

Blutdrucksenkung auch bei leichter Hypertonie sinnvoll

Weniger Stroke und geringere Mortalität «wahrscheinlich»

Zwei systematische Übersichten haben die Datenlage zum Nutzen der Blutdrucksenkung bei Hypertonie Grad 1 sowie zu verschiedenen Blutdruck-Screeningmethoden auf den heutigen Stand gebracht.

Annals of Internal Medicine

Die Zahl der Patienten mit einer Hypertoniediagnose nimmt stetig zu. Die meisten haben eine arterielle Hypertonie Grad 1 (systolisch 140–159 mmHg und/oder diastolisch 90–99 mmHg) und keine symptomatische Herz-Kreislauf-Erkrankung. Ausgerechnet für diese grosse Patientengruppe ist die Datenlage zur Therapieempfehlung umstritten, denn bisher konnte keine einzige Studie zur Blutdrucksenkung bei unkomplizierter Hypertonie Grad 1 einen klaren Behandlungsnutzen belegen. Die meisten Behandlungsstudien nahmen nur Teilnehmer mit Hypertonie Grad 2 oder 3 auf oder richteten ihr Augenmerk auf kardiovaskuläre Hochrisikopopulationen. Behandlungsempfehlungen für

Hypertonie Grad 1 wurden aus deren Ergebnissen extrapoliert, was nicht unbestritten blieb. Immerhin zeigen die Daten, dass die durch blutdrucksenkende Therapien erzielten relativen Risikoreduktionen bei einem breiten Spektrum von hypertensiven und normotensiven Individuen mit erhöhtem Herz-Kreislauf-Risiko ähnlich ausfallen. Auch epidemiologische Daten stützen die Auffassung, dass der Blutdruck selbst im tieferen Bereich hypertoner Werte mit den kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist.

Cochrane-Review 2012: negativ

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2012 stützte sich auf vier Studien bei 8912 Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit 167 primären Endpunktereignissen und konnte keinen Nutzen der blutdrucksenkenden Pharmakotherapie bei Hypertonie Grad 1 nachweisen. Nun hat die Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) diese seinerzeitige Datenbasis um die ihr zur Verfügung stehenden individuellen Patientendaten aus bisherigen BPLTTC-Studien erweitert (1). Arbeitshypothese war dabei, dass eine pharmakologische Blutdrucksenkung bei Personen mit Hypertonie Grad 1 ohne vorbestehende manifeste Herz-Kreislauf-Erkrankung schwere kardiovaskuläre Ereignisse verhütet.

Update 2014: doppelt so viele Patienten und ...

Die Datenquellen für das Update des Cochrane-Reviews umfassten die ursprünglich berücksichtigten Studien, Ergebnisse der Suche in Datenbanken sowie die BPLTTC-Studien. Auswahl-

kriterien waren Patienten ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung mit einer Hypertonie Grad 1 entsprechenden Blutdruckwerten, die randomisiert Antihypertensiva oder Placebo beziehungsweise eine intensivere oder weniger intensive Therapie erhalten hatten.

Insgesamt wurden die Daten von 15 266 Patienten zwischen 18 und 60 Jahren analysiert (7842 in aktiven und 7424 in Kontrollgruppen). Die individuellen Patientendaten erlaubten zehn Vergleiche in Studien, bei denen die meisten Teilnehmer einen Diabetes hatten, aus den gepoolten Daten wurden drei Vergleiche für Studien bei Teilnehmern ohne Diabetes vorgenommen. Die durchschnittliche Blutdrucksenkung lag bei 3,6 mmHg systolisch und 2,4 mmHg diastolisch.

Über fünf Jahre gesehen betrug die Odds-Ratios (OR) für Gesamt-Herz-Kreislauf-Ereignisse 0,86 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,74–1,01), für Stroke 0,72 (95%-KI: 0,55–0,94), für Koronarereignisse 0,91 (95%-KI: 0,74–1,12), für Herzinsuffizienz 0,80 (95%-KI 0,57–1,12) und für kardiovaskuläre Todesfälle 0,75 (95%-KI: 0,57–0,98). Die OR für die Gesamttodesfälle betrug 0,78 (95%-KI: 0,67–0,92).

Sekundäre Analysen fanden eine geringe Heterogenität bei allen Endpunkten, und auch das Risiko für Bias innerhalb von Studien wurde gesamthaft als niedrig eingeschätzt. Die diastolischen Blutdrucksenkungen waren in den drei Studien, die eine intensivere mit einer weniger intensiven Therapie verglichen, am grössten. Wurden diese ausgeschlossen und nur die plazebokontrollierten Studien berücksichtigt, ergaben sich sehr ähnliche OR wie in der Primäranalyse. Generell waren Behandlungsabbrüche wegen Nebenwirkungen in den aktiven Gruppen häufiger.

... «wahrscheinlicher» Therapie-nutzen

In diesem systematischen Review mit Metaanalyse zeigten sich Hinweise für günstige kardiovaskuläre Auswirkungen einer blutdrucksenkenden Therapie bei Patienten mit Hypertonie Grad 1 ohne Zeichen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Behandlungsbeginn. Die Reduktionen bei Stroke, kardiovaskulären Ereignissen und der Gesamtmortalität erreichten statistische Signifikanz.

MERKSÄTZE

- ❖ Die Evidenzbasis zum Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung bei Patienten mit Hypertonie Grad 1 ist dürftig.
- ❖ Ein systematischer Review mit Metaanalyse von über 15 000 Patienten kommt zum Schluss, dass eine pharmakologische Blutdrucksenkung bei Patienten mit leichter Hypertonie ohne manifeste Herz-Kreislauf-Erkrankung «wahrscheinlich» einen Behandlungsnutzen bietet.
- ❖ Die Risikoreduktionen waren namentlich für Stroke, kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität statistisch signifikant.
- ❖ Das ambulante BD-Monitoring ist der Referenzstandard zur Bestätigung erhöhter Praxis-BD-Werte beim Screening.

Schutz vor Fehldiagnosen und Übertherapie beim BD-Screening dank ambulantem Blutdruckmonitoring

Ein erhöhter Blutdruck ist der wichtigste Faktor, der zur Gesamt- und Herz-Kreislauf-Mortalität beiträgt. Entsprechend wird heute ein breites Screening zum Auffinden bisher nicht erkannter Hypertonikerinnen und Hypertoniker befürwortet. Wie dies im Detail zu geschehen hat und wie ein Verdachtsmoment aufgrund isolierter Messwerte zu bestätigen ist, wird in den Empfehlungen verschiedener Fachorganisationen und Länder nicht einheitlich gesehen. Die Hypertonie-Guideline 2013 der ESC/ISH empfiehlt ein ambulantes Blutdruckmonitoring bei Verdacht auf «Weisskittelhypertonie» zur Klärung von Fällen mit Hypertonie Grad 1 bei Messung in der Arztpraxis oder hohen Praxiswerten ohne Zeichen für asymptomatische Organschäden sowie bei Verdacht auf eine maskierte Hypertonie mit hochnormalen BD-Werten in der Praxis oder normalen BD-Werten bei Patienten mit asymptomatischen Organschäden oder hohem kardiovaskulärem Risiko, ferner auch bei sehr variablen BD-Werten in der Praxis, Verdacht auf Präeklampsie oder zur Erkennung von echter oder falscher Therapieresistenz (3).

Im Hinblick auf eine Präzisierung der US-amerikanischen Empfehlungen wurde ein systematischer Review für die U.S. Preventive Services Task Force auf den neuesten Stand gebracht (4). Die Arbeitsgruppe fand nur gerade eine einzige randomisierte kontrollierte Studie zum BD-Screening bei über 65-Jährigen. Diese zeigte bei den zum Screening Randomisierten eine kleine, aber statistisch signifikante Reduktion der Hospitalisationen wegen akuten Myokardinfarkts.

Zu den verschiedenen Methoden der Blutdruckerfassung fanden die Autoren, dass das ambulante systolische BD-Monitoring unabhängig von der Praxismessung konsistent und statistisch signifikant Stroke sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse vorherzusagen vermochte (Hazard-Ratio: 1,28–1,40 in 11 Studien). Von Personen, die bei der Praxismessung erhöhte BD-Werte gezeigt hatten, blieben nach Bestätigung ausserhalb der Praxis noch 35 bis 95 Prozent hypertensiv (27 Studien). Auch das systolische Heim-BD-Monitoring schien auf ähnliche Weise prädiktiv zu sein wie das ambulante BD-Monitoring, hierzu lagen aber für definitive Schlüsse zu wenige Studien vor. Die kardiovaskulären Ereignisraten bei Personen mit bestätigter Weisskittelhypertonie beim Screening glichen denjenigen beim Screening Normotensiver. In 40 Studien variierte die Hypertonieinzidenz bei Rescreening innerhalb von sechs Jahren beträchtlich. Dies traf besonders auf Ältere, Personen mit hochnormalen BD-Werten oder Übergewicht sowie auf Afroamerikaner zu. Der Review bestätigt somit, dass das ambulante BD-Monitoring der Referenzstandard zur Bestätigung erhöhter Praxis-BD-Werte beim Screening ist, um Fehldiagnosen und Übertherapien bei isolierter Praxishypertonie auszuschliessen.

Die in den berücksichtigten Studien erzielten bescheidenen Blutdrucksenkungen und die eher geringen Fallzahlen bei den klinischen Ereignissen führten zu weiten Konfidenzintervallen und schränkten die Beweiskraft zur Testung der Schutzhypothese ein, wie die Autoren kritisch anmerken. Dennoch stellen sie fest, dass eine Blutdrucksenkung auch bei Hypertonie Grad 1 «wahrscheinlich» einen Behandlungsnutzen stiftet, der besonders bei Patienten mit einem erhöhten absoluten kardiovaskulären Risiko durchaus substanzvoll sein könnte.

Diese Resultate liegen auf derselben Linie wie diejenigen grosser Behandlungsstudien bei Patienten mit höheren Ausgangsblutdrücken oder vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die hier bei Patienten mit leichter Hypertonie gefundenen proportionalen Risikoreduktionen sind denjenigen in anderen Subgruppen ähnlich, was die Auffassung stützt, dass die relativen Effekte einer Blutdrucksenkung auf verschiedene Patientengruppen übertragen werden können.

Grösserer präventiver Nutzen bei über 60-Jährigen?

Die hier beobachtete positive Auswirkung einer medikamentösen Blutdrucksenkung bei Grad-1-Hypertonikern unterscheidet sich vom negativen Ergebnis des ursprünglichen Reviews. Dies erklären die Autoren mit dem Einschluss von Patienten mit Diabetes oder Intensivierung einer vorangegangenen antihypertensiven Therapie, vor allem aber mit einer viel höheren statistischen Aussagekraft durch die Verdoppelung der Patientenzahlen und die Vervielfachung der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber der seinerzeitigen Metaanalyse.

Zwar hatten die hier berücksichtigten leichten Hypertoniker keine vorbestehenden manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dennoch war ihr Fünfjahresrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle keineswegs trivial (kardiovaskuläre Ereignisse: 7,4%, Stroke: 2,8%, Koronareignisse: 4,6%, Herzversagen: 2,4%, Gesamtmortalität: 6,6%, kardiovaskuläre Todesfälle:

3,1%). Auch die von den Autoren berechneten absoluten Risikoreduktionen für die verschiedenen klinischen Ereignisse leiden an sehr weiten Konfidenzintervallen und sind daher kaum zuverlässig. «Eine definitive, statistisch ausreichend aussagekräftige grosse Studie bei Patienten mit Hypertonie Grad 1 wäre eine wichtige Erweiterung der Evidenzbasis, aber die Wahrscheinlichkeit, dass diese durchgeführt wird, erscheint klein», so ihr Kommentar. In der Zwischenzeit sei eine auf der Abschätzung des individuellen absoluten Risikos basierende Entscheidung zur medikamentösen Blutdrucksenkung bei Patienten mit leichter Hypertonie wohl der beste Weg.

Ein begleitendes Editorial erinnert daran, dass die Ergebnisse dieses Reviews keine Auskunft darüber geben können, ob auch Patienten über 60 Jahre mit leichter Hypertonie einen Behandlungsnutzen durch die antihypertensive Therapie erfahren, da diese von der Analyse ausgeschlossen waren (2). Allerdings sprächen die bei jüngeren Populationen trotz bescheidener Blutdrucksenkung erzielten signifikanten Reduktionen bei harten klinischen Endpunkten für sogar noch grössere absolute Reduktionen bei Populationen mit höherem Risiko wie eben älteren Menschen und Individuen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder rassischen, beziehungsweise ethnischen Risikofaktoren. ❖

Halid Bas

1. Sundström J et al.: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162(3): 184–191.
2. Wright JT: The benefits of detecting and treating mild hypertension: what we know, and what we need to learn. *Ann Intern Med* 2015; 162(3): 233–234.
3. Mancia G et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
4. Piper MA et al.: Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: an updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162(3): 192–204.

Interessenkonflikte: Verschiedene Autoren deklarieren Forschungsgelder aus öffentlichen Quellen.