Gruppe 1 22 % der ursprünglich vorgesehenen Patienten wegen Praxishypertonie nicht eingeschlossen wurden, während in Gruppe 2 möglicherweise eine ähnlich große Zahl dieser Patienten mit nur geringem kardiovaskulären Risiko behandelt wurde [4, 19] und den Vorteil zugunsten der ABDM-Gruppe reduziert.

Der Grund für die Überlegenheit der Langzeitblutdruckmessung dürfte in der größeren Anzahl der Blutdruckmessungen und der repräsentativeren Erfassung der Blutdruckwerte unter täglicher Belastung und Arbeit liegen. Die Langzeitblutdruckmessung ermöglicht eine genauere Auswahl der Patienten zur Therapie und erkennt Patienten mit reiner Praxis-Hypertonie, bei denen keine Therapie erforderlich ist [5]. Eine weitere Erklärung ist, daß durch die konsequente Anwendung der Langzeitblutdruckmessung oft eine intensivere Zuwendung und Betreuung der Patienten durch den behandelnden Arzt erfolgt. Hierdurch könnten sowohl die Compliance des Patienten als auch die Erkennung von anderen Risikofaktoren und deren Behandlung verbessert worden sein. Dies konnte statistisch zwar nicht erfaßt werden, kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden. Der Erfolg der Reduktion an Mortalität und Morbidität dürfte somit ein kombinierter Erfolg einer verbesserten Auswahl der Patienten zur Therapie und einer intensiveren Betreuung der Patienten sein, was insgesamt zu einer verbesserten Blutdruckeinstellung und verbesserten Prognose führt. Dagegen konnte durch die konsequente Anwendung der ABDM bei behandelten Hypertonikern insgesamt kein signifikanter medikamenteneinsparender Effekt während der Therapie gefunden werden.

Vergleichbar viele Patienten erhielten eine Monotherapie oder eine 2- bzw. 3- und Mehrfachkombination von Antihypertensiva. Allerdings kann eine bessere Qualität der Blutdruckeinstellung bei der Langzeitblutdruckgruppe angenommen werden, da Patienten mit Praxishypertonie bzw. mit Praxisnormotonie, was in 30,9 % der Patienten in der Gruppe 1 der Fall war, anhand der Langzeitblutdruckmessung anders beurteilt wurden und individuell konsequenter behandelt werden konnten.

Bei einer normotonen Blutdruckeinstellung nach Praxismessung werden die Patienten mit „Praxisnormotonie“ nicht erfaßt. Dies sind vor allem Patienten, die psychomental während der normalen Arbeitszeit erheblich belastet sind und hierbei deutlich erhöhte Blutdruckwerte im Tagesmittel aufweisen können, die bei alleiniger Gelegenheitsblutdruckmessung in der Praxis nicht diagnostiziert werden (13,2 % der Patienten in Gruppe 1). Durch die Anwendung der Langzeitblutdruckmessung werden auch diese Patienten erfaßt und optimaler behandelt. Auf der anderen Seite wird eine Übertherapie der Patienten mit Praxishypertonie (unter antihypertensiver Therapie) vermieden, was immerhin auch bei 17,7 % der Patienten in der Gruppe 1 der Fall war. Insgesamt ist somit offensichtlich keine Einsparung von Medikamenten, aber eine verbesserte individuelle Therapie zu erreichen.

Allerdings ist hinsichtlich der fehlenden Medikamenteneinsparung zu berücksichtigen, daß vor Studieneinschluß immerhin bei 22 % der Patienten, die aufgrund der Praxisblutdruckwerte einer antihypertensiven Therapie (in Gruppe 1) hätten zugeführt werden sollen, eine Praxishypertonie vorlag. Wie oben dargestellt, wurden diese Patienten nicht in die Studie aufgenommen. Somit konnte bei



Dr. med. Stephan Lüders

Geboren 1962. Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen von 1983 bis 1989, 1989 bis 1990 Praktisches Jahr, Klinikum der Universität Göttingen. Von 1991 bis 1991 AiP an der Medizinischen Klinik der Universität Göttingen, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie (Prof. DDr. h.c. Scheler), 1992 Approbation. 1992 bis 1993 Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik der Universität Göttingen, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie. 1993 Promotion (Tierexperimentelle Untersuchungen zu Hämofiltration und Hämodialyse mit rekombinantem Hirudin). 1994 bis 1998 Assistenzarzt Medizinische Klinik, St. Josefs-Krankenhaus Cloppenburg (Prof. Dr. J. Schrader). 1998 Facharztanerkennung für Innere Medizin, Zusatzbezeichnung Sportmedizin. Seit 10/98 Oberarzt an der Medizinischen Klinik, St. Josefs-Krankenhaus Cloppenburg. 3/99 Berufung in die Sektion Hochdruckdiagnostik der Deutschen Hochdruckliga.

Wissenschaftliche Arbeiten mit den Schwerpunkten Hypertonie, Nephrologie, Schlaganfall, Stress. Mitarbeit bei verschiedenen Hypertonie-Studie, u. a. MOSES-Studie (Morbidity and Mortality after Stroke – Eprosartan vs. Nitrendipin for secondary Prevention; Steering Comittee), ACCESS (Acute Candesartan cilexetil evaluation in stroke survivors).

Korrespondenzadresse:
OA Dr. med. Stephan Lüders
Medizinische Klinik, St. Josefs-Hospital
D-49661 Cloppenburg, Ritterst. 17
e-mail: slclp@t-online.de

22 % der Patienten eine antihypertensive Therapie durch den Einsatz der Langzeitblutdruckmessung vermieden werden. Wird diese Zahl in die Auswertung mit eingerechnet, ergibt sich allerdings eine deutliche Medikamenteneinsparung. Einen ähnlichen einsparenden Effekt zeigten auch Staessen und Mitarbeiter in einer randomisierten Studie [6].

Allerdings ist auch bei der Gruppe der Patienten mit Praxishypertonie darauf hinzuweisen, daß ein Großteil dieser Patienten eine behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie entwickeln kann. Die Anzahl der Patienten mit Praxishypertonie in dieser Studie entspricht der Literatur. Auch die Anzahl der Patienten mit Praxisnormotonie konnte in anderen Untersuchungen in ähnlicher Größenordnung gefunden werden. Das Ergebnis einer Reduktion von Morbidität und Mortalität entspricht den Veröffentlichungen, die eine bessere Korrelation der Langzeitblutdruckmessung mit hochdruckbedingten Endorganschäden fanden. Damit ist zum erstenmal eine randomisierte und prospektive Studie durchgeführt worden, die zeigen konnte, daß die konsequente Anwendung der Langzeitblutdruckmessung im Vergleich zur Praxismessung zu einer verbesserten Prognose der Patienten führt, ohne allerdings ein wesentliches Maß an Medikamenten bei behandlungsbedürftigen Patienten einsparen zu können.

Literatur:

1. Magrini F, Reggiani P. Epidemiology of hypertension in Europe. Eur Heart J 1992; 13 (suppl. H): 27–34.

2. Schrader J, Lüders S. Blutdruck-Langzeitmessung. Medikon Verlag 1995.

3. Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory monotoring of blood pressure as a predictor of cardiovascular risk. Am Heart J 1987; 114: 925–8.

4. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Sntucci C, Reboldi G. Ambulatory Blood Pressure – An Independent Predictor of Prognosis in essential Hypertension. Hypertens 1994; 24: 793–801.

5. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? JAMA 1988; 259: 225–8.

6. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. For the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and treatment of Hypertension Investigators. Antihypertensive Treatment Based on Conventional or Ambulatory Blood Pressure Measurement. JAMA 1997; 278: 1065–72.

7. Schrader J, Schoel G. Benefits of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring during antihypertensive therapy. J Ambul Monitor 1990; 3: 203–14.

8. Schrader J, Schoel G, Buhr-Schinner H, Kandt M, Warneke G, Armstrong VW, Scheler F. Comparision of the antihypertensive efficiency of nitrendipine, metroprolol, mepindolol and enalapril using ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. Am J Cardiol 1990; 66: 967–72.

9. Devereux RB, Pickering TG, Harsfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly stress. Circulation 1983; 68: 470–6.

10. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 528–36.

11. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. JAMA 1983; 249: 2792–8.

12. Doutheil A, Schrader J, Holzgraefe M, Heydenbluth R, Schoel G, Felgenhauer K, Scheler F. Häufigkeit und Bedeutung einer nächtlichen Hypertonie bei Patienten nach cerebralen Insulten. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1992; 21: 492–4.

13. Benhamou PY, Halimi S, De-Gaudemaris R, Boizel R, Pitiot M, Siche JP, Bachelot I, Mallion JM. Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type I diabetic patient with microalbumin-uria. Diabetes Care 1992; 15: 1614–9.

14. Clement DL, De Buyzere M, Duprez D. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 1994; 12: 857–64.

15. The 41st World Medical Assembly. Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Bull Pan Am Health Organ 1990; 24: 606–9.

16. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the Space Labs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. J Hypertens 1991; 9: 573–4.

17. Blood Pressure Measurement Section of the Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e. V. (German Hypertension League). Statement on ambulatory blood pressure monitoring by the German Hypertension League. J Human Hypertension 1995; 9: 777–9.

18. Schrader J, Lüders S, Züchner C, Herbold M, Schrandt G. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): A randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. J Hum Hypertension 2000; 14: 435–40.

19. Cavallini MC, Romans MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? Hypertens 1995; 26: 413–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**