

# Hypertoniemanagement: komplizierter als gedacht

Alte und neue Erkenntnisse im Vergleich

Dass die Hypertonie gefährlich und eine therapeutische Herausforderung ist, gilt als bekannt. Neuere Studien und Subgruppenanalysen haben zu einigen Gesichtspunkten des Managements zusätzlich verwirrende Ergebnisse erbracht.

---

## MEDSCAPE CARDIOLOGY

---

### Niedrigere Zielwerte in der Blutdrucksenkung bei KHK-Patienten

Viele grosse Studien dokumentieren, wie wichtig das Ausmass der Blutdrucksenkung für die Verhinderung von kardiovaskulären Komplikationen wie Schlaganfall und Herzinfarkt ist. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der nachfolgend beschriebenen Studie. Hier zeigte sich, dass bei Patienten mit KHK niedrigere Zielwerte angestrebt werden sollten als die Empfehlung < 140/90 mmHg der aktuellen Leitlinien.

In der CAMELOT-Studie (Comparison of Amlodipin versus Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis) wurde die Wirkung einer blutdrucksenkenden Therapie mit dem Kalziumantagonisten Amlodipin ( $\leq 10$  mg/Tag), dem ACE-Hemmer Enalapril ( $\leq 20$  mg/Tag) und Plazebo bei 1991 Patienten mit bekannter KHK und normalem Blutdruck auf die Atherosklerose und kardiovaskulären Endpunkte untersucht. Der durchschnittliche Blutdruck war 129/78 mmHg. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten irgendeines kardiovaskulären Ereignisses definiert. Die Patienten wurden zusätzlich mit einer Standardtherapie (Statin, Acetylsalicylsäure [ASS], Diuretikum, Betablocker oder Alphablocker) behandelt.

Es hat sich gezeigt, dass sowohl unter Amlodipin (Norvasc® und Generika) als auch unter Enalapril (Reniten® und Generika) eine signifikante Senkung des Blutdrucks von 4,8/2,5 und 4,9/2,4 mmHg gemessen wurde. Unter Plazebo wurde hingegen ein Anstieg um 0,7 beziehungsweise 0,6 mmHg verzeich-

## Merksätze

- Möglicherweise ist die Blutdruckreduktion an sich wichtiger als die Wahl einer bestimmten Substanz.
- In der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt scheinen verschiedene Statine unterschiedlich gut zu wirken, was am Ausmass der erzielten LDL-Cholesterinsenkung liegen könnte.
- Angiotensinrezeptorblocker scheinen zerebrale vasodilatatorische Wirkungen zu besitzen.
- Die Compliance ist für die Behandlung der Hypertonie wichtig, die Noncompliance als Ursache für Therapieversager wird vielleicht aber doch überschätzt.

net. Beim kombinierten Studienendpunkt ergab sich zwischen dem Kalziumantagonisten und dem ACE-Hemmer kein signifikanter Unterschied. Die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen war jedoch unter Amlodipin im Vergleich zu Enalapril geringer, und es fand sich ein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Hospitalisierungen wegen Angina pectoris durch Amlodipin (41%). Auch bestand ein Trend zu weniger Revascularisierungen in der Amlodipin-Gruppe.

Darüber hinaus wurde in einer Subgruppe von 274 Patienten bei identischem dreiarmligem Studiendesign der Effekt der Medikation auf die Progression der Koronarsklerose mit intravasculärem Ultraschall (IVUS) untersucht. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Atherommasse. Hierbei zeigte sich unter Plazebo eine signifikante Progression der Atherosklerose ( $p = 0,001$ ), unter Enalapril ein Trend zur Progression ( $p = 0,08$ ), und unter Amlodipin kam der atherosklerotische Prozess nahezu zum Stillstand ( $p = 0,31$ ). Somit zeigte sich in dieser Post-hoc-Subgruppenanalyse, dass eine Blutdruckreduktion möglicherweise wichtiger ist als die Wahl einer bestimmten Substanz. Zudem könnte das Ausmass der systolischen Blutdrucksenkung mit eine Rolle gespielt haben.

### Statine nach Herzinfarkt?

Bekanntlich gilt Cholesterin als Risikofaktor für die Entstehung einer KHK. Diskutiert wird, ob Statine eine eigene blutdrucksenkende Wirkung haben. Aus einigen Studien gibt es dafür Hinweise: Eine Metaanalyse der Lipidstudien hat ergeben, dass eine Statintherapie einen geringen, aber statistisch signifikanten Effekt auf den Blutdruck, insbesondere auf den systolischen Wert bei Patienten nach Myokardinfarkt, hat. Eine Subgruppenanalyse der CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events) hingegen widerspricht diesem Ergebnis.

Die CARE-Studie untersuchte die Wirkung von Pravastatin (Selipran® und Generika) auf die Rate koronarer Ereignisse bei Patienten nach Myokardinfarkt, aber mit normalen Blutfettwerten. An der plazebokontrollierten Doppelblindstudie nahmen 4159 Postinfarktpatienten mit einem Gesamtcholesterinwert < 240 mg/dl (LDL 115–174 mg/dl) teil. Die Teilnehmer wurden entweder mit 40 mg/Tag Pravastatin oder Plazebo behandelt. Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre. Es zeigte sich, dass Pravastatin das Hypertonierisiko nicht reduzierte. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), die gezeigt hat, dass eine Therapie mit Atorvastatin (Sortis®) bei Hochdruckpatienten mit normalen oder nur leicht erhöhten Lipidspiegeln das Risiko einer KHK ganz erheblich senkt. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien könnte im Ausmass der Senkung des LDL-Cholesterins liegen.

### Wirkung von Candesartan und Atenolol auf die Arteria carotis

Moderne Antihypertensiva können die Wandigenschaften grosser Arterien günstig beeinflussen. Somit stellt die Evaluation der Wandveränderungen arterieller Gefässe einen wesentlichen Bestandteil des Managements von hypertensiven Patienten dar. Die vorliegende Studie verglich die Wirkung einer Therapie mit Candesartan (Atacand®, Blopress®) und dem Betablocker Atenolol (Tenormin® und Generika) auf die Veränderung der Arteria carotis. Die Untersuchung ergab, dass Angiotensinrezeptorblocker (ARB) und Betablocker unterschiedliche Wirkung auf Karotis und linksventrikuläre Strukturen haben. An der randomisierten Doppelblindstudie nahmen insgesamt 88 Patienten mit essenzieller Hypertonie teil. Ausschlusskriterien waren Diabetes, Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate oder schwere Hypertonie. Die Teilnehmer erhielten über 52 Wochen 8–16 mg/Tag Candesartan oder 50–100 mg/Tag Atenolol und zusätzlich bei Bedarf 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid, 5–10 mg/Tag Felodipin (Plendil® und Generika) oder 4–16 mg Doxazosin (Cardura® CR). Die Intima-media-Dicke (IMD) der Arteria carotis wurde ultrasonografisch und echokardiografisch gemessen. Unter Candesartan zeigte sich eine geringere Reduktion der IMD als unter Atenolol (-0,08 mm vs. -0,29 mm). Nach 52 Wochen war der Durchmesser des Lumens in der Candesartan-Gruppe signifikant grösser als in der Atenolol-Gruppe. Bezüglich des linksventrikulären Muskelmasseindex (LVMI) wurde unter Candesartan eine grössere Reduktion erreicht als unter Atenolol, der innere Durchmesser des

linken Ventrikels war unter Candesartan signifikant reduziert, der Blutfluss in der A. carotis war unter Atenolol reduziert, nicht aber unter Candesartan.

Mehrere Studien, die den Effekt von ARB und Betablockern auf Veränderungen der Arteria carotis und das linksventrikuläre Remodelling bei Hypertonie untersuchten, einschliesslich der LIFE-Studie (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Jedoch hat sich übereinstimmend gezeigt, dass die ARB zerebrale vasodilatatorische Effekte haben.

### Assoziation von Geburtsgewicht und Bluthochdruck

Mehrere epidemiologische Studien zur Gesundheit der afroamerikanischen Bevölkerung zeigen ein deutlich schlechteres Gesundheitsniveau dieser Bevölkerungsgruppe im Vergleich zur weissen Referenzgruppe. Schon in früheren Studien ist ein niedriges Geburtsgewicht mit einer Reihe chronischer Erkrankungen im höheren Lebensalter assoziiert worden, insbesondere mit Hypertonie. Nun gibt es Hinweise, dass in diesem Zusammenhang schwarze Kinder im Vergleich zu weissen benachteiligt sind. Dies ergab eine im Rahmen des Collaborative Perinatal Project (an dem 58960 schwangere Frauen teilnahmen) durchgeführte Analyse unter Berücksichtigung umwelt- und gesellschaftsbedingter Faktoren. Untersucht wurde, welchen Einfluss das Körpergewicht bei Neugeborenen auf den Blutdruck im späteren Leben hat. Die Ergebnisse bestätigten diesen Zusammenhang, aber es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen schwarzen und weissen Kindern. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen war bei schwarzen Kindern jedoch ein höheres Geburtsgewicht mit einem höheren Blutdruck im Alter von sieben Jahren assoziiert.

### Zusammenhang von Diskriminierung und Bluthochdruck

Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Rassismus und Diskriminierung von Probandinnen in der Gesellschaft und erhöhten Blutdruckwerten. Die Ergebnisse früherer Studien diesbezüglich sind widersprüchlich. An der SWAN-Studie (Study of Women's Health across the Nation) nahmen 3300 Frauen verschiedener Nationalitäten im Alter von 42 bis 52 Jahren und mit unterschiedlichem sozioökonomischem Status teil. Verschiedene Faktoren wurden analysiert (Alter, Body-Mass-Index, blutdrucksenkende Therapie, Bildung, Familienanamnese). Die Analyse zeigte deutlich, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Blutdruckwerte und dem Gefühl der Diskriminierung gab.

### Stress und Bluthochdruck

Die schädlichen Auswirkungen von beruflicher Belastung auf den Blutdruck wurden in einer anderen Studie untersucht, an der 8395 weisse Probandinnen und Probanden teilnahmen. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, KHK und Hypertonie. Die wöchentliche Arbeitszeit betrug über 20 Stunden. Die Studie ergab, dass bei Männern, die während des siebeneinhalbjährigen Follow-ups unter starker Belastung standen, die

Blutdruckwerte stärker anstiegen (systolisch um 1,8 mmHg und diastolisch um 1,5 mmHg) im Vergleich zu denjenigen Männern, die nur zu Studienbeginn dem Druck ausgesetzt waren. Somit hatten Männer mit der höchsten Belastung ein um 33 bis 40 Prozent grösseres Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln. Bei Frauen zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Schon frühere Untersuchungen hatten ergeben, dass Probanden umso günstigere Blutdruckwerte aufwiesen, je mehr Unterstützung sie in der Arbeit erfuhren.

**Noncompliance als Ursache für hohen Blutdruck?**

Noncompliance ist eines der grossen praktischen Probleme in der Medizin und wird in der antihypertensiven Therapie als die Hauptursache für anhaltenden Bluthochdruck angesehen. Schätzungsweise nehmen 50 bis 70 Prozent der Patienten ihre Medikamente nicht ein. Diese allgemeine Annahme wurde nun in einer britischen Studie widerlegt. An der randomisierten Studie nahmen 159 hypertensive Patienten (> 150/90 mmHg) teil.

Die Medikation erfolgte unter Kontrolle. Der Anteil der korrekt eingenommenen Medikamente war mit 88,7 Prozent hoch. Es zeigte sich, dass die «timing compliance» weder in Zusammenhang mit dem systolischen noch diastolischen Wert stand. Im Gegensatz dazu wies eine Subgruppe von Patienten einen gut eingestellten Blutdruck auf, obwohl sie sich nicht an die genaue Verschreibung hielten. Beachtet werden sollte jedoch, dass die Studie nur kurz dauerte, eine antihypertensive Therapie sollte jedoch lebenslang erfolgen. Trotzdem wirft die Studie die Frage auf, welchen Stellenwert die Compliance in der Behandlung der Hypertonie hat. ■

Linda Brookes: Challenging Conventional Wisdom: Hypertension Is More Complex Than Many Believe, *Medscape Cardiology* 10 (2), 2006, posted 08/21/2006.

Interessenkonflikte: keine Angaben

*Claudia Sarkady*

# Bluthochdruck: Halten Hypertoniker die Therapieempfehlungen ein?

Bei vielen Hypertonikern lassen sich die Blutdruckwerte nicht ausreichend senken, weil die Patienten ihre Medikamente aufgrund unangenehmer Nebenwirkungen nicht konsequent einnehmen. Moderne, besser verträgliche Antihypertensiva können die Patientencompliance bessern.

**THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE**

Bluthochdruck erhöht das kardiovaskuläre Risiko signifikant: Etwa 40 Prozent der akuten Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind einer Hypertonie zuzuschreiben. Trotz des Risikos, das mit einem Bluthochdruck einhergeht, und trotz der Verfügbarkeit wirksamer Medikamente wird nur bei 30 Prozent der amerikanischen Hypertoniker eine ausreichende Blutdruckkontrolle erreicht, wie in einem Bericht im «American Journal of Managed Care» steht. Experten gehen davon aus, dass bei mehr als zwei Dritteln der Hypertoniker die Blutdruckwerte nicht gut eingestellt sind, weil sich die Betroffenen nicht an die Therapie-

Merksätze

- Eine konsequente antihypertensive Therapie kann das kardiovaskuläre Risiko senken.
- Um langfristig eine gute Blutdruckkontrolle zu erreichen, sollte der Arzt Antihypertensiva verordnen, die verträglich sind und möglichst nur ein- oder zweimal täglich eingenommen werden müssen.
- Neue Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Patientencompliance recht gut ist, wenn Angiotensinrezeptorblocker, ACE-Hemmer oder moderne Kalziumkanalblocker verordnet werden.

empfehlungen halten. Angesichts der hohen Kosten, welche die unbehandelte Hypertonie und ihre Komplikationen verursachen, sollte schon aus ökonomischen Gründen versucht werden, die Patientencompliance zu verbessern.

**Nebenwirkungen blutdrucksenkender Mittel**

Viele Hypertoniker sind beschwerdefrei und bekommen erst durch die blutdrucksenkenden Medikamente unangenehme Symptome wie trockenen Husten, Schwindel, Übelkeit oder

Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen führen dazu, dass zahlreiche Patienten ihre Medikamente absetzen, weil die unmittelbaren unerwünschten Effekte subjektiv stärker wiegen als der langfristige Nutzen der Antihypertensiva. In einer Untersuchung mit 623 Hypertonikern berichteten 41 Prozent der Patienten über Nebenwirkungen, und fast die Hälfte von ihnen änderte das Behandlungsschema ohne Rücksprache mit dem Arzt. Diejenigen, die Probleme mit ihren Medikamenten hatten, reduzierten die Dosis sehr viel häufiger, oder sie setzten das Medikament ganz ab, während die Patienten, die keine Probleme angaben, viel eher das Therapieschema einhielten.

**Wie lässt sich die Compliance verbessern?**

Verschiedene Massnahmen tragen dazu bei, dass Patienten sich an die Therapieempfehlungen des Arztes halten. So ist bekannt, dass ein unkompliziertes Einnahmeschema die Mitarbeit des Patienten fördert. Günstig ist es, wenn das Antihypertensivum nur einmal täglich eingenommen werden muss – dennoch zeigt die Fachliteratur, dass selbst dann nur 76 Prozent der Hypertoniker die Behandlung konsequent durchführen.

Ob die medikamentöse Behandlung beibehalten wird, hängt auch vom Versichertenstatus und von den Therapiekosten ab. So ergab eine US-amerikanische Studie, dass viele Patienten auf Medikamente, die hohe Zuzahlungen erfordern, lieber verzichten und andere Mittel bevorzugen, die mit geringeren Zuzahlungen verbunden sind.

Patientenschulungen, Verhaltensmassnahmen sowie Massnahmen seitens der Anbieter zielen ebenfalls darauf ab, die Patienten zu einer zuverlässigeren Medikamenteneinnahme zu motivieren. Dabei scheinen insbesondere Verhaltensmassnahmen erfolgreich zu sein, denn diese führen nicht nur zu einer regelmässigeren Medikamenteneinnahme, sondern auch zu besseren klinischen Ergebnissen.

Schliesslich können auch neuere Medikamente mit einem besseren Verträglichkeitsprofil zur Therapietreue der Patienten beitragen.

**Wahl des Antihypertensivums**

Je nach Nebenwirkungsprofil werden die verschiedenen blutdrucksenkenden Medikamente mehr oder weniger zuverlässig eingenommen. Eine grosse Untersuchung mit über 21 000 Hypertonikern ergab, dass die Persistenzrate (Anteil der Patienten, die das ursprünglich verordnete Antihypertensivum beibehielten) nach einem Jahr bei Gabe von Angiotensinrezeptorblockern am höchsten war (64%), gefolgt von ACE-Hemmern (58%), Kalziumkanalblockern (50%), Betablockern (43%) und Thiaziddiuretika (38%).

Ein Teil der Studienkohorte (n = 15 175) wurde vier Jahre lang nachbeobachtet. Es zeigte sich, dass die Persistenz nach 48 Monaten unter der Therapie mit Angiotensinrezeptorblockern (ARB) immer noch signifikant grösser war (50,9%) als unter Kalziumkanalblockern (40,7%), Betablockern (34,7%) und Thiaziddiuretika (16,4%), doch zwischen ARB (50,9%) und ACE-Hemmern (46,5%) wurde kein signifikanter Unterschied mehr beobachtet.

Eine italienische Studie analysierte die Daten von über 14 000 Hypertonikern, die erstmals ein blutdrucksenkendes Mittel verschrieben bekommen hatten. Die Untersucher stellten fest, dass die Patienten, die initial einen ARB verordnet bekommen hatten, ein Jahr später die antihypertensive Therapie tendenziell besser einhielten als diejenigen, welche die Behandlung mit einem ACE-Hemmer, einem Kalziumkanalblocker oder mit Diuretika begonnen hatten. Die Persistenzraten waren geringer, wenn die Patienten betagter waren, langfristig weitere Medikamente einnehmen mussten oder wenn sie aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung schon einmal stationär behandelt worden waren.

Neue Daten, die im Jahr 2005 auf dem wissenschaftlichen Kongress der American Society of Hypertension (ASH) präsentiert wurden, stützen diese Berichte. Eine retrospektive Analyse der Daten von zirka 11 Millionen Hypertonikern, die mit einer blutdrucksenkenden Therapie begonnen hatten, ergab, dass das Risiko des Therapieabbruchs unter Amlodipin (Norvasc® und Generika) um 39 Prozent, unter Hydrochlorothiazid um 62 Prozent und unter Lisinopril (Zestril® und Generika) um 24 Prozent höher war als unter dem ARB Valsartan (Diovan®, Provas®). Mehr Patienten aus der Valsartan-Gruppe nahmen auch noch nach 24 Monaten ihr Medikament ein (40%) als in der Hydrochlorothiazid-Gruppe (25%), in der Amlodipin-Gruppe (30%) oder in der Lisinopril-Gruppe (35%).

Eine kleinere Studie mit 347 Patienten, die ebenfalls auf dem ASH-Kongress vorgestellt wurde, untersuchte die «Adhärenz» (Befolgen der therapeutischen Empfehlungen). Nach 24 Monaten verzeichneten die Untersucher die grösste Adhärenzrate unter ARB (78,5%), gefolgt von den ACE-Hemmern (74,5%) und dem Kalziumkanalblocker Lercanidipin (Zanidip®) mit 67,3 Prozent.

Letzten Endes liegt es in der Verantwortung der Patienten, für eine gute Blutdruckkontrolle zu sorgen, denn sie müssen die Medikamente regelmässig einnehmen und Diätvorschriften befolgen. Die Anbieter können die Patienten in ihren Bemühungen unterstützen, indem sie die Einnahmeanweisungen vereinfachen und indem die erforderliche Tagesdosis auf möglichst wenige Einzeldosen verteilt wird. Medikamente wirken selten, wenn sie in der Schublade liegen bleiben – in diesem Punkt dürften sich Ärzte und Patienten einig sein, heisst es im «American Journal of Managed Care». ■

After the Diagnosis: Adherence and Persistence With Hypertension Therapy. The American Journal of Managed Care 2005; 11, No. 13 (Supplement November): S395-S399.

Interessenlage: Das Supplement wurde gesponsert von Novartis Pharmaceuticals. Einer der für die Ausgabe verantwortlichen Redakteure, Howard S. Weintraub von der New York University School of Medicine, New York, deklariert finanzielle Verbindungen zu den Firmen AstraZeneca, CV Therapeutica, Novartis, Pfizer, Takeda und Wyeth.

*Andrea Wülker*