

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Hypertension News-Screen: Efficacy  
of Nitric Oxide, With or Without  
Continuing Antihypertensive  
Treatment, for Management of High  
Blood Pressure in Acute Stroke  
(ENOS): A Partial-Factorial  
Randomised Controlled Trial**

Lang W

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2015; 19*

*(1), 24-25*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner  
leichter  
leiser\*



**BOSCH  
+SOHN**

**boso**

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät  
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

\*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen  
erhalten Sie unter [boso.at](http://boso.at)

boso TM-2450 | Medizinprodukt  
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG  
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

# Hypertension News-Screen

W. Lang

## ■ Efficacy of Nitric Oxide, With or Without Continuing Antihypertensive Treatment, for Management of High Blood Pressure in Acute Stroke (ENOS): A Partial-Factorial Randomised Controlled Trial

The ENOS Investigators. Lancet 2014 [Epub ahead of print].

### Abstract

**Background:** High blood pressure is associated with poor outcome after stroke. Whether blood pressure should be lowered early after stroke, and whether to continue or temporarily withdraw existing antihypertensive drugs, is not known. We assessed outcomes after stroke in patients given drugs to lower their blood pressure.

**Methods:** In our multicentre, partial-factorial trial, we randomly assigned patients admitted to hospital with an acute ischaemic or haemorrhagic stroke and raised systolic blood pressure (systolic 140–220 mmHg) to 7 days of transdermal glyceryl trinitrate (5 mg per day), started within 48 h of stroke onset, or to no glyceryl trinitrate (control group). A subset of patients who were taking antihypertensive drugs before their stroke were also randomly assigned to continue or stop taking these drugs. The primary outcome was function, assessed with the modified Rankin Scale at 90 days by observers masked to treatment assignment. This study is registered, number ISRCTN99414122.

**Findings:** Between July 20, 2001, and October 14, 2013, we enrolled 4011 patients. Mean blood pressure was 167 (SD 19) mmHg/90 (13) mmHg at baseline (median 26 h [16–37] after stroke onset), and was significantly reduced on day 1 in 2000 patients allocated to glyceryl trinitrate compared with 2011 controls (difference –7.0 [95% CI –8.5 to –5.6] mmHg/–3.5 [–4.4 to –2.6] mmHg; both  $p < 0.0001$ ), and on day 7 in 1053 patients allocated to continue antihypertensive drugs compared with 1044 patients randomised to stop them (difference –9.5 [95% CI –11.8 to –7.2] mmHg/–5.0 [–6.4 to –3.7] mmHg; both  $p < 0.0001$ ). Functional outcome at day 90 did not differ in either treatment comparison – the adjusted common odds ratio (OR) for worse outcome with glyceryl trinitrate versus no glyceryl trinitrate was 1.01 (95% CI 0.91–1.13;  $p = 0.83$ ), and with continue versus stop antihypertensive drugs OR was 1.05 (0.90–1.22;  $p = 0.55$ ).

**Interpretation:** In patients with acute stroke and high blood pressure, transdermal glyceryl trinitrate lowered blood pressure and had acceptable safety but did not improve functional outcome. We show no evidence to support continuing prestroke antihypertensive drugs in patients in the first few days after acute stroke.

**Funding:** UK Medical Research Council.

### Ausgangssituation

Bei ca. 75 % der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall bestehen in der Akutsituation erhöhte Blutdruckwerte, aber nur bei der Hälfte dieser Patienten ist eine Hypertonie bekannt. Meist sinkt der Blutdruck innerhalb der ersten 90 Minuten nach der Aufnahme ohne spezifische Medikation. Die Autoregulation der Hirndurchblutung, d. h. die Fähigkeit, die Hirndurchblutung über einen weiten Bereich des arteriellen Mitteldrucks (60 mmHg–120 [150] mmHg) konstant zu halten, ist im Randbereich des Infarktgeschehens (Penumbra) beeinträchtigt. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass in der Penumbra die Perfusion mit dem zerebralen Perfusionsdruck (arterieller Mitteldruck – Hirndruck) zunimmt. Ein rasches Absinken des Blutdrucks in der Akutsituation durch intravenöse Gabe von Nimodipin (Abnahme des diastolischen Blutdrucks > 20 mmHg) war mit einer Zunahme von Mortalität und Morbidität assoziiert [1]. Aus diesen Gründen wurde allgemein eine vorsichtige Blutdrucksenkung in der Akutsituation erst bei Werten > 200–220/110–120 mmHg empfohlen, sofern keine Gründe für eine konsequentere Blutdrucksenkung vorliegen. Bei Patienten, die eine systemische Thrombolyse mit rt-PA erhalten, muss der Blutdruck auf Werte < 185/110 mmHg gesenkt werden. Andere Gründe für eine konsequentere Senkung des Blutdrucks sind Myokardischämie, hypertensives Lungenödem, Aortenaneurysma (als Ursache des Schlaganfalls) oder eine vorliegende Gerinnungsstörung. Eine Hypotonie liegt beim akuten Schlaganfall selten vor. Die häufigste Ursache ist eine Exsikkose, die auszugleichen ist. Andere Ursachen wie Herzinsuffizienz, Myokardischämie, Sepsis oder Aortendissektion erfordern eine individuelle Vorgangsweise.

Die Behandlung des Blutdrucks bei intrazerebralen Blutungen wurde durch INTERACT-1 und INTERACT-2 untersucht. Die INTERACT-2-Studie untersuchte die rasche Senkung auf einen systolischen Blutdruck < 140 mmHg bei Vorliegen einer primären intrazerebralen Blutung. Der Zielwert sollte innerhalb von 60 Minuten erreicht werden. Zielwert in der Kontrollgruppe war ein syst. RR < 180 mmHg. Der absolute Blutdruckunterschied zwischen beiden Gruppen betrug 14 mmHg. Das funktionelle Ergebnis nach 90 Tagen (mRS 0–2 als primärer Endpunkt) war tendenziell signifikant (OR: 0,87; CI: 0,74–1,01), alle sekundären Endpunkte waren signifikant besser in der Gruppe der intensiveren Blutdrucksenkung [2]. INTERACT-1 hatte bereits gezeigt, dass durch konsequentere Senkung des Blutdrucks in der Akutsituation das Hämatomwachstum reduziert werden kann [3].

### ENOS-Studie

Die ENOS-Studie schloss Patienten mit ischämischem (83 %) und hämorrhagischem (17 %) Schlaganfall ein. Wesentliches Ausschlusskriterium war eine Notwendigkeit, den Blutdruck zu behandeln. Ansonsten konnten die Patienten eingeschlossen werden, wenn der systolische Blutdruck bei Aufnahme

zwischen 140 und 220 mmHg lag und die Therapie innerhalb von 48 Stunden begonnen werden konnte. Die Patienten wurden für eine Therapie mit transkutan verabreichtem Nitroglycerin (5 mg/Tag) vs. Placebo randomisiert. Patienten, die vor der Aufnahme eine antihypertensive Medikation hatten, wurden zusätzlich in 2 Gruppen randomisiert: Pausieren der Therapie vs. Fortsetzung der Therapie zu einem Zeitpunkt, wenn die Aufnahme oral oder über eine nasogastrale Sonde möglich war. Der primäre Zielpunkt war – wie in allen gegenwärtigen Schlaganfallstudien – Tod bzw. Ausmaß der Behinderung nach 90 Tagen, gemessen nach der Rankin-Skala. Es wurde eine Shift-Analyse durchgeführt, d. h. es wurden die Veränderungen innerhalb der Skala beurteilt. Das Ergebnis der Studie ist neutral: Weder die Gabe von Nitroglycerin noch das Fortsetzen bzw. das Beenden der antihypertensiven Vortherapie hatten einen Effekt auf den primären Endpunkt. Es gibt auch keinen Hinweis dafür, dass die Art des Schlaganfalls einen Unterschied macht (fehlende Interaktion zwischen Therapieeffekt vs. Art des Schlaganfalls), oder dafür, dass die Höhe des systolischen Blutdrucks bei Aufnahme das Ergebnis beeinflussen könnte (fehlende Interaktion zwischen Blutdruck bei Aufnahme vs. Art der Therapie). Natürlich gibt es eine Reihe von Schwächen in der Studie, die von 2001–2013 durchgeführt wurde und an der 173 Zentren teilnahmen, in der aber „nur“ 4011 Patienten rekrutiert wurden.

### Konsequenzen

Die ENOS-Studie wird die gegenwärtige Praxis an den Schlaganfallstationen („stroke units“) nur wenig beeinflussen: Die INTERACT-Studien haben dazu geführt, dass bei Vorliegen einer intrazerebralen Blutung der Blutdruck frühzeitig nach dem Ereignis rascher gesenkt wird (Zielwert für den systolischen Blutdruck: 140 mmHg; Anmerkung: Bei INTERACT lag der erzielte Blutdruck aber bei 150 mmHg). Die ENOS-Studie widerspricht dieser Praxis nicht. Die Blutdrucksenkung scheint zumindest auch nach ENOS sicher zu sein, wenn

auch das Ausmaß der Blutdrucksenkung mit 7 mmHg systolisch unter Nitroglycerin gering war. Beim ischämischen Schlaganfall ist allgemein bekannt, dass der Blutdruck innerhalb der ersten Stunden nach dem Ereignis sinkt. Eine rasche Senkung des Blutdrucks wird vermieden, da dies zu ungünstigen Ergebnissen geführt hätte. ENOS zeigt, dass eine maßvolle Senkung des Blutdrucks keine ungünstigen Effekte hat, was eigentlich auch wichtig ist.

Ein großes Problem aller Studien zur antihypertensiven Therapie in der Akutbehandlung des Schlaganfalls ist, dass pathophysiologische Aspekte wenig berücksichtigt werden. Fortschritte werden wohl nur dann möglich sein, wenn gut definierte Patientengruppen (z. B. mikroangiopathisch bedingter ischämischer Schlaganfall, Verschluss einer proximalen intrakraniellen Arterie bei guter/schlechter kollateraler Perfusion, ischämischer Schlaganfall bei Verschluss oder hochgradiger Einengung der A. carotis bei guter/schlechter kollateraler Perfusion) in Studien untersucht werden.

### Literatur:

1. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, et al. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 204–10.
2. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355–65.
3. Anderson S, Huang Y, Wang J, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomized pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–9.

### Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang  
Leiter der Abteilung für Neurologie, Neurologische  
Rehabilitation und Akutgeriatrie  
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien  
A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1  
E-Mail: wilfried.lang@bbwien.at*

# 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](#)