

Therapieziel wurde vereinfacht

Update der Hypertoniebehandlung

Das letzte Jahr stand im Zeichen der Veröffentlichung neuer Therapierichtlinien diverser Fachgesellschaften, darunter der europäischen Gesellschaften für Hypertonie (ESH) und Kardiologie (ESC) (1), des amerikanischen Joint National Committee 8 (JNC 8) (2) sowie der amerikanischen Gesellschaft für Hypertonie (ASH) gemeinsam mit der internationalen Gesellschaft für Hypertonie (ISH) (3). Diese Richtlinien haben vor allem die Diskussion um den Therapiezielwert neu entfacht und diesen mehr oder weniger weitreichend vereinfacht und gelockert. Hinzu kamen praktische Handlungsempfehlungen zur Blutdruckeinstellung durch das American College of Cardiology (ACC) und das Center for Disease Control and Prevention (CDC) (4). Wesentliche Neuerungen der ESH/ESC- wie auch der JNC8-Richtlinien sind, dass konsequent versucht wurde, die Evidenzgrade und Empfehlungsgrade zu gewichten.



L'année dernière a été marquée par la publication de nouvelles directives sur le traitement de diverses sociétés professionnelles, y compris les sociétés européennes d'Hypertension (ESH) et cardiologie (ESC) (1), de l'American Joint National Committee 8 (JNC 8) (2) et de l'American Society of Hypertension (ASH) en commun avec l'International Society of Hypertension (ISH) (3). Ces lignes directrices ont relancé notamment la discussion de la nouvelle cible de traitement et l'ont simplifiée plus ou moins d'une grande portée et l'ont détendu. Il y avait également des recommandations pratiques pour le contrôle de la pression artérielle par l'American College of Cardiology (ACC) et le Center for Disease Control and Prevention (CDC) (4). Les innovations considérables des directives de l'ESH / ESC ainsi que du JNC8 sont les tentatives conséquentes de pondérer les niveaux de preuve et des recommandations.

Randomisierte Studien mit weitreichender Bedeutung wurden zuletzt vor allem im Bereich der interventionellen Therapie der arteriellen Hypertonie veröffentlicht. So wurde die Wirksamkeit der Dilatation bei atherosklerotischen Nierenarterienstenosen sowie die der renalen Denervation durch die neuen Daten sehr in Frage gestellt (5, 6).

Im Folgenden soll auf die neuen Therapiezielwerte, Therapiekonzepte, die Medikamentenwahl und die neuen Erkenntnisse zur invasiven Therapie eingegangen werden.



Dr. med. Thilo Burkard
Basel

Therapiezielwerte gemäss den neuen Richtlinien

Nachdem vor allem für Risikopatienten wie Diabetiker, Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko längere Zeit das Motto „je tiefer desto besser“ verfolgt und immer tiefere Blutdruckziele – zuletzt bis <130/80 mmHg – empfohlen wurden, schliessen sich die innerhalb des letzten Jahres veröffentlichten Richtlinien nun bei fehlender Evidenz den Empfehlungen des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (7) aus dem Jahr 2011 an und lockern die Therapiezielwerte zum Teil wieder deutlich. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Therapieziele bei verschiedenen Patientengruppen.

Vereinfacht gesprochen liegt das neue Therapieziel für in der Praxis gemessene (in-office)-Blutdruckwerte generell bei systolisch <140 mmHg und diastolisch <90 mmHg. Dies auch für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, chronischen Nierenerkrankungen und mit Diabetes, wobei bei letzteren in den europäischen Richtlinien ein diastolischer Wert von <85 mmHg empfohlen wird. Bei betagten Patienten >80 Jahre mit einer guten körperlichen und geistigen Verfassung gilt ein Therapieziel von <150 mmHg systolisch und <90 mmHg diastolisch. Bei gebrechlichen Patienten ist das Ziel individuell je nach Einschätzung des behandelnden Arztes und den Behandlungseffekten festzulegen.

Diskussionen ergeben sich bei den Zielwerten der Gruppe der „älteren“ Patienten unter 80 Jahre. Während es in den europäischen Richtlinien für diese Patientengruppe keine einheitliche Altersdefinition gibt und eher ein Alter von 70 Jahren bis 80 Jahre gemeint ist, fallen in diese Altersgruppe gemäss ASH/ISH und JNC8 Richtlinien Menschen mit einem Alter von 60 bis 80 Jahren (1-3). Die Autoren der JNC8 Richtlinien empfehlen für diese Altersgruppe ein gelockertes Therapieziel von <150/90 mmHg, dies vor dem Hintergrund fehlender grosser randomisierter, kontrollierter Studien, mit tieferen Zielwerten (2). Hingegen bleiben ESC/ESH, wie auch ASH/ISH bei der Empfehlung eines Zielwertes von <140/90 mmHg, solange die Medikation gut toleriert wird^{1,3}. Erstaunlicherweise scherten mehrere Mitglieder des JNC8 Komitees aus und veröffentlichten nur wenige Wochen nach Erscheinen der Richtlinien einen Artikel zur Evidenz eines Blutdruckzieles <140/90 mmHg in dieser Altersgruppe, wobei diesmal auch Ergebnisse von

TAB. 1 Überblick über die neuen Therapiezielwerte verschiedener Patientengruppen (1-3)

Therapiezielwerte	ESH/ESC	JNC8	ASH/ISH
Generelle Population Alter 18–59 Jahre Alter 60–79 Jahre Alter ≥ 80 Jahre	<140/90 mmHg <140/90 mmHg* 140-150/90 mmHg	<140/90 mmHg <150/90 mmHg <150/90 mmHg	<140/90 mmHg <140/90 mmHg <150/90 mmHg
Chronische Nierenerkrankungen	<140/90 mmHg	<140/90 mmHg	<140/90 mmHg
Diabetes mellitus	<140/85 mmHg	<140/90 mmHg	<140/90 mmHg

*bei gutem Vertragen der Medikation. Abkürzungen: ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; JNC8: Eighth Joint National Committee; ASH/ISH: American Society of Cardiology/ International Society of Cardiology

kleineren randomisierten Studien und Beobachtungsstudien mitberücksichtigt wurden (8).

Somit ist es für die Praxis empfehlenswert, die vereinfachten Blutdruckzielwerte von <140/90 mmHg zu übernehmen und bei Diabetikern (diastolisch <85 mmHg), Patienten > 80 Jahre (<150/<90 mmHg) und gebrechlichen Patienten (individuelle Festlegung des Zielwertes) entsprechend anzupassen.

Therapiekonzepte und Medikamentenwahl

Grundlage der antihypertensiven Therapie bleiben für alle Patienten die Lifestyle-Anpassungen mit einem Augenmerk auf eine salzsparende Ernährung, einen moderaten Alkoholkonsum, eine Gewichtsabnahme bei Übergewicht und eine ausreichende Bewegung (5–7x pro Woche mindestens je 30 Minuten). Der Beginn der medikamentösen antihypertensiven Therapie richtet sich gemäss den ESH/ESC Guidelines weiterhin nach dem kardiovaskulären Risiko der Patienten. Grundsätzlich gilt, dass bei Patienten mit

einer Grad I Hypertonie (systolisch 140–159 mmHg und/oder diastolisch 90–99 mmHg) und geringem Risiko mehrere Monate Lifestyle-Massnahmen verfolgt werden können, während bei Patienten mit einer Grad II Hypertonie (systolisch 160–179 mmHg und/oder diastolisch 100–109 mmHg) und höherem kardiovaskulären Risiko oder einer Grad III Hypertonie (systolisch ≥180 mmHg und/oder diastolisch ≥110 mmHg) direkt mit einer antihypertensiven Therapie begonnen werden sollte. Als Änderung gegenüber den letzten ESH/ESC Richtlinien werden unabhängig vom Ausgangsrisiko oder von Endorganschäden keine medikamentösen Massnahmen mehr bei Patienten mit hochnormalem Blutdruck (systolisch 130–139 mmHg, diastolisch 85–89 mmHg) empfohlen (1, 9).

Wenig neue Empfehlungen und wenige Unterschiede finden sich in den neuen Richtlinien im Hinblick auf die Auswahl der Medikamente. Mittel der ersten Wahl sind ACE-Inhibitoren (ACE-I), Angiotensin-Rezeptor Blocker (ARB), Diuretika und Kalziumantagonisten (Ca-Antagonisten) (1-3). Dies bedeutet lediglich für die amerikanischen JNC8 Richtlinien eine wesentliche Änderung, da in diesen bislang Thiazid-Diuretika als Mittel der ersten Wahl empfohlen wurden und alle anderen Medikamente zur 2. Wahl gehörten (2). Die Betablocker sind dagegen ausschliesslich in den ESC/ESH Richtlinien Mittel der ersten Wahl.

Prinzipiell gilt es die Auswahl der Medikamente anhand von Begleiterkrankungen zu treffen (siehe Tabelle 2) (1). Da jedoch bei einem Grossteil der genannten Indikationen ACE-I/ARB oder Ca-Antagonisten als Mittel der Wahl empfohlen werden, ist für die Praxis ein Vorgehen entsprechend den britischen 2011er NICE Richtlinien einfach und praktikabel (Abbildung 1) (7). Entscheidend für die Praxis ist vor allem, dass der Blutdruck gesenkt wird. Mehr in den Vordergrund gerückt ist in den neuen Richtlinien die Kombinationstherapie. So gilt gemäss den ESH/ESH und den ASH/ISH Empfehlungen, dass bei milden Blutdruckerhöhungen und tiefem oder moderatem kardiovaskulären Risiko mit einer Monotherapie begonnen werden sollte und bei deutlichen Blutdruckerhöhungen und/oder einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko direkt eine Zweier-Kombination eingesetzt werden sollte (1, 3). Bevorzugte Zweier-Kombinationen sind hierbei ACE-I/ARB und

TAB. 2 Medikamentenwahl in Abhängigkeit der klinischen Situation; Empfehlungen entsprechend den ESH/ESC Richtlinien (1)

Klinische Situation	Medikamentenklasse
Asymptomatische Endorganschäden: Linksventrikuläre Hypertrophie Asymptomatische Atherosklerose Mikroalbuminurie Renale Dysfunktion	ACE-I, ARB, Ca-Antagonist Ca-Antagonist, ACE-I ACE-I, ARB ACE-I, ARB
Manifeste Erkrankungen: Status nach Stroke Status nach Myokardinfarkt Angina pectoris Herzinsuffizienz Aortenaneurysma Vorhofflimmern, Prävention Vorhofflimmern, Frequenzkontrolle Schwere Niereninsuffizienz/Proteinurie Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Keine spezifische Empfehlung BB, ACE-I, ARB BB, Ca-Antagonist Diuretika, BB, ACE-I, ARB, MCRA BB ARB, ACE-I, BB, MCRA BB, Ca-Antagonist (Nicht-Dihydropyridine) ACE-I, ARB ACE-I, Ca-Antagonist
Andere Situationen: Isolierte systolische Hypertonie Metabolisches Syndrom Diabetes mellitus Schwangerschaft Afrikanische Abstammung	Diuretika, Ca-Antagonist ACE-I, ARB, Ca-Antagonist ACE-I, ARB Methyldopa, BB, Ca-Antagonist Diuretika, Ca-Antagonisten
Abkürzungen: ACE-I: ACE-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor Blocker; Ca-Antagonist: Kalziumantagonist; MCRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist	

Diuretika, ACE-I/ARB und Ca-Antagonisten oder Diuretika und Ca-Antagonisten. Ausdrücklich abgeraten wird von einer Kombination zweier Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, also von einem ACE-I mit einem ARB (1). Dies gilt auch für die Kombination eines ACE-I oder ARB mit Renin-Inhibitoren, wobei die letztgenannten weiterhin keinen Eingang in die Therapieempfehlungen gefunden haben. Dies gilt nicht für Kombinationen eines ACE-I oder eines ARB mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten wie zum Beispiel im Setting einer therapie-refraktären Hypertonie.

Während der Titrationsphase nach Neudiagnose einer Hypertonie sollten Patienten konsequent alle 2–4 Wochen kontrolliert und die Medikation angepasst respektive ausgebaut werden, bis der Zielwert erreicht wird. Der Therapieerfolg sollte auch ausserhalb der Arztpraxis überprüft werden – dies durch standardisierte Heim-Blutdruckmessungen oder ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen, wobei wir wie zahlreiche andere Zentren auch der 24-Stunden-Blutdruckmessung den Vorzug geben. Sobald der Zielwert erreicht ist, kann das Kontrollintervall auf 3–6 Monate verlängert werden. Ein praxisnaher Vorschlag eines Algorithmus zur Verbesserung der Hypertoniekontrolle wurde Ende 2013 gemeinsam von der American Heart Association, des American College of Cardiology und den Centers for Disease Control and Prevention veröffentlicht (Abbildung 2) (4). Der Algorithmus basiert auf den Erfahrungen eines Programms zur Verbesserung der Hypertoniekontrolle bei mehr als drei Millionen Mitgliedern eines integrierten Gesundheitsfürsorgers – der Kaiser-Permanente Northern California. Mit diesem Programm konnte zwischen 2001 und 2011 die Anzahl kontrollierter Hypertoniepatienten von 44% auf 87% verbessert werden (10).

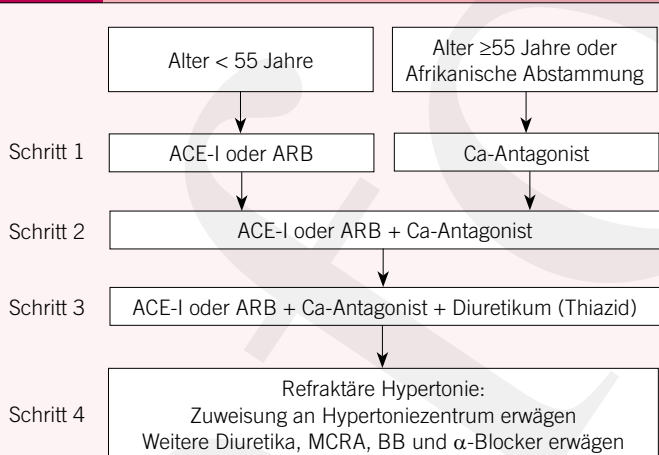
Als Hauptgründe für ein Nicht-Erreichen der Blutdruckziele werden in den ESH/ESC Richtlinien neben einer geringen Therapieadhärenz der Patienten eine sogenannte „Physician inertia“ angeführt (1). Dies beschreibt die Tendenz, dass erhöhte Blutdruckwerte im Rahmen von Visiten durch die behandelnden Ärzten häufig eher als situativ angesehen werden und nicht beachtet werden. Grundsätzlich jedoch sollte bei erhöhten Blutdruckwerten jeweils die Situation hinterfragt werden. Die häufigsten Ursachen sind demnach eine noch nicht ausreichende Therapie, eine geringe Therapie-Adhärenz oder eine Weisskittelhypertonie (1).

Invasive Therapien auf dem Prüfstand

Hinsichtlich der invasiven Therapiemöglichkeiten bei einer arteriellen Hypertonie wurden zuletzt zwei Studien veröffentlicht, die grosse Beachtung fanden.

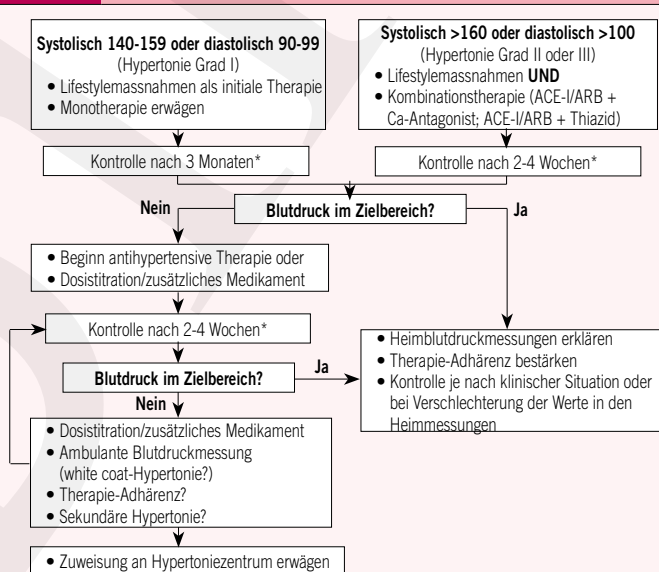
In der CORAL Studie wurde bei knapp 950 Patienten mit einer relevanten arteriosklerotischen Nierenarterienstenose und erhöhten Blutdruckwerten mit einer mindestens Zweier-Kombinationstherapie oder einer mindestens mittelschweren Niereninsuffizienz eine optimale medikamentöse Therapie (OMT) mit einer OMT und Stentimplantation verglichen (6). Die OMT bestand gemäss Protokoll aus der Kombination eines ARB mit oder ohne Thiazid-Diuretikum, einem Ca-Antagonisten sowie einem Statin als Lipidsenker. Über einen Zeitraum von 43 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der beiden Studienendpunkte, Auftreten eines kardiovaskulären oder renalen Ereignisses. Somit liegt eine weitere Studie vor, die keine signifikanten Vorteile eines invasiven Vorgehens bei atherosklerotischer Nierenarterienstenose zeigt

ABB. 1 Therapiealgorithmus entsprechend den britischen NICE Guidelines (7)



Abkürzungen: ACE-I: ACE-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor Blocker; Ca-Antagonist: Kalziumantagonist; MCRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; BB: Betablocker

ABB. 2 Kontrollalgorithmus beim Erwachsenen, adaptiert nach AHA, ACC, CDC (4)



* Kontrollintervall gemäss individuellem Patientenrisiko. Abkürzungen: AHA: American Heart Association; ACC: American College Cardiology; CDC: Centers for Disease Control and Prevention. ACE-I: ACE-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor Blocker; Ca-Antagonist: Kalziumantagonist.

– dies auch bei im Vergleich zu früheren Studien strengeren Einschlusskriterien gemäss Schweregrad der Stenose und strengeren Regeln hinsichtlich eines Cross-overs zwischen den Studienarmen. Dies bedeutet, dass ein konservatives Vorgehen bei dieser Patientengruppe gerechtfertigt ist und ein interventionelles Vorgehen nur bei strenger und idealerweise interdisziplinärer Indikationsstellung bei Versagen der optimalen medikamentösen Therapie durchgeführt werden sollte.

Auf dem Gebiet der renalen Denervation (RDN) wurden die Ergebnisse der doppelt verblindeten SYMPPLICITY HTN-3 Studie publiziert (5). Vorausgegangen waren vielversprechende Ergebnisse von Observationsstudien und unverblindeten randomisierten Studien, die über anhaltende in-office Blutdrucksenkungen

von bis zu 30 mmHg systolisch bei zugleich günstigem Sicherheitsprofil bezüglich der Intervention berichteten (11,12). Die Folge war, dass die Intervention seit 2009 an tausenden von Patienten durchgeführt wurde. In der SYMPPLICITY HTN-3 Studie, die 535 Patienten mit einer therapie-refraktären Hypertonie (erhöhte Werten in den in-office und ambulanten Blutdruckmessungen) einschloss, wurde bei allen Patienten eine Nierenarterienangiographie durchgeführt, während welcher bei den zur RDN randomisierten Patienten die Radiofrequenzablation erfolgte. Für die Vergleichsgruppe diente die Angiographie als Schein-Prozedur. In beiden Gruppen kam es zwar im Verlauf von 6 Monaten zu einem signifikanten Blutdruckabfall der in-office BD-Werte, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (minus 14.1 mmHg in der RDN Gruppe versus minus 11.7 mmHg in der Schein-Gruppe). Das gleiche Bild zeigte sich bei den 24-Stunden-Blutdruckmessungen. Auch hier sank der Blutdruck in beiden Behandlungsarmen gegenüber den Vorwerten jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Gemäss der vordefinierten Subgruppenanalysen gab es allenfalls einen leichten Vorteil hinsichtlich RDN bei Patienten jünger als 65 Jahre und bei Patienten nicht-afrikanischer Abstammung. Dies bedeutet, dass der Hype um die RDN vorerst beendet ist. Die Intervention sollte ohne Vorliegen neuer Daten ausschliesslich Patienten vorbehalten bleiben, die an einem Zentrum ausführlich und interdisziplinär abgeklärt und im Rahmen von Studien oder Registern nachbetreut werden.

Dr. med. Thilo Burkard

Universitätsspital Basel
Medizinische Poliklinik und Kardiologie
Petersgraben 4, 4031 Basel
Thilo.Burkard@usb.ch

Literatur:

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *Journal of hypertension* 2013;31:1281-357.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014;311:507-20.
3. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of clinical hypertension* 2014;16:14-26.
4. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* 2014;63:878-85.
5. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine* 2014;370:1393-401.
6. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *The New England journal of medicine* 2014;370:13-22.
7. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B, Guideline Development G. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Bmj* 2011;343:d4891.
8. Wright JT, Jr., Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Annals of internal medicine* 2014;160:499-503.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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). *Journal of hypertension* 2007;25:1105-87.
10. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013;310:699-705.
11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
12. Symplicity HTN1, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.

Take-Home Message

- ◆ Die neuen Richtlinien europäischer und amerikanischer Fachgesellschaften führen ein generelles Blutdruckziel von systolisch <140 mmHg und diastolisch <90 mmHg ein
- ◆ Bei rüstigen Patienten >80 Jahre ist das generelle Ziel <150 mmHg systolisch, bei gebrechlichen Patienten kann es weiter nach oben angepasst werden
- ◆ Bei Patienten mit einer Grad II Hypertonie empfiehlt es sich mit einer Kombinationstherapie zu beginnen
- ◆ In den Vordergrund der Richtlinien rückt zunehmend das „Wie“ einer guten Blutdruckeinstellung. Erhöhte in-office-Blutdruckwerte sollten jeweils kritisch hinterfragt und die Therapie entsprechend modifiziert werden
- ◆ Die renale Denervation bleibt ihren definitiven Wirkungsnachweis schuldig. Eine Intervention sollte nur nach ausführlicher Abklärung und strenger Indikationsstellung bei Patienten mit therapie-refraktärer Hypertonie im Rahmen von Registern und Studien durchgeführt werden. Ebenso verhält es sich mit der Stentimplantation bei atherosklerotischen Nierenarterienstenosen

Message à retenir

- ◆ Les nouvelles lignes directrices de sociétés professionnelles européennes et américaines introduisent un objectif général de la pression artérielle de <140 mmHg systolique et <90 mmHg diastolique
- ◆ Chez les patients en bonne santé de > 80 ans, l'objectif général et <150mmHG systolique, chez les patients fragiles, celui pourrait être ajusté à des valeurs plus hautes
- ◆ Chez les patients souffrants d'hypertension de grade II, il est recommandé de commencer par une thérapie de combinaison
- ◆ Dans l'avant-garde de la mise au point des lignes directrices est de plus en plus le «comment» d'un bon contrôle de la pression artérielle. Les valeurs de la pression artérielle augmentées en cabinet devraient être analysées de manière critique et le traitement devrait être modifié en conséquence
- ◆ La dénervation rénale reste coupable de la preuve définitive de l'efficacité. Une intervention ne doit être effectuée dans le cadre de registres et d'études, qu'après une enquête détaillée et une indication stricte chez les patients atteints d'hypertension réfractaire. Le même est vrai pour l'implantation de stents dans les sténoses athérosclérotiques de l'artère rénale