



© eclipse_images / Getty Images / iStock

Unter **CME.SpringerMedizin.de** können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 7.

Update – Hypertonie

Zertifizierte Fortbildung

Beratung von Kunden mit Bluthochdruck

Im Jahr 2016 und zum Ende des Jahres 2015 sind einige wesentliche Studien publiziert worden, die die Vorgehensweise in der praktischen Hypertoniebehandlung verändern können und neues Beratungswissen in der Apotheke erfordern. Die folgende Arbeit stellt Ihnen diese Studien vor und kommentiert die Konsequenzen für die Praxis.

In letzter Zeit haben sich die Fragestellungen zur Hypertonietherapie immer weiter präzisiert. Glücklicherweise gibt es ausführliche Studien, die wesentlich zur Klärung beigetragen haben.

SPRINT

Die SPRINT-Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, welchen Einfluss ver-

schiedene systolische Zielblutdruckwerte von Hypertonikern ohne Diabetes mellitus auf die kardiovaskuläre Prognose haben. Die Ergebnisse für Patienten, die ≥ 75 Jahre alt waren, wurden in einer gesonderten Publikation berichtet.

Kollektiv

9361 Probanden mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 130 mmHg und einem

erhöhten kardiovaskulären Risiko, aber ohne Diabetes mellitus, wurden randomisiert entweder einem Behandlungsarm mit einem Zielblutdruck von < 120 mmHg (intensive Behandlung) oder < 140 mmHg (Standardbehandlung) zugeordnet. 2636 Patienten waren ≥ 75 Jahre alt.

Methodik und Ergebnisse

Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich zusammen aus Herzinfarkt oder anderen akute koronaren Syndromen, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder kardiovaskulär bedingten Todesfällen. Nach einem Jahr betrug der mittlere systolische Blutdruck 121,4 mmHg in der intensiv behandelten Gruppe und 136,2 mmHg bei Standardbehandlung. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 3,26 Jahren wurde die Studie beendet wegen einer signifikant niedrigeren Ereignisrate des primären kombinierten Endpunkts in der intensiv behandelten Gruppe (1,65 %/Jahr vs. 2,19 %/Jahr, Hazard Ratio [HR] 0,75; 95%-KI 0,64 – 0,89; $p < 0,001$, Abb. 1). Auch die Gesamtmortalität war in der intensiv behandelten Gruppe signifikant niedriger (HR 0,73; 95%-KI 0,60 – 0,90; $p = 0,003$). Bei Patienten mit einer bekannten chronischen Nierenerkrankung ließ sich durch die intensive Behandlung der Verlauf der Nierenerkrankung nicht positiv beeinflussen (Abb. 2). Ernste Nebenwirkungen wie Hypotonie, Synkope, Elektrolytverschiebungen, akute Nierenschädigung oder -versagen (Abb. 2), nicht aber Stürze mit Verletzungen, waren häufiger in der intensiv behandelten Gruppe. Bei den älteren Patienten (mittlere Beobachtungsdauer 3,14 Jahre) war der primäre kombinierte Endpunkt in der intensiv behandelten Gruppe ebenfalls signifikant seltener erreicht worden als bei Standardbehandlung (HR 0,66, 95%-KI 0,51 – 0,85, Abb. 3). Auch die Gesamtmortalität war bei intensiver Behandlung signifikant niedriger (HR 0,67, 95%-KI 0,49 – 0,9, Abb. 3). Bei den älteren Patienten war die Häufigkeit von Nebenwirkungen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Speziell auch sturzbedingte Verletzungen waren in diesem Kollektiv zwischen beiden

Abb. 1 – Blutdruck, Inzidenz des primären Endpunktes und Letalität bei Standardbehandlung und intensiver Blutdrucksenkung (SPRINT-Studie)

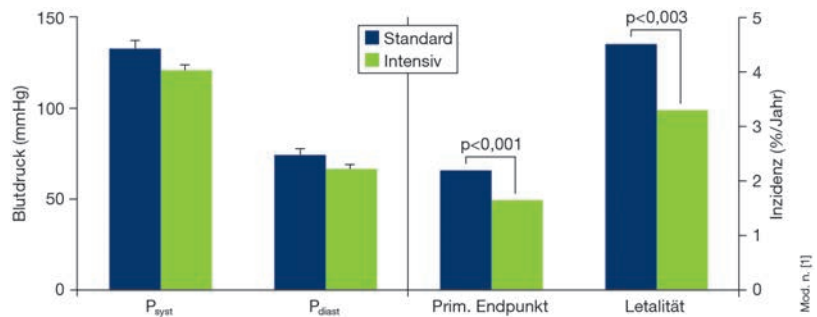
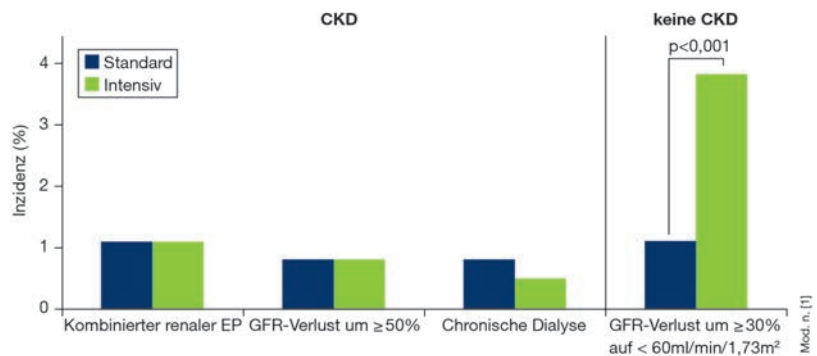


Abb. 2 – Renale Endpunkte bei Patienten mit vorbekannter chronischer Nierenerkrankung (CKD) sowie bei Patienten mit zu Studienbeginn normaler Nierenfunktion (keine CKD) nach Daten der SPRINT-Studie



Behandlungsarmen nicht signifikant häufiger oder seltener. Überraschendes zeigte die Aufgliederung der Patienten nach ihrem Allgemeinzustand: Patienten in einem gebrechlichen Allgemeinzustand profitierten stärker von der intensiven Blutdrucksenkung als relativ fitte Patienten (Abb. 4). Dies steht im Gegensatz zu der bislang gültigen Meinung, dass Hypertoniker, deren Gesamtzustand insgesamt schlecht ist, von der antihypertensiven Behandlung weniger profitieren.

Offene Fragen/Kritik

Die SPRINT-Studie hat unsere Vorstellungen über die Blutdruckzielwerte gründlich verändert. Sie kam zu einem

Zeitpunkt, als unter anderem aufgrund von ACCORD die internationalen Leitlinien die Blutdruckzielwerte für spezielle Hypertonikergruppen wie Diabetiker, aber auch für Ältere gelockert hatten. Bereits kurz nach dem Erscheinen von SPRINT stellten allerdings viele Behandler die Frage, wie es zu so unterschiedlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen kommen konnte. Bereits nachdem ACCORD erschienen war, gab es zahlreiche Stimmen, die die Schlussfolgerung in Richtung einer Lockerung der Zielwerte für überzogen hielten. Dies kam unter anderem auch durch ein „Minderheitenvotum“ zum Ausdruck, das neben den US-amerikanischen Leitlinien publiziert worden war. Schließlich

Abb. 3 – Endpunkte bei intensiver und Standardbehandlung bei Patienten ≥ 75 Jahre (SPRINT-Studie)

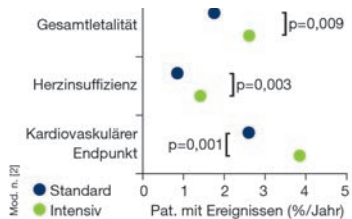
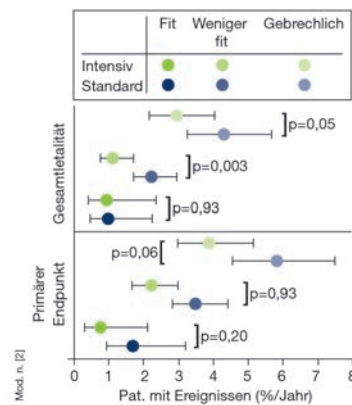


Abb. 4 – Gesamtletalität und primärer Endpunkt bei intensiver und Standardbehandlung bei Patienten (≥ 75 Jahre) in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand (SPRINT-Studie)



war ja auch in ACCORD die Inzidenz von Schlaganfällen durch die intensivere Blutdruckeinstellung signifikant gesenkt worden.

Der Eindruck, dass hier völlig diskrepante Befunde erhoben worden sind, mag allerdings täuschen. Die Ergebnisse unterscheiden sich zwischen ACCORD und SPRINT allenfalls quantitativ, aber nicht grundsätzlich. Die Probleme von Studien, die Zielblutdruckwerte miteinander vergleichen, liegen darin, dass signifikante Ergebnisse nur mit einer großen Zahl von Patienten oder einer sehr

langen Beobachtungsdauer erreicht werden können. Speziell in der ACCORD-Studie war die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse so gering, dass die Power der Studie für die getroffenen Aussagen nicht ausreichte. Das bedeutet, dass ein möglicher Unterschied in den Ergebnissen beider Studienarme mit einer Wahrscheinlichkeit von $> 0,05$ zwar vorhanden, aber nicht aufgedeckt worden war. Im Gegensatz zu ACCORD waren in SPRINT mehr als 500 kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten, sodass eine ausreichende statistische Power gegeben war. Bemerkenswert ist, dass speziell auch die älteren Patienten von der strengeren Blutdruckeinstellung profitiert haben. Diese Ergebnisse stimmen im Wesentlichen mit der Kernaussage der HYVET-Studie überein: Die Blutdrucksenkung bei Älteren ist im Gegensatz zur landläufigen Meinung keineswegs mit einer schlechteren Prognose oder einer schlechten Lebensqualität verbunden. Bei älteren Patienten richtet sich das Augenmerk selbstverständlich auf die Begleiterkrankungen und den Gesamtzustand der Patienten. Die Leitlinien der Vergangenheit hatten für eher gebrechliche, multimorbide Patienten höhere Zielblutdruckwerte postuliert. SPRINT hat im Gegensatz dazu gezeigt: Gerade gebrechliche Patienten haben von der strengeren Blutdruckeinstellung mehr profitiert als Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Herzinsuffizienz seltener

Interessanterweise war der Rückgang der kardiovaskulären Ereignisse nicht durch einen signifikanten Rückgang von Herzinfarkten oder Schlaganfällen bedingt, sondern durch einen Rückgang der Herzinsuffizienz. Die Herzinsuffizienz machte somit den wesentlichen Unterschied im Outcome aus. Dieser Befund könnte unter anderem durch die im intensiven Behandlungsarm häufigere Diuretikamedikation hervorgerufen worden sein: Im intensiven Behandlungsarm erhielten 3111 Patienten ein Diuretikum (vs. 1861 im Standardarm). Dadurch könnte ein Teil der Fälle von Herzinsuffizienz maskiert gewesen sein. Die Herzinsuffizienz-Kriterien in

SPRINT hatten zudem auch eine subjektive Komponente. Damit könnte der Nutzen durch die stärkere diuretische Behandlung im intensiven Behandlungsarm größer erscheinen als tatsächlich vorhanden.

Im Gegensatz zur Herzinsuffizienz ließen sich weder koronare Ereignisse noch Schlaganfälle durch eine intensive Behandlung signifikant reduzieren. Für den fehlenden Nutzen einer intensiveren Behandlung hinsichtlich Herzinfarkt- und Schlaganfall-Inzidenz kommt das J-Kurven-Phänomen nicht in Betracht, da es für die Schlaganfälle nicht gelten dürfte. Es bleibt damit eine offene Frage, warum die deutliche Blutdruckdifferenz bei SPRINT nicht zu einer ähnlichen Reduktion der Schlaganfälle und koronaren Ereignisse geführt hat, wie es aufgrund anderer Studien erwartet werden konnte.

Zu beachten ist die Methodik der Blutdruckmessung bei SPRINT: drei Messungen nach fünf Minuten Ruhe durch ein automatisches Gerät. Der Blutdruck wurde in der Sprechstunde in Abwesenheit von Arzt oder Schwester gemessen, sodass ein Weißkitteleffekt vermieden wurde. Die spezielle Methode der Blutdruckmessung bei SPRINT ergibt Werte, die gleich oder niedriger sind als die der 24-h-Blutdruckmessung. Da der Weißkitteleffekt gewöhnlich mehr als 10 mmHg ausmacht, könnten die Zielblutdruckwerte in SPRINT näher bei den alten Zielblutdruckwerten liegen, als durch die reinen Zahlenwerte suggeriert wird.

Höhere Nebenwirkungsrate

Die intensiv behandelte Gruppe hatte signifikant mehr Nebenwirkungen wie Hypotonie, Synkopen, Elektrolytstörungen und akutes Nierenversagen sowie eine akute Nierenfunktionsverschlechterung. Bemerkenswerterweise ergaben sich aber bei SPRINT im intensiven Behandlungsarm weniger Nebenwirkungen durch orthostatische Hypotonie.

Etwa 90 Prozent der SPRINT-Patienten nahmen zu Beginn der Studie Antihypertensiva, sodass die zum Teil hochnormalen Werte bei Beginn bereits als Therapieeffekt zu werten sind. Daraus

ergibt sich die Frage, ob Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 140 mmHg und hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko nach dieser Studie behandlungspflichtig sind. Es stellt sich ferner aufgrund der SPRINT-Daten die Frage, ob Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, mit einem Blutdruck von > 130 mmHg zu behandeln sind.

In der intensiv behandelten Gruppe war das Risiko der Niereninsuffizienz bei Patienten ohne vorherige Einschränkung der Nierenfunktion erhöht (HR 3,49; $p < 0,001$). Dieses Ergebnis muss mit Vorsicht betrachtet werden. Wir wissen, dass der protektive Effekt einer Blutdrucksenkung auf die Nierenfunktion in der Regel mit einer kurzfristigen Verminderung der glomerulären Filtrationsrate einhergeht. Dieses Phänomen ist speziell bei der Gabe von Renin-Angiotensin-System(RAS)-Blockern gut bekannt.

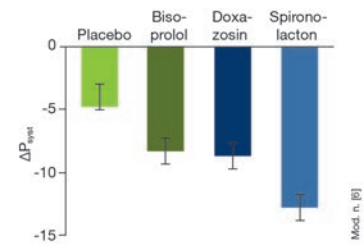
Auffällig ist, dass die intensivere Blutdrucksenkung bei vorbekannter Niereninsuffizienz keinen Nutzen hinsichtlich der Nierenfunktion ergab. Eine Erklärung hierfür ergibt sich aus den Ausschlusskriterien: Patienten mit > 1 g/d Proteinurie waren ausgeschlossen. Die Begründung für den Ausschluss dieser Patienten war, dass bei Patienten mit höhergradiger Proteinurie der Nutzen einer intensivierten Blutdrucksenkung für den Erhalt der Nierenfunktion bereits nachgewiesen sei. Es mag also verständ-

lich sein, dass für denjenigen Teil der niereninsuffizienten Patienten, der weniger günstige Voraussetzungen hinsichtlich der intensiveren Blutdrucksenkung aufwies, auch kein signifikanter Nutzen gezeigt wurde. Zudem mag der Beobachtungszeitraum von etwas über drei Jahren nicht ausreichend sein, um signifikante Veränderungen in der Progression der Niereninsuffizienz nachzuweisen. Ferner war bei den Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz die Anzahl der Ereignisse sehr gering. Sechs intensiv behandelte und zehn konventionell behandelte Patienten wurden im Beobachtungszeitraum dialysepflichtig. Es stellt sich daher die Frage, ob auch hier eine zu geringe statistische Power ein signifikantes Ergebnis verhindert hat.

Schlussfolgerungen

Auch wenn die gegenüber früheren Studien unterschiedliche Methodik der Blutdruckmessung zu berücksichtigen ist, wird SPRINT die Tendenz verstärken, wieder niedrigere Zielblutdruckwerte anzusetzen. Diabetiker waren in der Studie ausgeschlossen. Es werden daher sicher neue Anstrengungen erforderlich sein, den Zielblutdruckwert für hypertensive Diabetiker neu zu definieren. Speziell die Zielblutdruckwerte für ältere Hypertoniker müssen ebenfalls einer Neubewertung unterzogen werden.

Abb. 5 – Systolische Blutdrucksenkung bei resistenter Hypertonie und Zusatzmedikation (PATHWAY-2-Studie)



PATHWAY-2

Die optimale Behandlung der therapieresistenten Hypertonie ist nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Speziell ging es bei PATHWAY-2 um die Frage, ob die Gabe von Spironolacton zur Standardbehandlung sinnvoll ist. Die zugrundeliegende Hypothese war, dass ein Großteil der Fälle von therapieresistenter Hypertonie mit einem Kochsalz- und Volumenüberschuss einhergeht.

Kollektiv

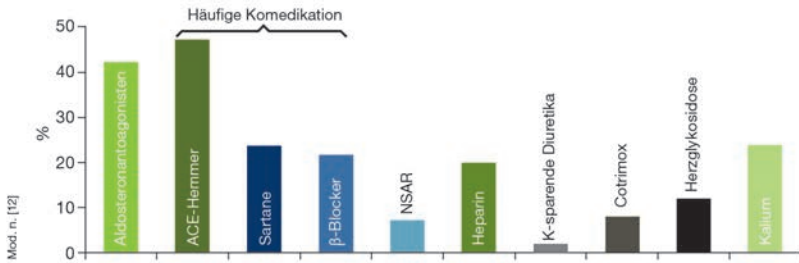
In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie wurden 285 Patienten im Alter von 18 – 79 Jahren untersucht, bei denen der systolische Blutdruck in der Sprechstunde ≥ 140 mmHg betrug, bei Diabetikern ≥ 135 mmHg, und der häuslich gemessene Blutdruck (18 Messungen über vier Tage) bei ≥ 130 mmHg lag, trotz mindestens dreimonatiger Behandlung mit den maximalen tolerierten Dosen von mindestens drei Antihypertensiva.

Methodik

Die Patienten erhielten rotierend in einer vorher festgelegten randomisierten Reihenfolge über zwölf Wochen eine tägliche Einmaldosis jeweils von Spironolacton (25 – 50 mg), Bisoprolol (5 – 10 mg) und retardiertem Doxazosin (4 – 8 mg) sowie Placebo, jeweils zusätzlich zur Vormedikation. Die Dosis wurde in jedem Zyklus nach sechs Wochen verdoppelt.



Abb. 6 – Medikation bei Patienten mit kritischer Hyperkaliämie



Die hierarchischen primären Endpunkte waren die Differenz des durchschnittlichen systolischen Heimblutdrucks zwischen Spironolacton und Placebo, gefolgt von der Differenz des systolischen Heimblutdrucks zwischen Spironolacton und dem Durchschnitt der anderen beiden Substanzen und schließlich die Differenz des systolischen Heimblutdrucks zwischen Spironolacton und jeder der beiden anderen Substanzen.

Die wichtigsten Ergebnisse

Spironolacton reduzierte den systolischen Heimblutdruck stärker als Placebo (-8,70 mmHg, 95%-KI -9,72 bis -7,69; p < 0,0001, Abb. 5), stärker als die anderen beiden Substanzen im Mittel (-4,26, 95%-KI -5,13 bis -3,38; p < 0,0001), stärker als Doxazosin (-4,03, 95%-KI -5,04 bis -3,02; p < 0,0001) und auch als Bisoprolol (-4,48, 95%-KI -5,50

bis -3,46; p < 0,0001). Spironolacton war die effektivste blutdrucksenkende Substanz für den gesamten Bereich des Plasma-Renin-Ausgangswerts. Spironolacton war jedoch besonders effektiv bei Patienten mit niedrigem Renin bei Behandlungsbeginn. Bei sechs der 285 Patienten stieg das Serumkalium bei einer Messung über 6,0 mmol/l.

Offene Fragen/Kritik

PATHWAY-2 ist eine Studie, die bei resistenter Hypertonie den Aldosteronantagonisten Spironolacton mit anderen Medikamenten wie Doxazosin und Bisoprolol verglichen hat. Die Blutdrucksenkung durch Spironolacton war in dieser Studie effektiver als die mit anderen Antihypertensiva. Dennoch ändert die Studie weniger an der Behandlung resistenter Hypertoniker, als man zunächst annehmen könnte.

In PATHWAY-2 waren Hypertoniker mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 45 ml/min ausgeschlossen. Dies entspricht gerade bei resistenten Hypertonikern nicht dem „real world scenario“. In einer Erhebung an 498 249 Hypertonikern hatten 60 327 Patienten eine resistente Hypertonie nach den üblichen Kriterien. Von diesen resistenten Hypertonikern hatten immerhin 45 Prozent eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei einer Auswertung von 14 684 Teilnehmern der ALLHAT-Studie, von denen 1870 eine resistente Hypertonie hatten, war das Risiko, eine terminale Niereninsuffizienz zu erleiden, bei den resistenten Hypertonikern etwa dreimal höher als bei den anderen hypertensiven Patienten.

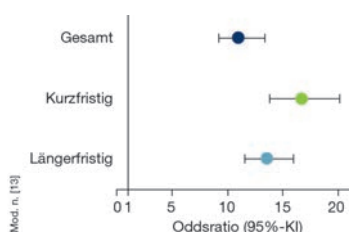
Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Renin-Werte der untersuchten Patienten, speziell auch in Anbetracht der Basismedikation, die ein Diuretikum enthielt, in einem Teil der Fälle recht niedrig lagen. Hier könnten sich Fälle von primärem Aldosteronismus verbergen, die der Diagnostik entgangen sind. Die Publikation enthält zumindest keine detaillierten Angaben darüber, wie ein primärer Aldosteronismus ausgeschlossen wurde.

Letztlich bieten sich nach „Ausreizen“ der Standardmedikamente und Ausschluss sekundärer Hypertonieursachen oder von Complianceproblemen immer mehrere Reserveantihypertensiva an. Dass Spironolacton einen besonders guten Effekt zeigte, überrascht nicht unbedingt. Schließlich ist bei dem Großteil der resistenten Hypertoniker der Kochsalz- und Volumenüberschuss der entscheidende pathophysiologische und therapeutische Angriffspunkt. Auch bei den seltenen monogenetischen Formen der Hypertonie, die als Modellerkrankung für die polygenetische essenzielle Hypertonie gelten können, ist die Kochsalz- und Volumenretention der entscheidende pathogenetische Faktor. Monogenetische Formen der Hypertonie mit erhöhter Vasokonstriktion oder einem erhöhten Herzzeitvolumen sind hingegen bislang nicht bekannt.

Es ist zu vermuten, dass auch andere Wege, den pathogenetisch wichtigen Kochsalz- und Volumenüberschuss zu beseitigen, ähnlich effektiv sind. Entsprechende Studienergebnisse liegen auch für andere Diuretika vor, die deutlich effektiver sind als die „Standarddosis“ von 12,5 mg Hydrochlorothiazid, wie zum Beispiel Indapamid und Chlortalidon. Dennoch ist Spironolacton ein bei resistenter Hypertonie sinnvolles Medikament, solange die hierfür gültigen Kontraindikationen (z. B. Niereninsuffizienz) beachtet werden.

Auf der anderen Seite kann die Verordnung von Spironolacton gravierende Nachteile haben: Zahlreiche Studien unterstreichen die Relevanz der Hauptnebenwirkung des Spironolactons, der Hyperkaliämie. Es ist zu bedenken, dass es sich hier im Gegensatz zu anderen, häufigen Nebenwirkungen von Antihy-

Abb. 7 – Risiko der Entwicklung einer Hyperkaliämie bei Herzinsuffizienzpatienten unter RAS-Blockern bei zusätzlicher Verordnung von Spironolacton



pertensiva wie Schwindel, Kopfschmerzen und anderen subjektiven Störungen, um eine potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung handelt. Ferner ist wichtig, dass ein Teil der Hypertoniker eine wenngleich auch nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion hat und dass ein Großteil dieser Patienten unter Komedikation mit einem RAS-Blocker steht (Abb. 6). Man muss sogar davon ausgehen, dass Patienten, die als resistente Hypertoniker klassifiziert werden, generell bereits zuvor einen RAS-Blocker verordnet bekommen haben. Die Kombination von Spironolacton mit einem RAS-Blocker erhöht aber das Risiko einer Hyperkaliämie erheblich (Abb. 7). Aus diesem Grund kann Spironolacton zwar in einem Teil der Fälle von resistenter Hypertonie als sinnvolles Mittel zur Blutdruckeinstellung gelten, es darf aber nicht als Allheilmittel unkritisch angewandt werden, sondern nur unter Beachtung der Kontraindikationen und unter Einbeziehung der entsprechenden Kontrolluntersuchungen.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Ein gängiger Fehler bei der Behandlung der resistenten Hypertonie ist, den häufig vorhandenen Kochsalz- und Volumenüberschuss nicht ausreichend zu korrigieren. Hierfür bietet sich bei Fehlen von Kontraindikationen Spironolacton an. Auch andere intensive diuretische Maßnahmen, wie z. B. der Ersatz



© Miriam Doerr / stock.adobe.com

der standardmäßigen geringen Thiazid-dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid durch Chlortalidon, sind, speziell bei eingeschränkter Nierenfunktion, sinnvolle Maßnahmen.

HOPE-3

Der Nutzen der antihypertensiven Therapie ist bei einem systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg oder bei hohem kardiovaskulärem Risiko nachgewiesen. Die Frage stellt sich, wie es bei Patienten mit milder Hypertonie (141 – 159 mmHg sys.) und mittelgradigem Risiko aussieht, denn die Daten sind nicht eindeutig. In die HOPE-3-Studie wurden daher nur Patienten mit mittelgradigem kardiovaskulärem Risiko aufgenommen.

Kollektiv

12 705 normotone oder mild hypertensive Probanden mit mittelgradigem kardiovaskulärem Risiko ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung.

Methodik

Die Probanden erhielten randomisiert entweder Candesartan/Hydrochlorothiazid in einer Dosis von 16/12,5 mg/d oder Placebo. Der erste koprimäre Endpunkt war kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Der zweite koprimäre Endpunkt umfasste zusätzlich Wiederbelebung bei Herzstillstand, Herzinsuffizienz und Revaskularisation. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 5,6 Jahre.

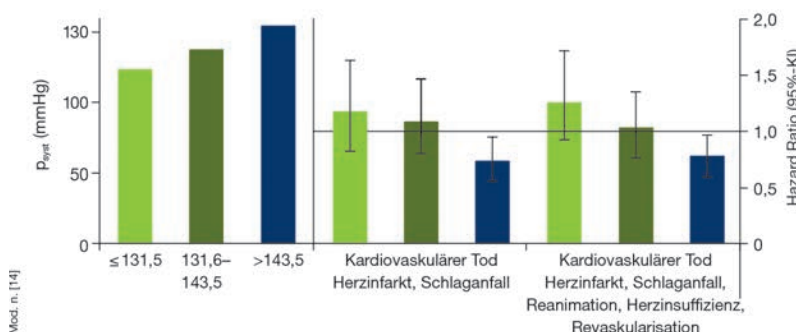
Die wichtigsten Ergebnisse

Der mittlere Ausgangsblutdruck lag bei 138,1/81,9 mmHg; die Blutdrucksenkung war in der aktiv behandelten Gruppe um 6,0/3,0 mmHg höher als in der Placebo-Gruppe. Der erste koprimäre Endpunkt trat in der aktiv behandelten und der Placebo-Gruppe in ähnlicher Häufigkeit auf (4,1 % vs. 4,4 %, HR 0,93; 95%-KI 0,79 – 1,10; $p = 0,40$); ebenso der zweite koprimäre Endpunkt (4,9 % vs. 5,2 %, HR 0,95, 95%-KI 0,81 – 1,11; $p = 0,51$). In einer der drei vorher festgelegten hypothesenbasierten Untergruppen, bei den Probanden im oberen Drittel des systolischen Ausgangsblutdrucks ($> 143,5$ mmHg), zeigte die aktiv behandelte Gruppe eine signifikant geringere Inzidenz beider koprimärer Endpunkte (Abb. 8), während die Probanden im mittleren und unteren Drittel des systolischen Blutdrucks keine Unterschiede in diesen Endpunkten aufwiesen.

Offene Fragen/Kritik

In HOPE-3 waren alle HR unterhalb von 1, sodass sich ein Trend zur Wirksamkeit der antihypertensiven Behandlung abzeichnete. Der Blutdruckunter-

Abb. 8 – Risiko kardiovaskulärer Ereignisse der HOPE-3-Studie in Abhängigkeit vom systolischen Ausgangsblutdruck (p_{syst})



schied in beiden Behandlungsarmen betrug 14,8 mmHg in SPRINT und 6 mmHg in HOPE 3. Diese systolische Blutdrucksenkung um 6 mmHg hätte mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos einhergehen müssen, wenn man von den Befunden in vergleichbaren anderen Studien ausgeht. Möglicherweise war die Kombination Candesartan/Hydrochlorothiazid nicht in gleichem Maße effektiv wie andere Antihypertensiva.

Für diese Erklärungsmöglichkeit gibt es Hinweise: Interessanterweise zeigt eine Metaanalyse keine Senkung der Letalität durch Angiotensinrezeptorblocker, während ACE-Hemmer eine signifikante 10-prozentige Reduktion verursachten. In ähnlicher Weise gibt es auch Hinweise, dass das Hydrochlorothiazid unter den zur Hypertoniebehandlung eingesetzten Diuretika eine vergleichsweise geringe Effektivität aufweist. Es gibt direkte Vergleiche zu Indapamid und Chlortalidon. Hier haben diese Diuretika bedeutend besser abgeschnitten als Hydrochlorothiazid.

Bemerkenswerterweise hat in SPRINT ein erheblicher Anteil der Patienten Chlortalidon bekommen. Ferner lag die Ereignisrate speziell in den unteren beiden Tertilen des Ausgangsblutdrucks so

niedrig, dass die Power der Studie für eine statistische Aussage nicht mehr ausreichte. HOPE-3 hat letztlich die Behandlungsindikation für die milde Hypertonie erneut bestätigt, weil die kardiovaskulären Ereignisse bei Behandlung einer milden Hypertonie zu einer deutlichen Risikominderung geführt haben.

Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der drei Studien

Insgesamt zeigen die neuen Befunde des Jahres 2016 und des Vorjahres, dass speziell die Diskussion um die Zielblutdruckwerte bislang noch nicht abgeschlossen ist. Man kann daher nur vor „Schnellschüssen“ in der Definition der Zielblutdruckwerte warnen. Letztlich wird eine scharfe Grenze schwer zu definieren sein, unter die der Blutdruck zur Erreichung einer relevanten Risikominderung zu senken ist. Zu unterschiedlich sind die Ausgangslagen der einzelnen Studien hinsichtlich weiterer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie der Medikation, um eine einheitliche Empfehlung für die große Masse der Hypertoniker ableiten zu können. Es scheint vielmehr, dass die vorliegenden Studien auf die Notwendigkeit zur individualisierten Entscheidung deuten.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Neue Studienergebnisse zeigen, dass auch bei älteren Hypertonikern ein Zielblutdruck deutlich unter 140 mmHg sinnvoll sein dürfte.
2. Spironolacton ist bei Beachtung der Kontraindikationen, speziell Niereninsuffizienz, ein sinnvolles Zusatzmedikament bei therapieresistenter Hypertonie.
3. Bei intermediärem kardiovaskulärem Risiko führt die Behandlung einer milden Hypertonie zu einer signifikanten Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse.

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Walter Zidek
Kontakt: Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Hindenburgdamm 30,
 D-12203 Berlin, E-Mail: walter.zidek@charite.de.

Literatur: springermedizin.de/mmw

Titel & Keywords: Hypertension update 2016
 Hypertension/recent trials/guideline

INTERESSENKONFLIKT

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: keine. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Kostenlos online punkten 

APOTHEKE + MARKETING bietet Ihnen regelmäßig praxisrelevante Beiträge, die mit einem Punkt von der Bundesapothekerkammer zertifiziert sind.

 Springer Medizin

1. Schritt: registrieren/anmelden: Falls Sie noch keinen Springer-Medizin-Zugang haben und zum ersten Mal teilnehmen, bitten wir Sie, sich einmalig auf der Website www.springermedizin.de zu registrieren. Wir senden Ihnen danach per E-Mail Ihre persönlichen Zugangsdaten zu. Bitte benutzen Sie diese für alle weiteren Teilnahmen zum Login.

2. Schritt: Beitrag auswählen: Nach der Anmeldung (Login) auf springermedizin.de wählen Sie auf der neuen Website in der Kopfleiste „CME“. Unter „Kurse nach Zeitschriften“ wählen Sie dann die Zeitschrift APOTHEKE + MARKETING aus und erhalten alle zertifizierten CME-Kurse. Sie können nun einen CME-Kurs auswählen und starten.

Alternativ finden Sie auf der CME-Seite auch einen extra Button „Apotheker“.

3. Schritt: teilnehmen: Die gewünschte Fortbildung steht Ihnen als CME-Kurs mit PDF-Datei zum Lesen, Herunterladen oder Ausdrucken zur Verfügung. Außerdem finden Sie dort den CME-Fragebogen. Zum Punktesammeln müssen Sie mindestens sieben der zehn Fragen richtig beantworten.

4. Schritt: Punkte sammeln: Nach richtiger Beantwortung von mindestens sieben Fragen senden wir Ihnen umgehend eine Teilnahmebestätigung per E-Mail zu. Sie können Ihre Teilnahmebescheinigungen unter „Mein CME“ einsehen.

Springer-Verlag GmbH | Springer Medizin Kundenservice | Tel.: 0800.77 80-777 | E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME-Fragebogen

Update – Hypertonie

Die SPRINT-Studie untersuchte ...

- den Einfluss von Diuretika auf die Nierenfunktion.
- den Einfluss verschiedener Zielblutdruckwerte bei der anti-hypertensiven Behandlung auf die kardiovaskuläre Prognose.
- den Einfluss des Alters auf die Schlaganfallshäufigkeit.
- den Einfluss von Antihypertensiva auf die Lebensqualität.
- den Einfluss von Betablockern auf die körperliche Leistungsfähigkeit.

Die SPRINT-Studie ergab:

- Ältere Hypertoniker profitieren nicht von einer antihypertensiven Behandlung.
- Antihypertensiva verschlechtern die Lebensqualität.
- Häufigste Nebenwirkung war die Hyperkaliämie.
- Eine strenge Blutdruckeinstellung senkte das Auftreten einer Herzinsuffizienz signifikant.
- Nur bei kardiovaskulären Vorerkrankungen ist die antihypertensive Behandlung sinnvoll.

In der PATHWAY-2-Studie wurde folgende Fragestellung untersucht:

- Sollte der Weißkittelhochdruck entgegen landläufiger Meinung behandelt werden?
- Stellt die maskierte Hypertonie ein kardiovaskuläres Risiko dar?
- Sollte bei resistenter Hypertonie grundsätzlich ein Diuretikum verordnet werden?
- Ist die resistente Hypertonie im Wesentlichen ein Compliance-Problem?
- Ist Spironolacton bei resistenter Hypertonie eine sinnvolle Zusatzmedikation?

Welches ist die wesentliche Nebenwirkung von Spironolacton?

- Hyperkaliämie
- Hyponatriämie
- Hypokalzämie
- Hyperglykämie
- Metabolische Alkalose

Welcher pathogenetische Faktor dürfte bei der resistenten Hypertonie eine erhebliche Rolle spielen?

- Stress
- Übergewicht
- Kochsalz- und Volumenüberschuss
- Hypertriglyzeridämie
- Trainingsmangel

Welche Kontraindikation ist bei der Verordnung von Spironolacton besonders zu beachten?

- Diabetes mellitus
- Herzinsuffizienz
- Chronische obstruktive Lungenerkrankung
- Niereninsuffizienz
- Nierenarterienstenose

Welche Aussage zur resistenten Hypertonie trifft zu? Bei resistenter Hypertonie ...

- kommt eine Niereninsuffizienz so gut wie niemals vor.
- sind ACE-Hemmer kontraindiziert.
- muss immer mit Panikattacken gerechnet werden.
- ist die Senkung der Serumlipide vordringlich.
- muss häufiger mit einer Niereninsuffizienz gerechnet werden als bei unkomplizierter Hypertonie.

Bei Auftreten einer Hyperkaliämie liegen häufig folgende Medikamente zugrunde:

- ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker
- Asthma-Medikamente
- Metformin
- Hydrochlorothiazid
- Insulin

Die HOPE-3-Studie untersuchte ...

- den Einfluss der Niereninsuffizienz auf das kardiovaskuläre Risiko.
- den Effekt einer zusätzlichen antihypertensiven Behandlung bei intermediärem kardiovaskulärem Risiko.
- das Demenz-Risiko bei Hypertonie.
- den Einfluss des Blutdrucks auf die Häufigkeit des M. Parkinson.
- das Diabetes-Risiko unter RAS-Blockern.

Die HOPE-3-Studie ergab:

- Durch RAS-Blocker kann ein Diabetes mellitus induziert werden.
- Bei milder Hypertonie senkt eine zusätzliche Behandlung mit Candesartan/Hydrochlorothiazid das kardiovaskuläre Risiko.
- Das Demenz-Risiko ist bei milder Hypertonie unverändert.
- Bei Diabetes mellitus bringt eine antihypertensive Behandlung wenig.
- Eine Niereninsuffizienz verändert das kardiovaskuläre Risiko nicht.