

Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK), Lausanne

Blood Pressure is Coming Home – Back to Cardiology

Ein erhöhter arterieller Blutdruck und erhöhtes Plasmacholesterin gehören zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Ihnen war das Satellitensymposium «Hypertension and hypercholesterolemia: a challenge at heart», welches von Servier (Suisse) SA unterstützt wurde, gewidmet. Der vorliegende Bericht fasst das Referat über Hypertonie zusammen.

Vier Mio. kardiovaskuläre Tote pro Jahr in Europa, davon 700'000 vor ihrem 65. Geburtstag, das ist die traurige Bilanz der WHO-Todesstatistik, stellte Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka, Zürich, fest. Mehr als 50% der Bevölkerung hatten im Jahre 2005 einen ungünstigen Blutdruck (140/90 oder antihypertensive Therapie) und mehr als 90% erhöhte Cholesterinwerte (> 5 mmol/l) gemäss den Europäischen Guidelines zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten vom Jahr 2003 (Westin S. BMJ. 2005; 330: 1461–1462). Die Hypercholesterinämie verdoppelt das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Hypertonie. Für die blutdrucksenkende Behandlung werden gemäss den ESC/ESH Guidelines for Management of Hypertension 2013 Thiaziddiuretika, Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB), Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren, Beta-Blocker und weitere empfohlen, wobei alle mit allen kombiniert werden können, mit Ausnahme der Kombination von ARB mit ACE-Inhibitoren.

Sind sie tatsächlich alle gleich? Dieser Frage ging der Referent anhand zahlreicher evidenzbasierter Resultate aus verschiedenen Studien nach. In einer Meta-Analyse an 20 Morbiditäts-Mortalitätsstudien mit insgesamt 158998 Teilnehmern zeigten nur die ACE-Inhibitoren eine signifikante Reduktion der Mortalität (HR 0.90; p = 0.004), während die ARB keinen Effekt auf die Gesamtmortalität ergaben (HR 0.99, p = 0.683) (Vark LC Eur Heart J. 2012; 33: 2088–97).

In der ASCOT-Studie war die Kombination von Perindopril/Amlodipin der Kombination Atenolol/Diuretikum in 19257 Patienten überlegen und in ADVANCE reduzierte die Kombination Perindopril/Indapamid die Gesamtmortalität gegenüber Placebo bei Patienten mit Diabetes.

HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) zeigte, dass eine Hypertoniebehandlung basierend auf Indapamid mit oder ohne Perindopril bei 80-Jährigen und mehr mit einem Zielwert von 150/80 mmHg nutzbringend ist und mit einem reduzierten Risiko für Tod durch Schlaganfall oder irgend einem Grund und für Herzinsuffizienz einhergeht.

ACE-Hemmer – erste Wahl

Die Schlussfolgerung aus diesen Studien ist, dass der ACE-Hemmer die erste Wahl ist. Was ist aber der ideale Partner? ARBs, Beta-Blocker und weiter unbenannte Antihypertensiva sind es nicht. Es bleiben die Calciumantagonisten und eventuell die Thiaziddiuretika. In ASCOT ergab die Kombination von Perin-

dopril/Amlodipin eine Senkung der Gesamtmortalität gegenüber dem ACE-Hemmer Atenolol und einem Thiaziddiuretikum. ACCOMPLISH (NEJM 2008) verglich die Kombination ACE-Hemmer/Hydrochlorthiazid mit einer Kombination aus Calciumantagonist/ACE-Hemmer. Diuretika sind verschiedener als man annimmt, so unterscheiden sich die Diuretika vom Thiazid-Typ im Hinblick auf die renale Ausscheidung und hepatische Metabolisierung, die Halbwertszeit, die Bioverfügbarkeit und die Proteinbindung sehr stark von den Thiazid-ähnlichen Diuretika.

Welches Thiazid-Diuretikum?

Chlortalidon schnitt in den Studien HDFO (vs. RC), MRFIT (vs. HCTZ) und SHEP vs. Placebo besser ab, während keine Studie einen Vorteil für Hydrochlorthiazid zeigte. Die Studien ALLHAT und VHAS (vs. CCB) gingen punktgleich aus, während Hydrochlorthiazid in den Studien MAPPHY (vs. Metoprolol), ANBP (vs. Enalapril) und ACCOMPLISH unterlegen war.

HOPE-3 (Candesartan/HCTZ) vs. Placebo ergab eine bedeutend höhere Senkung des systolischen Blutdrucks durch Candesartan/HCTZ. Diese Kombination versagte aber in der Verhinderung von kardiovaskulärem Tod, von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Lonn NEJM 2016). Candesartan/HCTZ verhinderte auch kardiovaskuläre Ereignisse in Patienten unter Statintherapie nicht (Yusuf NEJM 2016).

SPRINT – intensive Blutdrucksenkung vs. Standardtherapie

Die SPRINT-Studie (The SPRINT Res Group. NEJM 2015; 373:2103.2116) suchte eine Antwort auf die Frage «Senkt ein tieferer Blutdruck das Risiko für Herz- und Nierenerkrankung, Schlaganfall oder altersbedingten Gedächtnis- und Denkverlust?» SPRINT verglich die Wirkung einer antihypertensiven Therapie mit dem Ziel eines systolischen Blutdrucks von < 120 mmHg gegenüber einer Standardtherapie mit Ziel < 140 mmHg. SPRINT rekrutierte Patienten ohne Diabetes mit einem 10 Jahresrisiko nach Framingham von 20%, was einem hohen globalen Risiko entspricht. Das Risiko war in beiden Behandlungsgruppen gleich (20.1%). Je ein Drittel der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wies einen Blutdruck von ≤ 132 mmHg, > 132 mmHg und > 145 mmHg auf. Der mittlere Ausgangswert war in beiden Gruppen 139.7±15.8 bzw. 139.7±15.4 mmHg. Es waren gleichviel Patienten ≥ 75 Jahre alt (28.2%), das Serum-Creatinin betrug 1.07 ± 0.34 in der intensiv behandelten Gruppe und 1.08 ± 0.34 in der Gruppe mit Standardbehandlung. Der mittlere Glucosewert war in beiden Gruppen gleich (98.8 mg/dl). Die intensive Senkung auf 120 mmHg gegenüber 140 mmHg resultierte in einer signifikant geringeren Rate an schweren tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität und einer geringeren Rate an Herzinsuffizienz. Die Rate an Myokardinfarkt,

akutem Koronarsyndrom und Schlaganfall wurde dagegen nicht signifikant gesenkt (HR 0.83 bzw. 1.00, bzw. 0.89). Die Gruppe mit systolischen Ausgangsblutdruck von ≤ 132 mmHg profitierte mehr von der intensiven Senkung (HR 0.70; 0.51–0.95) als die Gruppe mit Blutdruck < 132 bis < 145 mmHg (HR 0.77; 0.57–1.03) und diese mehr als die Gruppe mit Ausgangswert ≥ 145 mmHg (HR 0.83; 0.63–1.09).

Es wurde aber eine signifikant höhere Rate an Einlieferungen in die Notfallstation oder an schweren unerwünschten Ereignissen in der intensiv behandelten Gruppe festgestellt. Diese umfassten Hypotonie, Synkopen, Bradykardie, Elektrolytabnormität, Sturz mit Verletzungsfolge, akute Nierenerkrankung oder akutes Nierenversagen. Der Referent verglich die beiden Studien ACCORD und SPRINT. In ACCORD wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht. Die hauptsächlichsten Unterschiede zwischen ACCORD und SPRINT sind, dass ACCORD wenige statistische Power hatte als SPRINT und ihr primäres Outcome einen höheren Anteil an Ereignissen umfasste, die weniger empfindlich auf Blutdruck sind. Der Nutzen, der in SPRINT beobachtet wurde ist konsistent mit demjenigen früherer Studien, die eine intensivere vs. eine weniger intensive Blutdruckkontrolle untersuchten.

Golden Rules

Zu den Golden Rules gehören:

ACE-Inhibitor, Calcium-Antagonist, Statin. Lifestyle nicht vergessen, Blutdruckziel 130 mmHg oder mit den Initialen der bekannten Rockband ACDC (**A**CE-Inhibitor, **C**a-Antagonist, **D**iuretikum, **C**holesterinsenkung).

Abschliessend erinnerte der Referent an die ASCOT-Studie, die eine Synergie zwischen Atorvastatin, Amlodipin und Perindopril zeigte: Atorvastatin/Amlodipin \pm Perindopril ergab eine Reduktion der kumulativen Inzidenz nicht tödlicher Myokardinfarkte und tödlicher koronarer Herzkrankheit gegenüber von Placebo/Amlodipin \pm Perindopril um 53%, während die Kombination Atorvastatin/Atenolol \pm Thiaziddiuretikum vs. Placebo/Atenolol \pm Thiaziddiuretikum eine nicht signifikante Senkung von 16% ergab. Perindopril zeigte auch in der EUROPA-Studie (Lancet 2003; 362:782-788) an 12218 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ohne Herzinsuffizienz eine hoch signifikante relative Risikoreduktion von kardiovaskulärem Tod, akutem Myokardinfarkt oder reanimiertem Herzstillstand um 20% ($p=0.0003$).

Fazit

- ▶ Erhöhter Blutdruck und hohes Plasmacholesterin gehören zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren
- ▶ Die Antihypertensiva sind nicht alle gleich effektiv trotz guter antihypertensiver Wirkung
- ▶ Nur die ACE-Hemmer senken im Gegensatz zu den Angiotensin-Rezeptorblockern die Gesamtmortalität
- ▶ Die intensivere Senkung des Blutdrucks (120 mmHg vs. 140 mmHg) scheint gemäss SPRINT mit einem günstigeren Outcome einherzugehen
- ▶ Die Golden Rules umfassen ACE-Hemmer, Calcium-Antagonist, Statin, aber Lifestyle nicht vergessen

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium «Hypertension and hypercholesterolemia: a challenge at heart», unterstützt von Servier (Suisse) SA, anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK), 15.–17. Juni 2016, Lausanne