

SGAIM Herbsttagung, Montreux 2018

Hypertonie im Zeichen von SPRINT

Der Hypertonie-Workshop anlässlich der Herbsttagung der SGAIM galt den neuen Blutdruckwerten und ihrer Erfassung, die im Rahmen der Resultate der SPRINT Studie entstanden und zu grösseren Diskussionen geführt haben.

In SPRINT wurde eine aggressivere Blutdrucksenkung auf einen Zielwert von 120 mmHg mit 140 mmHg in einer standardisiert behandelten Patientengruppe verglichen. Die Gruppe mit 120 mmHg erreichte das primäre Outcome (Myokardinfarkt, ACS, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod) gegenüber der Gruppe mit 140 mmHg mit einer 25%igen relativen Risikoreduktion. Die Gesamt mortalität wurde um 27% gesenkt, Tod durch kardiovaskuläre Krankheit um 43% und Herzinsuffizienz um 38% (1) wie PD Dr. med. Thomas Dieterle, Basel, feststellte. Die US Guidelines orientieren sich an diesen neuen Zielwerten, während die europäischen Guidelines weiterhin 140 mmHg als Cut-off für Hypertonie betrachten.



PD Dr. T. Dieterle

Blutdruckbestimmung in SPRINT Ist tiefer wirklich besser?

Ein Blick auf die neuesten Daten zeigt, dass tiefere Blutdruckwerte in der Tat mit einem besseren Outcome einhergehen, dies gilt sowohl für kardiovaskuläre Krankheit als auch für Gesamt mortalität (2). Dies gilt jedoch nicht für alte und gebrechliche Patienten (3). Die europäischen Guidelines von 2016 empfehlen bei alten gebrechlichen Patienten mit einem Blutdruck ≥ 160 mmHg eine Senkung auf Werte zwischen 140 und 150 mmHg (I/A). Für fitte unter 80-Jährige kann ein Zielblutdruck < 140 mmHg in Betracht gezogen werden, falls die Behandlung gut ertragen wird (IIb/C).

Fazit

Die Hypertoniewelt empfiehlt nach der Publikation der neuen amerikanischen Guidelines eine neue aggressivere Definition/Klassifikation der Hypertonie, neue aggressivere Cut-offs für die Therapieinitiation, neue aggressivere Zielwerte, Behandlungsbeginn mit 2 Medikamenten, präzisere Blutdruckmessung, Behandlungsentscheidung aufgrund atherosklerotischer Risikoleitlinien für alle Blutdrucke. Die ersten 4 Punkte führten zu einer sehr emotionalen Diskussion über Sinn und Unsinn der neuen Guidelines.

Hypertonie-Definitionen in Guidelines

Die «neuen» europäischen Guidelines empfehlen als optimalen Blutdruck < 120 und < 80 mmHg, ein normaler Blutdruck beträgt 120-129 und/oder 80-84 mmHg und hochnormal ist 130-

139 und/oder 85-89 mmHg. Grad 1 Hypertonie 140-159 und/oder 90-99 mmHg, Grad 2 160-179 und/oder 100-109 mmHg, Grad 3 ≥ 180 und/oder ≥ 110 mmHg. Isolierte systolische Hypertonie ≥ 140 und < 90 mmHg.

Bei den amerikanischen Guidelines ist $< 120 / < 80$ mmHg normal, erhöht 120-129 / < 80 mmHg, Stadium 1 130-139 / 80-89 mmHg, Stadium 2 ≥ 140 oder ≥ 90 mmHg.

Wie erhalte ich zuverlässige Messwerte?

Bei der ambulanten Blutdruckmessung gelten folgende Werte für den Wachzustand normal $< 135/85$, abnormal $\geq 135/85$ mmHg, im Schlaf: normal $< 120/70$, abnormal $\geq 120/70$, 24h: normal $< 130/80$ mmHg, abnormal $\geq 130/80$ mmHg.

Das Dipping-Muster umfasst die folgenden Werte $< 0\%$ inverses/reverses Dipping, 0-10% Non-Dipping, 10-20% Dipping, $> 20\%$ extremes/Super-Dipping

Heim/Selbstmessung Position? Sitzende, entspannte Position

- ▶ Mindestens 5 Minuten Ruhe
- ▶ Der Arm auf einer festen Unterlage
- ▶ Manschette auf Herzniveau
- ▶ Messung am Arm mit höherem Blutdruck

Wie oft? Mindestens 2x am Morgen, 2 x am Abend

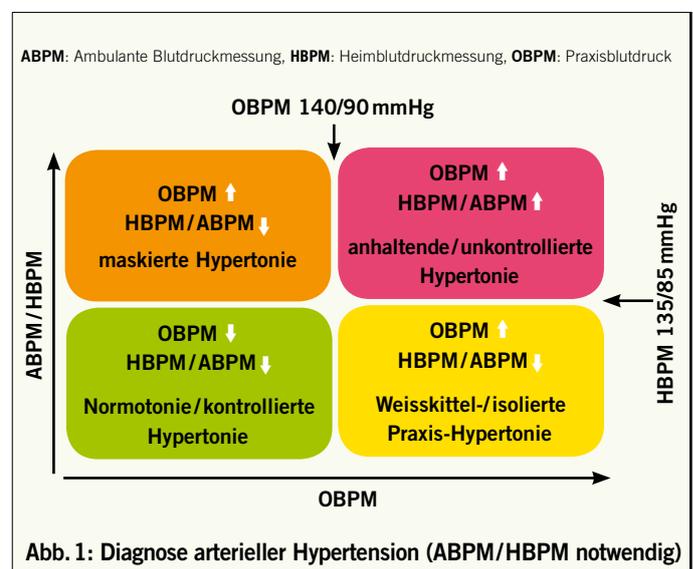
- ▶ Während mindestens 7 Tagen

Referenzwert? $< 135 / 85$ mmHg

Dokumentation? LogBuch oder elektronisch

Wichtig! Training für Ärzte, Pflegepersonal und Patienten

Umfassende Diagnose der arteriellen Hypertonie



TAB. 1 Einschätzung des kardiovaskulären Risikos mittels neuer (vereinfachter ?) Methode					
Staging der Hypertonie	Andere Risikofaktoren, Tod, Erkrankung	BD (mmHg) Gradeinteilung			
		High normal	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Stadium 1 (unkompliziert)	Keine anderen RF	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko
Stadium 2 (asymptomatisch)	1 oder 2 RF	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko
	≥ 3 RF	Niedriges bis moderates Risiko	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
	Tod, CKD Grad 3, DM ohne Organschädigung	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes bis sehr hohes Risiko
Stadium 3 (symptomatisch)	Symptomatische CVD, CKD Grad ≥4, DM mit Organschädigung	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
RF: Risikofaktor; DM: Diabetes mellitus Die roten Felder bedürfen einer unmittelbaren Behandlung.					

Was sollte bei einem neu entdeckten hohen Blutdruck in Betracht gezogen werden?

1. Ist der Blutdruck wirklich erhöht? 2. Ursache?
2. Primär vs. sekundär?
3. Kardiovaskuläres Risiko? Weitere Risikofaktoren? Hypertoniebedingter Organschaden? Offenkundige kardiovaskuläre/renale Erkrankung?
4. Behandlung (wann, womit, wieviel?)

Ursachen einer Hypertonie

Primäre/essentielle vs. sekundäre Hypertonie

Eine sekundäre Hypertonie sollte in Betracht gezogen werden, falls

- schwierig zu kontrollieren / Therapie-refraktäre Hypertonie vorliegt
- sehr hoher Blutdruck
- plötzlicher Blutdruckanstieg
- junger Hypertoniker («Early Onset Hypertension» – FH+)
Klinische Zeichen / Symptome einer endokrinen Hypertonie
- (unerklärte) Hypokaliämie
- Inzidentalom
- erstgradige Verwandte mit Hyperaldosteronismus
- hochgradiger Verdacht («Bauchgefühl»).

Die häufigsten sekundären Ursachen einer Hypertonie sind je nach Alter verschieden (4). Zwischen 0-12 Jahren ist die renoparenchymale Erkrankung und die Koarktation mit 70-85% und im Alter von 12-18 Jahren mit 10-15% die häufigste Ursache für eine sekundäre Hypertonie. Zwischen 19 und 39 Jahren sind es mit 5% Hyper- und Hypothyreose, fibromuskuläre Dysplasie und renoparenchymale Erkrankung. Im Alter von 40 – 64 Jahren sind es mit 8-12% das obstruktive Schlafapnoesyndrom, Cushing Disease und Phaeochromozytom und ab 65 Jahre atherosklerotische renale Arterienstenose, Nierenversagen, Hypothyreose mit 17%.

Endokrine Hypertonie

Der primäre Hyperaldosteronismus kommt mit einer Inzidenz von 1-10% vor. Das Screening erfolgt durch die Bestimmung des Aldosteron/Renin Verhältnisses.

Das Screening auf Phaeochromozytom (0.2%) erfolgt durch Bestimmung von freiem Metanephrin im Plasma oder der Katecholamine im 24h Urin.

Das Cushing Disease wird durch Cortisol im 24h Urin detektiert. Das Screening der Akromegalie erfolgt durch Bestimmung von IGF-1, Hypo- und Hyperthyreose durch TSH und der primäre Hyperparathyreoidismus durch Ca (Albumin korrigiert), PTH.

OSAS

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist ein wesentlicher Risikofaktor für Hypertonie. Die Prävalenz der OSAS beträgt ca. 5%. Die Diagnose erfolgt durch Polysomnographie und strukturierter Fragebogen.

Schätzung des kardiovaskulären Risikos

Der Referent präsentiert den Score der ESC/EAS und wies insbesondere daraufhin, dass ein Patient mit einem Blutdruck von 189/110 mmHg, wenn er jung und Nichtraucher ist und keine weiteren Risikofaktoren aufweist ein 10-Jahresrisiko für tödliche kardiovaskuläre Krankheit von 1%, also ein geringes nicht ther-

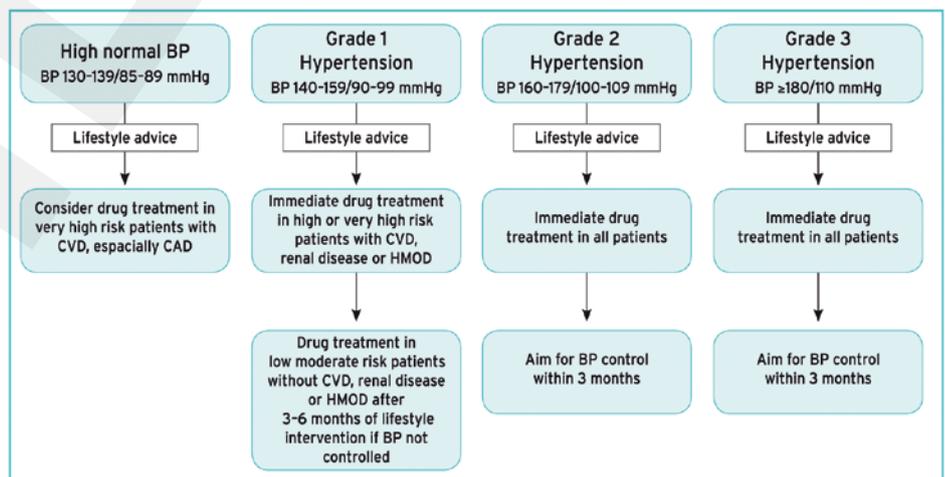
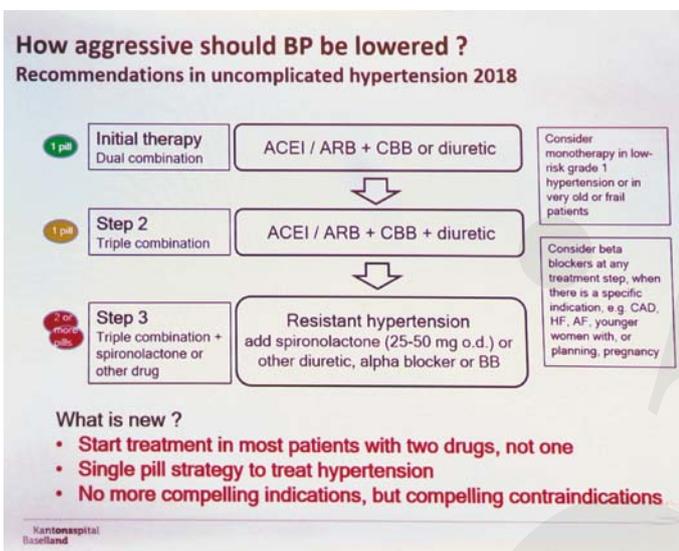


Abb. 2: ESC Guidelines zur Therapie der Hypertonie

TAB. 2 Empfohlene Blutdruckzielwerte 2018						
Altersgruppe	Behandlungszielbereiche (Praxis) für SBD (mmHg)					Zielbereiche DBD (mmHg)
	Hypertonie	+Diabetes	+CKD	+KHK	+Stroke/ TIA	
18–65 Jahre	130 oder tiefer falls toleriert nicht < 120	130 oder tiefer falls toleriert nicht < 120	<140 bis 130 falls toleriert	130 oder tiefer falls toleriert nicht < 120	130 oder tiefer falls toleriert nicht < 120	70-79
65–79 Jahre	130-139 (tol.)	130-139 (tol.)	130-139	130-139	130-139	70-79
≥80 Jahre	130-139 falls toleriert	130-139 falls toleriert	130-139 falls toleriert	130-139 falls toleriert	130-139 falls toleriert	70-79
Praxis DBP Bereich (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

DBD: diastolischer Blutdruck; SBD: systolischer Blutdruck



Wie aggressiv sollte der Blutdruck gesenkt werden?

Die Blutdruckkontrollraten bleiben mit weniger als 50% der behandelten Patienten typischerweise schlecht. Die Blutdruckkontrolle wird mit den neuen Zielwerten noch anspruchsvoller sein. Die meisten Patienten benötigen eine Kombinationstherapie, die Monotherapie ist gewöhnlich zu wenig wirksam. Initiale Monotherapie und Stufentherapiekonzept lassen zu viele Patienten auf der Monotherapie. Die Multipillentherapie geht mit schlechter Compliance einher. Die duale Therapiekombination erlaubt eine schnelle, effiziente, gut erträgliche und konsistentere und effektivere Therapie. Die Einzelpillenkombinationstherapie erlaubt eine bessere Therapieadhärenz – die Patienten ziehen es vor, eine einzelne Pille zu nehmen (Single Pill Kombinationen sind als Dual- oder Tripletherapie erhältlich).

Fazit

Die wichtigsten Änderungen in den 2018 Hypertonie-Guidelines sind:

Diagnose und Screening:

- ▶ Die Diagnose der Hypertonie ist unverändert geblieben.
- ▶ Die Diagnose kann auf der Praxismessung und/oder der ambulanten oder der Heimblutdruckmessung basieren.
- ▶ Die Risikoabschätzung beruht auf den Score-Karten.
- ▶ Behandlung:
- ▶ Therapiebeginn bei Blutdruck ≥ 140/90 mmHg (≥ 80-jährig ≥ 160/90 mmHg)
- ▶ Die Therapie basiert weiterhin auf Lebensstiländerungen, aber die medikamentöse Therapie darf nicht verzögert werden.
- ▶ Blutdruckziele sind <130/90mmHg (unkomplizierte Hypertonie, ältere Patienten systolischer Blutdruck 130 bis <140mmHg).
- ▶ Die Therapie soll mit Zweiermedikamentkombination oder Einzelmedikamentstrategie begonnen werden.
- ▶ Ideal sind ACE-Hemmer oder Sartan + Kalziumantagonist oder Diuretikum.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Workshop Hypertonie anlässlich der SGAIM Herbsttagung, Montreux 20.21.9. 2018.

Literatur :

1. SPRINT Research Group. N Engl J Med 2017;377(8):733-44
2. Bundy JD et al. JAMA Cardiol 2018;3(7):572-81
3. Denardo SJ et al. Am J Med 2010;123:719-26
4. Viera AJ Am Fam Physician 2010;82(12):1471-8

Abb. 3: Empfehlungen bei unkomplizierter Hypertonie 2018

piebedürftiges Risiko hat. Die AGLA weist deshalb darauf hin, dass einzelne besonders ausgeprägte Risikofaktoren behandelt werden müssen, auch wenn das globale Risiko tief ist. Eine neue vereinfachte Methode ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Behandlung des erhöhten Blutdrucks

Die ESC Guidelines geben die folgenden Empfehlungen (Abb. 2.) Die Definition der Hypertonie ist altersabhängig. Zwischen 18 und 79 Jahren gilt ein systolischer Blutdruck von ≥140 mmHg unabhängig von Diabetes, Nierenerkrankung, koronarer Herzerkrankung; Schlaganfall und TIA und ein diastolischer Blutdruck ≥90mmHg als behandlungsbedürftig. Bei ≥80-Jährigen gilt ≥160mmHg und ≥90mmHg als behandlungsbedürftig.

Sollten wir im Rahmen von SPRINT tiefer gehen?

Die SPRINT Daten sind für die Praxis unbrauchbar. Der inkrementale Nutzen der Blutdrucksenkung nimmt mit der Senkung des Zielwerts ab. Tiefere Blutdruckwerte unter Behandlung sind mit einer höheren Inzidenz von ernsthaften unerwünschten Nebenwirkungen und Therapieabbruch assoziiert. Weniger als 50% der Patienten erreichen einen Zielwert für den systolischen Blutdruck unter 140 mmHg. Die Evidenz für tiefere Blutdruckziele ist in mehreren wichtigen hypertensiven Subgruppen weniger streng (ältere Patienten, Patienten mit Diabetes, Nierenkranke, Koronariker).

Guidelines von ADA/EASD

Canagliflozin als Behandlungsoption

Canagliflozin wurde vom Leitlinienausschuss der «American Diabetes Association (ADA)» und der «European Association for the Study of Diabetes (EASD)» als wichtige Behandlungsoption bei der frühen Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2DM) und etablierter atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung (ASCVD), Herzinsuffizienz (HF), chronischen Nierenerkrankungen (CKD) und als Teil der Gewichtskontrolle empfohlen. Darüber hinaus wurden SGLT-2-Inhibitoren (SGLT2i's) nun als einzige orale Medikamente nach Metformin bei T2DM-Patienten mit etablierter ASCVD, HF, CKD und Gewicht empfohlen, mit Canagliflozin und Empagliflozin als bevorzugte SGLT2i-Behandlungsoptionen für diese Patienten (1).

Die Leitlinien betonen ferner die Bedeutung von Ärzten, die personalisierte Behandlungsmöglichkeiten anbieten, die auf die Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten abgestimmt sind.

Die Aufnahme von Canagliflozin in die Leitlinien wurde durch die jüngste Entscheidung der EG unterstützt, das Canagliflozin-Label zu erweitern. Dies basierte auf den positiven Ergebnissen des CANVAS-Programms, der bisher grössten abgeschlossenen und veröffentlichten CV-Ergebnisstudie für einen SGLT2i. Diese Studie umfasste sowohl primäre als auch sekundäre Präventionspatienten und zeigte, dass Canagliflozin das primäre Ergebnis erreichte, d.h. eine Reduktion des relativen Risikos von schweren unerwünschten kardiovaskulären (CV) Ereignissen (MACE) um 14% und von HF um 33%. Darüber hinaus gab es Nierenvorteile in Form einer Verringerung der Verdoppelung des Serumkreatinins, der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und des Nierentodes um 47%. Auch eine 27%ige Reduktion des Fortschreitens der Albuminurie

bei Menschen mit T2DM mit einer Vorgeschichte von CV Erkrankungen oder mindestens zwei CV Risikofaktoren konnte festgestellt werden (2, 3).

Ein Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns und Patientengruppen ist schwierig. So wurden beispielsweise bei etablierter ASCVD die vom Komitee überprüften Daten mit Empagliflozin in der EMPA-REG-Studie als «moderat» stärker angesehen als die CANVAS-Daten mit Canagliflozin. Dies ist allerdings keine ausgewogene Interpretation der Daten, da die EMPA-REG-Studie für Patienten mit etablierter CV Erkrankung angereichert wurde, wobei die ASCVD-Population 15,4% der Patienten in der realen Welt ausmacht (4). Obwohl das CANVAS-Programm breiter und anwendbarer für eine reale Kohorte im Vergleich zur EMPA-REG-Studie (50,5% gegenüber 15,4%) war, zeigte Canagliflozin innerhalb der breiteren Kohorte von CANVAS eine ähnliche relative Risikoreduktion wie sie in EMPA-REG beobachtet wurde (14% gegenüber 14%).

Betrachtet man jedoch Patienten mit etablierter CV-Erkrankung, so steigt die Zahl auf 18%. Dies illustriert die Schwierigkeit, Studien mit verschiedenen Patientenpopulationen zu vergleichen.

Angesichts der potenziell vielversprechenden vollständigen Studienergebnisse von CREDENCE (5) am Horizont werden weitere Gespräche mit dem ADA/EASD-Leitlinienausschuss über den signifikanten Beitrag von Canagliflozin für T2DM-Patienten als führende Option im Behandlungspfad bei diesen Patienten für die nächste Aktualisierung der ADA/EASD-Leitlinien begrüsst.

▼ WFR

Literatur:

1. Davies M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetes Care* 2018; Oct 4 pii.dci180033; doi 10.2337/dci18-0033 (Epub ahead of print)
2. Perkovic V et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Programme randomised clinical trials, 2018; *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6:691-704
3. Neal B et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes: *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.
4. Zinman, B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes, November 2015: *New Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
5. Jardine MJ et al The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study: rationale, design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017;13:462-472