

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

AUER J, BERENT R, EBER B

Aktuelle Aspekte zur Pharmakotherapie des Bluthochdrucks

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2001;
5 (3), 7-16*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

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.

AKTUELLE ASPEKTE ZUR PHARMAKOTHERAPIE DES BLUTHOCHDRUCKS

Summary

Hypertension should be treated in young people as well as in the elderly because of unfavourable outcome with untreated hypertension at any age. Analysis from Framingham-data with respect on age-dependent systolic blood pressure, revealed no linear correlation between blood pressure and overall risk. Most patients in clinical trials with antihypertensive drug therapy have shown comparable results with most antihypertensive drugs. Recent guidelines recommend ACE-inhibitors or beta-blockers in young people and a switch on calcium-channel-blockers or

diuretics if first line drug therapy fails to be effective. Older patients should be treated with calcium-channel-blockers or diuretics first.

According to the HOT-trial, diabetics gain more benefit from tight blood pressure control than non-diabetics. Tight blood pressure control outweighs the benefit of a possibly drug-specific favourable effect on outcome. Conflicting data on calcium-channel-blockers published recently show the limits of "evidence-based medicine" (EBM). Therefore, EBM should be translated into clinical practice only with caution.

Im Vergleich zu den nicht-diabetischen Hypertonikern profitierten die Diabetiker etwa in der HOT-Studie noch eindeutiger von einer strengen Blutdruckeinstellung, das heißt die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität durch starke Blutdrucksenkung fiel bei den Diabetikern wesentlich deutlicher aus als in einem nicht-diabetischen Vergleichskollektiv. Ohne etwaige klassenspezifische Unterschiede zwischen den einzelnen Antihypertensiva-Gruppen zu negieren, sollte die konsequente Senkung überhöhter Blutdruckwerte bei Diabetikern unter Berücksichtigung der neu definierten „strengen“ Zielkriterien wichtiger sein als eventuell mögliche Vor- oder Nachteile einzelner Arzneimittelgruppen.

ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren setzte sich zunehmend die Erkenntnis durch, daß Alter *per se* kein Grund ist, höhere Blutdruckwerte zu tolerieren als bei jüngeren Menschen. Nach einer mathematischen Aufbereitung der Framingham-Daten, bei der erstmals auch die altersspezifische Verteilung der systolischen Blutdruckwerte berücksichtigt wurde, steigt das Risiko nicht linear mit dem Blutdruck. Das Ergebnis widerspricht dem bisher postulierten Modell eines linearen proportionalen Zusammenhangs zwischen Mortalität und ansteigendem systolischem Blutdruck.

Die meisten Studien bei unselektierten Patienten mit essentieller Hypertonie haben ein vergleichbares durchschnittliches

Ansprechen auf verschiedene Antihypertonika ergeben. Bei einem so heterogenen Syndrom wie der essentiellen Hypertonie wäre es allerdings überraschend, wenn einzelne Patienten nicht unterschiedlich auf verschiedene Gruppen blutdrucksenkender Mittel reagieren würden. In einer rezenten Untersuchung wurde empfohlen, bei Patienten unter 50 Jahren einen Therapieversuch mit einem ACE-Hemmer oder Beta-Rezeptorenblocker durchzuführen und bei unzureichendem Ansprechen eine Umstellung auf einen Kalziumantagonisten oder auf Diuretika anzustreben. Bei über 60jährigen Patienten sollte die Auswahl in umgekehrter Reihenfolge getroffen werden. Wenn der Zielblutdruck auf diese Weise nicht erreicht wird, sollte eine weitere Rotation erfolgen, bevor eine Kombinationstherapie aus der jeweils besten Substanz der beiden Paare eingeleitet wird.

Basierend auf rezent publizierten, sich anscheinend widersprechenden Metaanalysen zu den Kalziumantagonisten sollte vor übertriebenen Erwartungen an die „Evidence-Based Medicine“ (EBM) gewarnt werden, eine gesunde Skepsis gegen die EBM sollte jedenfalls bewahrt werden.

ÜBERLEGUNGEN ZU GRENZWERTEN DES BLUTDRUCKS

Vor noch etwa zwei Jahrzehnten wurde die Diagnose Hypertonie so gestellt, daß für den systolischen Wert, über den Daumen gepeilt, die simple Formel „Lebensalter plus 100“ als obere Normgrenze galt. So rutschte die Schwelle zur Therapiebedürftigkeit mit dem Alter automatisch nach oben. Erst in den letzten Jahren setzte sich zunehmend die

Erkenntnis durch, daß Alter *per se* kein Grund ist, höhere Blutdruckwerte zu tolerieren als bei jüngeren Menschen. Doch jetzt zeigen neue Befunde, daß die früher angenommenen Blutdruckwerte möglicherweise gar nicht so falsch waren.

In den letzten 20 Jahren nahm man es mit den Blutdruckwerten zunehmend genauer. Auch die Schwellenwerte für die Therapie wurden verschärft: Inzwischen gilt ein Blutdruck über 140/90 mmHg bei Erwachsenen als behandlungsbedürftig und zwar unabhängig vom Alter. Neuerdings schlägt die Internationale Hypertonie-Gesellschaft sogar vor, die Grenzwerte noch weiter zu senken, nämlich auf 130/85 mmHg. Dies ist insofern bemerkenswert, als damit auf einen Schlag mindestens die Hälfte der Bevölkerung, nämlich alle mit systolischen Werten zwischen 120 und 140 mmHg, in die Nähe von Krankheit und Therapiebedürftigkeit rückt.

Schon die Schwelle von 140/90 mmHg als Definition für Behandlungsbedürftigkeit bei jedem Erwachsenen ist kritisch zu hinterfragen, warnen Sydney Port und Mitarbeiter aus Los Angeles in einer aktuellen Publikation [1]. Vielmehr müßten Faktoren wie Alter und Geschlecht ebenfalls berücksichtigt werden. Vor allem die Altersabhängigkeit des Blutdrucks sei viel zu lange ignoriert worden.

Nach einer mathematischen Aufbereitung der Framingham-Daten, bei der erstmals auch die altersspezifische Verteilung der systolischen Blutdruckwerte berücksichtigt wurde, steigt das Risiko nicht linear mit dem

Blutdruck. Das Ergebnis widerspricht dem bisher postulierten Modell eines linearen proportionalen Zusammenhangs zwischen Mortalität und ansteigendem systolischem Blutdruck.

Das Sterberisiko für eine Person bestimmten Alters und Geschlechts wird bis zur 70. Perzentile der systolischen Blutdruckwerte der jeweiligen Gruppe nicht signifikant beeinflusst; erst bei Blutdruckwerten oberhalb der 80. Perzentile kommt es zu einem deutlichen Risikoanstieg. Und da der systolische Blutdruck mit dem Alter stetig ansteigt, verschieben sich auch die Schwellenwerte nach oben, und zwar bei Frauen früher als bei Männern.

Dieses Modell zeigt, daß es ein alters- und geschlechtsabhängiges Hintergrundrisiko gibt, das unabhängig vom systolischen Blutdruck ist. Blutdruckanstiege erhöhen dieses Risiko erst bei Blutdruckwerten oberhalb einer geschlechtsspezifischen Schwelle, die sich mit dem Alter nach oben verschiebt. Daraus ergibt sich, daß ein älterer Mensch einen höheren Blutdruck haben kann als ein jüngerer, und eine Frau einen höheren Druck als ein gleichaltriger Mann, ohne daß dies mit einer Risikoerhöhung verbunden wäre. Diese Unterscheidung ist mit der gegenwärtigen, kategorischen Grenze von 140 mmHg für den systolischen Wert nicht möglich, so daß das Risiko von Personen im Blutdruckbereich zwischen 130 und 170 mmHg systolisch wahrscheinlich erheblich überschätzt wird. Möglicherweise verzichtbare therapeutische Interventionen, vor allem bei älteren Menschen, könnten die Folge sein.

Bis zu 20 bis 30 % der 65- bis 74-jährigen Männer und 40 bis 50 % der gleichaltrigen Frauen, die mit ihren systolischen Blutdruckwerten gerade in den Bereich zwischen 140 mmHg und der 70. bzw. 80. Perzentile fallen, gelten damit gemäß der aktuellen Hochdruckdefinition als hyperten, ohne daß zumindest nach der zitierten Aufarbeitung der Framingham-Daten eine echte Risikoerhöhung vorliegt.

Der Grenzpunkt, von dem ab die Gefahr durch den Blutdruck das Hintergrundrisiko tatsächlich übersteigt, liegt der erwähnten Analyse zufolge irgendwo zwischen der 70. und 80. Perzentile der jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppe. Als Schwellenwert für Behandlungsbedürftigkeit erscheint daher die 80. Perzentile viel geeigneter als der bisherige Fixpunkt von 140/90 mmHg. Als Faustregel zur Berechnung dieser Grenze gilt: $120 + \frac{2}{3}$ des Alters bei Männern bzw. $114 + \frac{5}{6}$ des Alters bei Frauen in mmHg.

Dem Argument eines Überlebensvorteils für die Blutdrucksenkung ab systolischen Werten über 140 mmHg in klinischen Studien kann entgegengehalten werden, daß es bei der Analyse der vorhandenen Literatur keineswegs klar ist, ob wirklich die Blutdrucksenkung für die beobachteten positiven Effekte verantwortlich war. Dagegen spricht die höchst unterschiedliche Effizienz der verschiedenen antihypertensiven Substanzen im Hinblick auf die Reduktion klinischer Ereignisse bei gleicher Blutdrucksenkung. Es könnten auch ganz andere Wirkungen der Antihypertensiva, etwa die Verhinderung von Arrhythmien durch Betablocker oder der spezifische

Koronarschutz durch ACE-Hemmer, die Sterblichkeit verringert haben.

ASPEKTE ZUR OPTIMierten BLUTDRUCKTHERAPIE

Die meisten Studien bei unselektierten Patienten mit essentieller Hypertonie haben ein vergleichbares durchschnittliches Ansprechen auf verschiedene Antihypertonika ergeben. Bei einem so heterogenen Syndrom wie der essentiellen Hypertonie wäre es allerdings überraschend, wenn einzelne Patienten nicht unterschiedlich auf verschiedene Gruppen blutdrucksenkender Mittel reagieren würden. Um solche Unterschiede herauszufinden, wurde in Rahmen einer klinischen Evaluierung eine systematische Rotation zwischen den vier Hauptgruppen der Antihypertonika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumantagonisten und Diuretika durchgeführt [2].

Die Studie erfolgte bei 56 jungen Patienten (Alter 22–51 Jahre) mit einem durchschnittlichen Blutdruck von $161/98 \pm 12/8$ mmHg, bei denen eine Auswaschphase zwischen den Substanzen vertretbar war. Sie erhielten nacheinander jeweils einen Monat lang den ACE-Hemmer Lisinopril (Initialdosis 10 mg für 2 Wochen, dann 20 mg), den Beta-Rezeptorenblocker Bisoprolol (5 mg), die Diuretikakombination Hydrochlorothiazid + Triamteren (25 + 50 mg) und den Kalziumantagonisten Nifedipin (30 mg). Jeweils 14 Patienten sollten mit der einen Substanz beginnen und nach

einer einmonatigen Auswaschphase das nächste Präparat in der angegebenen Reihenfolge erhalten. 36 Patienten vollendeten alle vier Zyklen.

Es zeigte sich eine signifikante interindividuelle Variabilität des Ansprechens auf die vier Substanzklassen. Insgesamt erreichten 41 Patienten den Zielblutdruck von $\leq 140/90$ mmHg, aber 20 von ihnen verfehlten dieses Ziel mit dem ersten Antihypertonikum. Die Rotation erhöhte den Anteil der Patienten mit einer erfolgreichen Monotherapie von 22/56 (39 %) auf 41/56 (73 %). Bei der Hälfte der Patienten betrug der Blutdruck unter dem besten Antihypertonikum $\leq 135/85$ mmHg. Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen einem Ansprechen auf den ACE-Hemmer und den Beta-Rezeptorenblocker – beides Blocker des Renin-Angiotensin-Systems – bzw. zwischen dem Kalziumantagonisten und den Diuretika – jeweils Stimulatoren des Renin-Angiotensin-Systems, nicht jedoch zwischen den vier anderen möglichen Paarungen. Das Ansprechen auf das Paar ACE-Hemmer/Beta-Rezeptorenblocker war im Durchschnitt um 50 % höher als auf das Paar Kalziumantagonist/Diuretikakombination.

Mit der dargestellten Rotationsstrategie könnten bis zu doppelt so viele Patienten durch eine Monotherapie kontrolliert werden als durch das erste ausgewählte Antihypertonikum.

Die Autoren empfehlen daher bei Patienten unter 50 Jahren einen Therapieversuch mit einem ACE-Hemmer oder Beta-Rezeptorenblocker und bei unzureichendem

Ansprechen eine Umstellung auf einen Kalziumantagonisten oder auf Diuretika. Bei über 60jährigen Patienten sollte die Auswahl in umgekehrter Reihenfolge getroffen werden. Wenn der Zielblutdruck auf diese Weise nicht erreicht wird, sollte eine weitere Rotation erfolgen, bevor eine Kombinationstherapie aus der jeweils besten Substanz der beiden Paare eingeleitet wird. Die Kombination sollte dabei immer „ACE-Hemmer oder Beta-Rezeptorenblocker plus Kalziumantagonist oder Diuretika“ lauten, da sich dabei die verschiedenen Wirkprinzipien (Renin-Angiotensin-Blockade und -Stimulation) ergänzen.

PRÄVENTIONSPOTENTIAL UNTERSCHIEDLICHER ANTI-HYPERTENSIVA-KLASSEN

Therapieziele einer antihypertensiven Therapie umfassen unter anderen Kardioprotektion (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz), Nephroprotektion und Schutz vor zerebrovaskulären Ereignissen. Vorteilhafte Therapieeffekte sind nicht auf Beta-Adrenorezeptorenblocker und Diuretika beschränkt, sondern können auf andere Substanzklassen ausgeweitet werden [3]. Mehrere großangelegte klinische Studien der letzten Jahre haben unterschiedliche neuere Antihypertensiva wie ACE-Hemmer, AT-1-Antagonisten, Alpha-Blocker und Kalziumkanalblocker mit Diuretika und Beta-Rezeptorenblockern verglichen. Es fanden sich zum Teil nur marginale und statistisch nicht signifikante Unterschiede oder

nicht konklusive Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungen.

Rezente Daten aus Studien, die Kalzium-Kanalblocker mit Diuretika beziehungsweise Beta-Blocker verglichen haben (NORDIL = Nordic Diltiazem und INSIGHT = Intervention as a Goal in Hypertension Treatment/International Nifedipine GITS) konnten keine klinisch relevanten Unterschiede dieser Substanzklassen zeigen.

In NORDIL [4] konnte an beinahe 11.000 Patienten demonstriert werden, daß Diltiazem bezüglich der Prävention von zerebralen Insulten, Myokardinfarkten oder fatalen kardiovaskulären Ereignissen den Diuretika und/oder Beta-Blockern gleichzustellen ist. In der INSIGHT-Studie [5] wurde an über 6.300 Patienten, die entweder mit Nifedipin oder einer Diuretikakombination behandelt wurden, ein ähnliches Ergebnis gezeigt.

In ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [6–12] war unter Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern im Vergleich zu einer auf Diuretika basierten Behandlung des Bluthochdrucks das Risiko sowohl für zerebrale Insulte als auch für das Auftreten einer Herzinsuffizienz signifikant erhöht. Dies könnte für die Substanzwahl in Zukunft doch eine gewisse Bedeutung haben.

Für den statistisch eindeutigen Nachweis von nur marginalen klinischen Unterschieden zwischen den einzelnen Antihypertensiva wären Megastudien erforderlich, da etwa zur Detektion einer relativen Risikoreduktion von 15 % eine Studie mit mehr als 1.000

Ereignissen notwendig wäre. Solche Megastudien oder auch Metaanalysen mit all ihren Vor- und Nachteilen werden vermutlich in Zukunft eine Hilfestellung bei der Therapieauswahl leisten können.

EMPFEHLUNGEN ZUR BEHANDLUNG DES BLUTHOCHDRUCKS BEI DIABETIKERN

Der Blutdruck sollte zuverlässig unter 135/85 mmHg gesenkt werden, wenn möglich (d. h. wenn es toleriert wird) noch niedriger (unter 130/80 mmHg). Das strengere Ziel einer Senkung unter 130/80 mmHg gilt insbesondere beim Vorliegen einer Mikroalbuminurie bzw. bei manifester Nephropathie, da diese Patienten ein Kollektiv mit besonders hohem Risiko darstellen. Für diabetische Patienten gibt es keinen „Erfordernishochdruck“, d. h. eine Senkung des diastolischen Blutdruckes unter 80 mmHg ist in der Regel gefahrlos möglich [13].

Die Bedeutung einer effizienten Blutdruckeinstellung für den diabetischen Patienten wurde durch die aktuellen Daten der HOT- und der UKPDS 38-Studie [14] eindrücklich belegt. Im Vergleich zu den nicht-diabetischen Hypertonikern profitierten die Diabetiker in der HOT-Studie noch eindeutiger von einer strengen Blutdruckeinstellung, das heißt, die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität durch starke Blutdrucksenkung fiel bei den Diabetikern wesentlich deutlicher aus.

Auch die UK Prospective Diabetes Study Group verglich den Einfluß einer strengen Blutdruckeinstellung („tight control“: angestrebter Zielblutdruck unter 150/85 mmHg) im Vergleich zu einer moderateren Blutdruckführung („less tight control“: angestrebter Zielblutdruck unter 180/105 mmHg) auf das Risiko von makro- und mikrovaskulären Komplikationen in einem Kollektiv von 1148 hypertensiven Typ 2-Diabetikern. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,4 Jahren wurden bei adipösen Diabetikern ohne schwere KHK durch eine „strenge“ Blutdruckeinstellung Werte von 144/82 mmHg erreicht, verglichen mit 154/87 mmHg in der „weniger strengen“ Vergleichsgruppe. Durch die strenge Blutdruckeinstellung wurden diabetesbedingte Endpunkte um 24 %, diabetesbedingte Todesfälle um 32 % und Schlaganfälle um 44 % reduziert.

Die positive Wirkung einer effektiven Blutdrucksenkung auf den Verlauf der diabetischen Nephropathie wurde bereits in älteren Studien gut belegt (Tab. 1) [19].

Auch für ältere diabetische Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie ist eine Blutdrucksenkung risikovermindernd. In einer aktuellen Nachanalyse der Daten der Syst-Eur-Studie [20] wurden die Ergebnisse von 492 diabetischen Patienten beschrieben. Ihr mittlerer Blutdruck sank unter medikamentöser Therapie von 175/85 mmHg auf im Mittel 153/78 mmHg, während er unter Placebo nur auf 162/82 mmHg abfiel. Hierunter wurde eine Reduktion der kardiovaskulären Letalität um 68 % durch die aktive Therapie erreicht. Diese

Tabelle 1: Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften über anzustrebende Ziel-Blutdruckwerte bei Diabetikern

Ziel-Blutdruck	Empfehlende Gesellschaft
ohne Nephropathie: < 130/85 mmHg	ADA Consensus Statement [15], WHO-ISH Guidelines [16], JNC VI [17]
mit Nephropathie: < 125/75 mmHg	JNC VI [17], National Kidney Foundation [18]

Ergebnisse waren denen der SHEP-Studie vergleichbar, in der durch aktive Therapie eine Reduktion der kardiovaskulären Letalität um 34 % erzielt wurde [21].

Für Patienten mit Nephropathie scheint die Absenkung des systolischen Blutdruckes von besonderer Wichtigkeit zu sein, da es Hinweise darauf gibt, daß systolische Blutdruckerhöhungen mit schädlicheren Auswirkungen auf den glomerulären Apparat einhergehen als diastolische Druckerhöhungen [22].

PRAKTISCHES VORGEHEN

Unabhängig von differentialtherapeutischen Überlegungen kann nicht genug betont werden, daß – medikamentenunabhängig – primär die effektive Senkung des erhöhten Blutdruckes von entscheidender Bedeutung ist [23]. Die Senkung des Blutdruckes ist die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Senkung von Letalität und Morbidität des hypertensiven Diabetikers. Dabei werden sich die Zielblutdruckwerte von unter 135/85 mmHg – und – falls es toleriert wird – unter 130/80 mmHg – in der Regel nur durch eine Kombinationstherapie

erreichen lassen. Unter dieser Voraussetzung erscheinen mögliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzklassen hinsichtlich einer von der antihypertensiven Wirkung unabhängigen „organo- bzw. nephroprotektiven“ Wirkung zweitrangig vor der effektiven Blutdrucksenkung. Dennoch können mögliche Einflüsse der Antihypertensiva auf die Stoffwechsellage, die Insulintherapie, diabetische Komplikationen und andere Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Hierbei muß abgewogen werden, inwieweit Sicherheit und Erfahrung mit Wirkstoffen, für die kontrollierte Langzeituntersuchungen vorliegen, Vorrang haben vor Eigenschaften wie Stoffwechselneutralität, günstige metabolische Wirkprofile und Nephroprotektion, auch wenn diese noch nicht im gleichen Ausmaß durch Langzeituntersuchungen abgesichert sind.

DIFFERENTIALTHERAPIE

Bei der Wahl der Medikamente kann nicht schematisch, sondern nur individuell vorgegangen werden. Neben dem Alter der Patienten sollten in besonderem Ausmaß vorliegende Begleiterkrankungen Berücksichtigung finden:

Typ 1-Diabetes: Aufgrund des mittlerweile gesicherten spezifischen nephroprotektiven Effektes [24] sollte die antihypertensive Therapie bei diesen zumeist jungen Patienten mit einem ACE-Hemmer begonnen werden. Bei notwendig werdender Kombinationstherapie kann zunächst mit Diuretika in niedriger Dosierung kombiniert werden, da sie in besonderer Weise die antihypertensive Wirksamkeit des ACE-Hemmers steigern. Als weitere Kombinationspartner bieten sich dann niedrig dosierte relativ Beta1-selektive Beta-Blocker und Kalzium-Antagonisten an.

Typ 2-Diabetes: Bei jüngeren (nicht stark übergewichtigen) Patienten mit Typ 2-Diabetes sowie bei Patienten mit Mikroalbuminurie gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Typ 1-Diabetes. Bei älteren Typ 2-Diabetikern erlaubt die Datenlage keine eindeutige Empfehlung zugunsten einer bestimmten Substanzklasse. In der Praxis wird sich die Auswahl aus den zur Verfügung stehenden Substanzgruppen Diuretika, Beta1-Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Kalzium-Antagonisten und postsynaptische Alpha1-Blocker entscheidend nach den in der Regel vorhandenen Begleiterkrankheiten richten.

Koronare Herzkrankheit: Beta1-selektive Beta-Blocker und Kalzium-Antagonisten bevorzugen. Bei den Kalzium-Antagonisten sind kurzwirksame Dihydropyridine zu vermeiden.

Herzinsuffizienz: ACE-Hemmer und Diuretika bevorzugen. Wie ACE-Hemmer verbessern auch Beta-Blocker (bewiesen für Biso-

prolol, Carvedilol und Metoprolol) [25–27] die Prognose des herzinsuffizienten Patienten. Ihr Einsatz erfordert jedoch eine langsame Dosistitration, die sorgfältigst und engmaschig überwacht werden muß. Der Einsatz von AT1-Rezeptor-Antagonisten alternativ zu ACE-Hemmern bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit ist vertretbar.

Gicht: Zurückhaltung mit Diuretika.

Obstruktive Ventilationsstörung: Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten und postsynaptische Alpha-1-Blocker bevorzugen; alle Beta-Blocker sind kontraindiziert.

Niereninsuffizienz: Bei Serumkreatinin über etwa 2,0 mg/dl Gabe von Schleifendiuretika; kaliumsparende Diuretika können insbesondere in Kombination mit ACE-Hemmern zu Hyperkaliämie führen und sind in dieser Situation kontraindiziert. Verzögerte Elimination mancher Antihypertensiva (z. B. Atenolol, Nadolol, Sotalol, nahezu alle ACE-Hemmer) beachten.

Gravidität: Relativ Beta1-selektive Rezeptorenblocker oder Alpha-Methyldopa einsetzen, deren Unschädlichkeit für die fetale Entwicklung nachgewiesen ist; ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten sowie Kalzium-Antagonisten sind kontraindiziert.

Hyperlipidämie: Es liegen bisher keine Langzeitstudien vor, die eine gesonderte therapeutische Empfehlung für Diabetiker rechtfertigen; man kann jedoch berücksichtigen, daß sich die Lipide unter Diuretika dosisabhängig

erhöhen, unter Beta1-selektiven Rezeptorenblocker leichte Anstiege, unter Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten keine gerichteten Veränderungen beobachtet werden, und daß unter postsynaptischen Alpha1-Blockern sogar ein leichtes Absinken gesehen wird. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist jedoch noch unklar [28].

Arterielle Verschußkrankheit: Es liegen ebenfalls keine Langzeitstudien vor, die eine gesonderte therapeutische Empfehlung rechtfertigen; bei Einsatz von (auch) Beta-1-selektiven Beta-Blockern muß der individuelle klinische Verlauf genauer beobachtet werden; nicht selektive Beta-Blocker sind nicht zu empfehlen.

Linksventrikuläre Hypertrophie: Mittel der ersten Wahl sind ACE-Hemmer, gefolgt von Kalzium-Antagonisten und Diuretika [29].

Ohne etwaige klassenspezifische Unterschiede zwischen den einzelnen Antihypertensiva-Gruppen zu negieren, sollte die konsequente Senkung überhöhter Blutdruckwerte unter Berücksichtigung der neu definierten „strengen“ Zielkriterien wichtiger sein als eventuell mögliche Vor- oder Nachteile einzelner Arzneimittelgruppen. Ebenso wurde von der ganz überwiegenden Mehrzahl der Teilnehmer die Meinung vertreten, daß beim Typ 1-Diabetiker mit Nephropathie aufgrund der nachgewiesenen, über die blutdrucksenkende Wirkung hinausgehenden, spezifisch nephroprotektiven Wirkung ACE-Hemmer zu bevorzugen sind [30]. Ob ACE-Hemmer auch

beim Typ 2-Diabetiker präferentiell zum Einsatz kommen sollten, wurde kontrovers diskutiert. In einer prospektiven Studie zeigte sich, daß auch bei Typ 2-Diabetikern eine langsamere Progression der Mikroalbuminurie unter ACE-Hemmern zu verzeichnen ist [31]. Auch wenn einzelne Argumente für den bevorzugten Einsatz von ACE-Hemmern auch beim Typ 2-Diabetiker sprechen, ist die Datenlage keineswegs ausreichend, um eine dementsprechende generelle Empfehlung ableiten zu können.

ASPEKTE ZUR „EVIDENCE-BASED MEDICINE“ IM RAHMEN DER ANTIHYPERTENSIVEN THERAPIE

Kalziumantagonisten als Antihypertensiva schneiden in Untersuchungen einzelner Analytiker seit Jahren nicht gut ab [32]. Nun wurden in Lancet in derselben Ausgabe zwei sich anscheinend widersprechende Metaanalysen zu den Kalziumantagonisten veröffentlicht [33, 34]. Im Rahmen der Evidence-Based Medicine (EBM) ergeben sich in diesem Zusammenhang etliche Diskussionspunkte. Immerhin gilt die Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien als sehr hoher Evidenzgrad.

Die Gutachter des Lancet haben beide Analysen begutachtet und offensichtlich zur Publikation empfohlen. Es gibt einige methodische Unterschiede in den beiden Analysen, insbesondere die Auswahl der Studien betreffend. Dies erklärt, wie es zu der

unterschiedlichen Bewertung kommen kann: Die Furberg-Gruppe hat mit FACET, MIDAS und CASTEL [35–37] drei Studien mit in die Analyse einbezogen, in denen der Ausgang für Kalziumantagonisten negativ war. Die FACET-Studie hatte nur 380 Teilnehmer und wird auch aus anderen Gründen als „schlecht“ bewertet. MIDAS und CASTEL wurde von der Collaboration-Gruppe nicht berücksichtigt, weil die Ergebnisse bereits 1994 bekannt waren, zu einem Zeitpunkt, der vor der Planung der prospektiven Metaanalyse lag. Bei welcher der beiden Metaanalysen liegt nun ein Selektionsbias vor?

Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko schneiden Kalziumantagonisten schlechter ab als andere Antihypertensiva, insbesondere ACE-Hemmer. Zur Vermeidung eines Schlaganfalls haben sie Vorteile gegenüber Betablockern und Diuretika, nicht gegenüber ACE-Hemmern: In der Furberg-Analyse hatten die Patienten unter Kalziumantagonisten ein signifikant höheres Risiko für Herzinfarkt (+ 26 %), Herzinsuffizienz (+ 25 %) und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (+ 10 %) im Vergleich mit Diuretika, Betablockern und ACE-Hemmern. In der Analyse der Collaboration-Gruppe schneiden die Kalziumantagonisten bei koronarer Herzkrankheit (KHK) (+ 12 %) und bei Herzinsuffizienz (+ 19 %) im Vergleich mit anderen Substanzen ebenfalls schlechter ab, das Ergebnis ist jedoch nur signifikant für den Vergleich mit ACE-Hemmern bei KHK. Allerdings senken Kalziumantagonisten die Schlaganfallhäufigkeit signifikant um 13 % stärker als Betablocker oder Diuretika in der

Collaboration-Analyse und um 10 % (nicht signifikant) in der Furberg-Analyse. Die Gesamtsterblichkeit war in beiden Analysen für Kalziumantagonisten nicht unterschiedlich zu anderen Substanzen. Handelt es sich jetzt um eine positive und eine negative Metaanalyse, oder ist eine differenziertere Bewertung erforderlich?

Ob man daraus nun für die Praxis tatsächlich Konsequenzen ziehen kann und ob Kalziumantagonisten nun doch wieder in die zweite Reihe gehören, wo sie ja nach Einschätzung des amerikanischen Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) noch in der letzten Veröffentlichung von 1997 eingestuft wurden, wird gegenwärtig intensiv diskutiert. Man darf gespannt sein, ob, wann und wie andere Fachgesellschaften (WHO und ISH = International Society of Hypertension) neu bewerten werden.

Kaum eine Substanzgruppe unter den Antihypertensiva ist so heterogen wie die Kalziumantagonisten; das muß jeder Arzt täglich bei der Auswahl in der Praxis oder Klinik berücksichtigen. In den beiden Metaanalysen wird allerdings nicht zwischen den einzelnen Substanzen unterschieden. Es gibt gar keinen Zweifel, daß Kalziumantagonisten sehr potente Blutdrucksenker sind. Daher senken sie auch im Vergleich zu Placebo (zwei Studien mit Amlodipin bzw. Nitrendipin) den Schlaganfall um 39 % und schwere kardiale Ereignisse um 28 %, wie die Collaboration-Gruppe in einem weiteren Teil ihrer Analyse zeigt. Sie scheinen

auch bei der Schlaganfallverhütung und als Antidementiva [38–40] eine besondere Wirkung zu entfalten, schneiden aber bei kardiovaskulären Risikopatienten im Vergleich mit anderen Antihypertensiva in der Monotherapie eher schlechter ab. Aber die Datenlage reicht auch nach diesen beiden Metaanalysen noch nicht zur endgültigen Bewertung der Kalziumantagonisten im Vergleich. Einige große laufende Studien werden uns in absehbarer Zeit bessere Erkenntnisse ermöglichen [41, 42].

Man sollte aber berücksichtigen, daß die meisten Hypertoniker für eine optimale Blutdruckeinstellung sowieso eine Kombinationstherapie brauchen. Hierbei ist meist auf die Kalziumantagonisten gar nicht zu verzichten. Es gibt sogar Hinweise, daß die Kalziumantagonisten insbesondere in der Kombination mit ACE-Hemmern bei Risikopatienten besonders gut geeignet sind. Es fehlt allerdings bisher eine große Interventionsstudie, die gezielt die antihypertensive Kombinationstherapie untersucht. Der seriöse Streit um die Kalziumantagonisten bezieht sich auf ihre Platzierung als Monotherapie und auf die initiale Therapie.

Vor übertriebenen Erwartungen an die EBM muß gewarnt werden, wir sollten uns eine gesunde Skepsis gegen die EBM bewahren [43].

Literatur:

1. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000; 355: 175–80.
2. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008–13.
3. MacMahon S, Neal B. Differences between blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000; 356: 352–3.
4. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
5. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
6. Pressel SL, Davis BR, Wright JT, Geraci TS, Kingry C, Ford CE, Piller LB, Bettencourt J, Kimmel B, Lusk C, Parks H, Simpson LM, Nwachuku C, Furberg CD. Operational aspects of terminating the doxazosin arm of the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Control Clin Trials* 2001; 22: 29–41.
7. Messerli FH, Grossman E. Doxazosin arm of the ALLHAT study discontinued: how equal are antihypertensive drugs? *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 241–2.
8. Vidt DG. Alpha-blockers and congestive heart failure: early termination of an arm of the ALLHAT trial. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 429–33.
9. Ball SG. Discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack. Lancet* 2000; 355: 1558.
10. Lasagna L. Diuretics vs alpha-blockers for treatment of hypertension: lessons from ALLHAT. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. J Am Med Assoc* 2000; 283: 2013–4.
11. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1967–75.
12. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Lancet* 2000; 355: 863–4.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. Br Med J* 1998; 317: 703–13.
15. American Diabetes Association. ADA consensus statement. Treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: S107–13.
16. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. *J Hypert* 1999; 16: 127–37.
17. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (National Heart, Lung, and Blood Institute). The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. 1997, Report No. 6.
18. Jacobson HR, Striker GE. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 103–6.
19. Parving H-H, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1988; 297: 1086–91.
20. Tuomilhto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *New Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
21. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. J Am Med Assoc* 1996; 276: 1886–92.
22. Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. Systolic blood pressure determines the rate of decline of glomerular filtration rate in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1427–32.
23. Parving H-H, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1989; 299: 230–3.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
25. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.
27. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
28. Black HR. Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 707–15.

OA Dr. Johann Auer

Geboren 1966 in Schärding/Inn, Oberösterreich. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1991. Von 1991 bis 1994 Turnusausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin am AKH Wels und am Krankenhaus Braunau. Ab 1994 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am AKH Wels (1994–1996 Nephrologie und Hämatonkologie, Vorstand: Prim. Dr. Kramar; ab 1996 Kardiologie, Vorstand: Prof. Dr. O. Pachinger, ab 1997 Prof. Dr. B. Eber). 1998–1999 I. Interne Abteilung mit Gastroenterologie und Hepatologie (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. P. Knoflach); 1999: Facharzt für Innere Medizin; ab 2000: Ausbildung zum Zusatzfacharzt für Kardiologie, ab 2001: Oberarzt an der II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin (Vorstand: Prim. Univ. Prof. Dr. Bernd Eber).

Während des Studiums wissenschaftliche Mitarbeit am Institut für Medizinische Chemie der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser), Durchführung von Studien am LDL-Rezeptor. Von 1994 bis 1996 Mitarbeit am Nierentransplantationsprojekt und Erstellung von Richtlinien über Non-Heart-Beating-Donation. Verfasser von mehr als 45 Originalarbeiten und 75 Übersichtsarbeiten sowie mehr als 60 Abstracts bzw. Vorträgen bei nationalen und internationalen wissenschaftlichen Veranstaltungen.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Johann Auer
II. Medizin. Abteilung mit Kardiologie
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wels
A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42
e-mail: johann.auer@khwels.at



29. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564–9.

30. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1576–81.

31. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982–8.

32. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine – dose-related increase in mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1475–6.

33. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949–51.

34. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–64.

35. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 785–91.

36. Casiglia E, Spolaore P, Mazz E. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn Heart J* 1994; 35: 589–600.

37. Tatti P, Pahor M, Byington RP. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.

38. Berkels R, Klaus W. Kalzium-antagonisten näher betrachtet. *Dtsch med Wschr* 2000; 125: 531–3.

39. Lehl S, Gräsel E, Eicke C. Wirkung von Felodipin bei hypertonen Patienten mit leichten Hirnleistungsstörungen in einer randomisierten Doppelblindstudie. *Dtsch med Wschr* 2000; 125: 1350–5.

40. Trenkwalder P. Kognitive Störungen und Demenz – neue Endorganschäden bei Hypertonie. *Dtsch med Wschr* 2000; 125: 1349.

41. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD. Rationale and design for the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) Trial. *Control Clin Trials* 1998; 19: 370–90.

42. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–60.

43. Rogler G, Schölmerich J. „Evidence-Biased Medicine“ oder: Die trügerische Sicherheit der Evidenz. *Dtsch med Wschr* 2000; 125: 1122–8.

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