

T. Krauss¹ · H. Schunkert¹ · M. Böhm² · F. de Haan³ · M. Borggrefe⁴

¹ Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck

² Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

³ BNK Bundesverband Niedergelassener Kardiologen e.V., Solingen

⁴ Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Mannheim

Kommentar zur 2007 ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie

Kommentar zur 2007 ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Schunkert,
 Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck,
 Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck,
 heribert.schunkert@innere2.uni-luebeck.de

Die 2003 ESH/ESC-Leitlinien zur Behandlung des arteriellen Hypertonus wurden über Jahre hinweg in der Bestsellerliste der am meisten zitierten wissenschaftlichen Publikationen geführt [1]. Damit kommen sowohl der hohe wissenschaftliche Standard als auch die große gesundheitspolitische Bedeutung einer Leitlinie zum Ausdruck, die für große Teile unserer (hypertensiven) Bevölkerung von praktischer Relevanz ist. Entsprechend hoch ist die Erwartungshaltung, wenn nun 2007 nach 4 Jahren wissenschaftlicher und politischer Entwicklung eine Revision dieser Leitlinie vorgelegt wird [2, 3]. Die neue Leitlinie folgt auf eine in Stakkatoabfolge erschienene Serie von Metaanalysen und Metaregressionsanalysen zur Bedeutung der Blutdrucksenkung einerseits und der hierzu eingesetzten Medikamente andererseits [4, 5, 6, 7, 8]. Folglich fehlt es in der öffentlichen Diskussion nicht an gesundheitsökonomischen Kommentaren, wie beispielsweise seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit

im Gesundheitswesen (IQWiG), welches ebenfalls Empfehlungen zur Medikation bei Hypertonie abgegeben hat [9, 10].

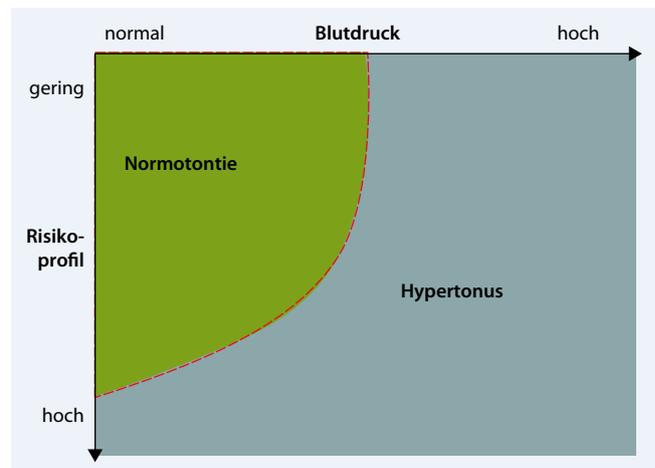
Rückbesinnung zum Patienten

Vor dem Hintergrund dieser lebendigen Diskussion ist es wohlthuend, in den neuen Leitlinien zu lesen, dass im Mittelpunkt unseres Handelns nach wie vor der individuelle Patient steht [2, 3].

Konkret wird eine Vielzahl von Komorbiditäten hervorgehoben, die eine individuelle Ausrichtung der antihypertensiven Therapie zur Folge haben sollten. So führen die neuen Leitlinien im Detail auf, dass Herz-, Nieren-, Stoffwechsel- und zerebrovaskuläre Erkrankungen in wechselnder Ausprägung eine beträchtliche Summe unserer Pati-

enten betreffen und eine spezifische Abstimmung der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen verlangen. Dem kann nicht mit der Empfehlung einer einzigen Stoffklasse als Standardtherapie begegnet werden, wie sie beispielsweise vom IQWiG abgegeben wurde [9]. So setzt die neue Leitlinie einen Kontrapunkt zu jeglichem Bemühen, die antihypertensive Therapie auf den kleinsten (billigsten) Nenner zu bringen. Vielmehr führt die Leitlinie Listen von klinisch relevanten Befunden auf, die einen individuellen Zuschnitt der Behandlung nach sich ziehen sollten (■ Tab. 1). Konsequenterweise folgen in der Leitlinie klare Empfehlungen, welche diagnostischen Schritte zu unternehmen sind, um therapierelevante Begleiterkrankungen zu erkennen (■ Tab. 2).

Abb. 1 ► Bedeutung des kardiovaskulären Risikoprofils und des Blutdruckes für die Definition der Hypertonie. Die gestrichelte Linie verdeutlicht, wie die Diagnose der Hypertonie in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos variieren kann



Diagnostik bei arterieller Hypertonie

Die individualisierte Betrachtung des Risikos eines Hypertонikers und die sich daraus ergebenden therapeutischen Empfehlungen führen zu einer erweiterten Diagnostik, wobei die Evaluation der Komorbiditäten im Zentrum des Handelns steht. So werden die Empfehlungen recht spezifisch, wenn es um die Erhebung von kardialen, vaskulären und renalen Befunden geht, die für die individuelle Einschätzung des kardiovaskulären Risikos des Patienten notwendig sind. **Tab. 2** stellt neue Maßgaben für die Basisdiagnostik bei arterieller Hypertonie vor. Diese praktische Empfehlung ist insbesondere aus kardiologischer Sicht interessant, da die vollständige Diagnostik im Regelfall ambulant von hypertensiologisch versierten Kardiologen erbracht werden kann.

Neue Grenzziehung der Hypertoniedefinition

In den letzten Jahren wurden wir Zeuge einer Vielzahl von Studien, in denen Antihypertensiva bei nichthypertensiven Patienten zu einem Behandlungserfolg führten [11, 12]. Streng genommen wurde also eine Erkrankung erfolgreich behandelt, die per Definition gar nicht bestand. Der akademische Streit, ob dies durch eine Blutdrucksenkung unter die traditionelle Grenze von 140/90 mmHg erreicht wurde oder auf spezifische Eigenschaften der jeweiligen Substanzklassen zurückzuführen war, wird uns auch in den nächsten Jahren beschäftigen. Für den Augenblick soll aber festgehalten werden, dass Antihypertensiva auch bei fehlendem Bluthochdruck indiziert sein können. Eindrucksvolles Beispiel hierfür war die zuletzt publizierte ADVANCE-Studie, die für die Kombination aus Perindopril und Indapamid bei 5500 Diabetikern gegenüber einer gleich großen Placebogruppe einen eindrucksvollen Rückgang der Mortalität und Morbidität zeigte, obwohl auch die Placebogruppe in großen Teilen normotensive Blutdruckwerte aufwies [12].

Wenn die aktuelle Studienlage belegt, dass Antihypertensiva auch bei fehlendem Hypertonus indiziert sein können, ist ggf. die bisher gängige Grenzziehung bei Hy-

Tab. 1 Wichtige Einflussfaktoren in der Auswahl der optimalen Medikation zum Hypertoniemanagement nach den neuen ESC-Leitlinien

| Spezifische antihypertensive Medikation in Abhängigkeit von: |
|--|
| Begleitasspekte |
| — Isolierte systolische Hypertonie |
| — Metabolisches Syndrom |
| — Diabetes mellitus |
| — Schwangerschaft |
| — Ethnizität |
| Subklinische Organschäden |
| — Linksventrikuläre Hypertrophie |
| — Asymptomatische Atherosklerose |
| — Niereninsuffizienz |
| — Mikroalbuminurie |
| Manifeste Komorbiditäten |
| — Zustand nach Apoplex |
| — Zustand nach Myokardinfarkt |
| — Angina pectoris |
| — Herzinsuffizienz |
| — Vorhofflimmern (paroxysmal) |
| — Vorhofflimmern (permanent) |
| — Terminale Niereninsuffizienz/Proteinurie |
| — pAVK |

pertonus pathophysiologisch nicht korrekt. Vor dieser Frage hält die aktuelle Leitlinie zwar an der etablierten Klassifikation des Bluthochdruckes grundsätzlich fest, doch wird ergänzt, dass für einzelne Patienten die Definition der Hypertonie als flexibel angesehen werden muss. Im Zentrum steht dabei das kardiovaskuläre Gesamtrisiko. Konkret bedeutet das, dass auch bei Blutdruckwerten zwischen 130 und 139 bzw. 85 und 89 mmHg von einem arteriellen Hypertonus zu sprechen ist, wenn ein Diabetes oder eine etablierte kardiovaskuläre oder renale Erkrankung eine antihypertensive Therapie erforderlich machen (**Tab. 1**).

Zweidimensionale Stratifizierung des Risikos

Aus hypertensiologischer Sicht ergibt sich das kardiovaskuläre Risiko einerseits aus der Höhe des arteriellen Blutdruckes und andererseits aus der Summe der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten (**Abb. 1**). Folgerichtig definiert die neue ESH/ESC-Leitlinie präzise diejenigen Risikofaktoren, die in Ergänzung

Tab. 2 Routineuntersuchungen und empfohlene Zusatzverfahren in der Hypertoniediagnostik

| Routineuntersuchungen |
|---|
| — Nüchternglukose |
| — Gesamtcholesterin |
| — LDL |
| — HDL |
| — Nüchterntriglyzeride |
| — Natrium |
| — Harnsäure |
| — Kreatinin |
| — Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel) oder glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel) |
| — Hämoglobin und Hämatokrit |
| — Urinstatus inklusive Mikroalbuminurie und mikroskopischer Analyse |
| — EKG |
| Empfohlene Untersuchungen |
| — Echokardiographie |
| — Karotis-Doppler |
| — Quantitative Proteinurie (falls U-Sticks positiv) |
| — Knöchel-Arm-Index |
| — Funduskopie |
| — Glukosetoleranztest [falls Nüchtern-BZ >5,6 mmol/l (100 mg/dl)] |
| — Ambulante 24-h-Blutdruckmessung |
| — Pulswellengeschwindigkeitsmessung (falls verfügbar) |

zum arteriellen Blutdruck das kardiovaskuläre Risiko determinieren. Gleiches gilt für die Komorbiditäten, wobei neben dem Diabetes mellitus Herz- und Nierenerkrankungen sowie der Schlaganfall besondere Berücksichtigung finden. In dieser Matrix ist jedem Patienten ein individuelles kardiovaskuläres Risiko zuzuordnen, wobei die jeweilige Blutdruckkategorie ein mehr oder weniger hohes Risiko hinzufügt (**Abb. 2**). Dieses durch den Hypertonus hinzuaddierte Risiko lässt sich durch Lebensstilmaßnahmen und Medikamente senken, sodass konsequenterweise in jeder denkbaren Konstellation aus Risikofaktoren, Komorbiditäten und Blutdruck eine klare Empfehlung in den Leitlinien ausgesprochen wird.

Therapieempfehlungen

In der neuen Leitlinie wird die medikamentöse Therapie unter den Gesichtspunkten Blutdrucksenkung einerseits

| Risikofaktoren (RF), Begleiterkrankungen, Endorganschäden | Blutdruck (mmHg) | | | | |
|--|---|---|--|--|--|
| | Normal SBD 120–129 oder DBD 80–84 | Hochnormal SBD 130–139 oder DBD 85–89 | Hypertonie 1° SBD 140–159 oder DBD 90–99 | Hypertonie 2° SBD 160–179 oder DBD 100–109 | Hypertonie 3° SBD ≥180 oder DBD ≥110 |
| Kardiovaskuläres Gesamtrisiko | | | | | |
| Keine zusätzlichen RF | Durchschnittlich | Durchschnittlich | Leicht erhöht | Mäßig erhöht | Hoch |
| 1–2 RF | Leicht erhöht | Leicht erhöht | Mäßig erhöht | Mäßig erhöht | Sehr hoch |
| 3 oder mehr RF, metabolisches Syndrom, Organschäden oder Diabetes mellitus | Mäßig erhöht | Hoch | Hoch | Hoch | Sehr hoch |
| Etablierte kardiovaskuläre oder renale Erkrankung | Sehr hoch | Sehr hoch | Sehr hoch | Sehr hoch | Sehr hoch |

Abb. 2 ◀ Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos in 4 Kategorien. Leichte, mäßige, hohe und sehr hohe Steigerung des Gesamtrisikos beziehen sich auf ein 10-Jahres-Risiko, ein tödliches oder nichttödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die gestrichelte Linie verdeutlicht, wie die Definition der Hypertonie in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos variieren kann. (SBD systolischer Blutdruck; DBD diastolischer Blutdruck)

und Berücksichtigung der Begleiterkrankungen andererseits im Detail abgehandelt. Während die Deutsche Hochdruckliga 5 Stoffklassen als „firstline therapy“ vorschlägt, findet sich in der ESH/ESC-Leitlinie ein Hexagramm der pharmakologischen Stoffklassen. Die α -Blocker finden also weiterhin neben den bewährten Medikamenten wie ACE-Inhibitoren, Kalziumantagonisten, AT₁-Blockern, Diuretika und β -Blockern Erwähnung.

Auch die frühe, niedrig dosierte Kombinationstherapie aus 2 Antihypertensiva wird ausführlich in der aktualisierten Leitlinie kommentiert. Interessant ist hierbei, dass die emphatische Betonung der Diuretika in niedrig dosierter Kombinationstherapie zurückgenommen worden ist. Nicht zuletzt aufgrund der Erfahrungen der ASCOT-Studie sind im Einzelfall aus metabolischer und prognostischer Sicht auch Zweierkombinationen unter Aussparung eines Diuretikums sinnvoll [13].

Lücken

Anpassungen des Lebensstils und der Ernährung können sowohl als wichtigste Ursache für die galoppierende Epidemie von metabolischem Syndrom und arterieller Hypertonie angesehen werden als auch als größte Frustrationsquelle in der Behandlung des Bluthochdrucks. So wiederholen die aktuellen Leitlinien die altbekannten Empfehlungen und betonen die intensive Beziehung zwischen Arzt und Patient

als wichtiges Vehikel des Therapieerfolges, welcher nur über eine adäquate Compliance erreichbar ist. Kritisch ist anzumerken, dass auch der neuen Leitlinie innovative Konzepte fehlen, um sich auf bevölkerungsmedizinischer Ebene der Lawine von Hochdruckpatienten entgegenzustemmen.

Nach wie vor tut sich die „hypertensiologische Gemeinschaft“ schwer mit bestimmten Indikationsgebieten wie Blutdruckkontrolle nach Schlaganfall, Behandlung von älteren Menschen, Berücksichtigung von unterschiedlichen ethnischen Gruppen oder orthostatisch bzw. situativ bedingten Blutdruckschwankungen. Hier werden die Empfehlungen dünner, was nicht zuletzt die fehlende wissenschaftliche Evidenz in diesen gesonderten Indikationen reflektiert. In diesem Kontext werden auch dezidierte „standard operating procedures“ (SOPs) vermisst, die eine rationelle Abklärung von seltenen Bluthochdrucksyndromen wie dem Liddle-Syndrom oder dem „glucocorticoide remediable hyperaldosteronism“ sicher ermöglichen.

Spürbarer Fortschritt?

Die europäischen Leitlinien haben sich auf wohlthuende Art und Weise auf den individuellen Patienten mit all seinen Eigenschaften zurückbewegt. Dabei finden sowohl Komorbiditäten als auch die subjektive Effizienz und Verträglichkeit der blutdrucksenkenden Maßnahmen ihre

Berücksichtigung. Diese Schritte in Richtung individualisierter Medizin können als Brücke für die zu erhoffenden Fortschritte verstanden werden, die wir auf diesem Sektor in der Zukunft erwarten. So ist es konzeptionell gut nachvollziehbar, dass eine komplexe und durchaus differenzielle Ätiopathogenese nicht mit einer uniformen Maßnahme umfänglich gelöst werden kann. Durch diese individualisierte Ausrichtung werden die Leitlinien auch in der Vielzahl der europäischen Nationen mit deren jeweiligen Besonderheiten ohne große Kompatibilitätsschwierigkeiten anwendbar sein. Vor diesem Hintergrund ist es akzeptabel, dass seitens der British Hypertension Society, die ihre eigenen NICE/BHS Guidelines herausgegeben hat, kritische Stimmen vernommen worden sind [14]. Dort vermisst man eine klarere Position zu β -Blockern, die aufgrund ihres metabolischen Risikos in England in die 3. Reihe gerückt worden sind. Auch aus dem IQWiG wären kritische Stimmen zu der neuen ESH/ESC-Leitlinie nicht verwunderlich, da in ihr die ökonomische Bewertung der Therapiemaßnahmen den individuell-medizinischen Gegebenheiten des Patienten nachgeordnet wird. Das bedeutet auch, dass die neue Leitlinie trotz der unzweifelhaften wissenschaftlichen Bedeutung von Metaregressionsanalysen an Hunderttausenden von Studienpatienten [4, 5, 6, 7] am Schluss der Kenntnis über die individuelle Situation des Patienten bei den

notwendigen therapeutischen Entscheidungen den Vorzug gibt. Hierzu haben die letzten 4 Jahre wichtige Erkenntnisse an großen Studien mit hervorragend definierten Patientengruppen erbracht [11, 12, 13, 15, 16]. So sind bei Patienten mit metabolischem Syndrom, Diabetes, Nieren- oder Herzerkrankungen, Zustand nach Schlaganfall oder peripherer Verschlusskrankheit spezifische therapeutische Effekte abzufordern, die unter einem simplifizierten Schema eines IQWiG keinen Platz haben. Mit dieser Sichtweise sind die Leitlinien sowohl Ärzten als auch Patienten näher gekommen, die gemeinschaftlich bemüht sind, die optimale Behandlung in der jeweils gegebenen Situation zu identifizieren.

Für manche werden die Leitlinien zu lang sein [2, 3], für andere werden die praxisrelevanten Auszüge dieser Leitlinie zu viele Fragen offen lassen. Trotz alledem soll den Autoren zu dem Ergebnis ihrer Bemühungen ein herzlicher Glückwunsch und Dank ausgesprochen werden, denn die Rückbesinnung auf die individuelle Situation des Patienten dominiert über kategorische Rückschlüsse aus Metaanalysen, wenn es um das Management des Bluthochdruckes geht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Schunkert

Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
heribert.schunkert@innere2.uni-luebeck.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Beraterverträge mit den Firmen MSD, Novartis, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Abbott. Vortragshonorare von den Firmen Novartis, MSD, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Sankyo, BMS, Bayer Vital.

Literatur

1. Top 10 papers published (2005). *Scientist* 19: 26
2. 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). *Eur Heart J* 28(12): 1462–1536
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. (2007) ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 25(9): 1751–1762

4. Staessen JA, Wang JG, Thijs L (2001) Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358(9290): 1305–1315
5. Schunkert H, Schmieder R (2002) Are the benefits of antihypertensive therapy only due to blood pressure reduction? *J Hypertens* 20(10): 2095–2096; author reply 2096–2097
6. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. (2005) Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366(9502): 2026–2033
7. Elliott WJ, Meyer PM (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 369(9557): 201–207
8. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. (2003) Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *Jama* 289(19): 2534–2544
9. IQWiG (2007) Internet Publikation: A05–09 Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
10. NICE (2006) Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34: Developed by the Newcastle Guideline Development and Research Unit
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342(3): 145–153. Version vom 22.11.2007
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. (2007) Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370(9590): 829–840
13. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366(9489): 895–906
14. Macfadyen RJ (2007) The 2007 revised ESC/ESH Guidelines in the management of hypertension: clarifying individual patient care. *J Hum Hypertens* 21(10): 757–761
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359(9311): 995–1003
16. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. (2005) Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36(6): 1218–1226

Amtliche Arzneimitteldaten für jeden zugänglich

Ab jetzt stehen jedem Bürger wichtige Angaben zu Medikamenten kostenfrei über das Arzneimittel-Informationssystem auf Pharm-Net.Bund.de zur Verfügung.

Die Internetplattform wurde um umfangreiche Angaben zu aktuell oder ehemals zugelassenen und verkehrsfähigen Arzneimitteln erweitert. Berücksichtigt sind dabei nationale Zulassungen in Deutschland sowie zentrale und dezentrale Zulassungen im europäischen Verfahren. Die Verantwortung für die Inhalte liegt bei den deutschen Zulassungsbehörden.

Die durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entwickelte Recherche-Oberfläche DIMDI SmartSearch ermöglicht die einfache Recherche von Arzneimittelname, Darreichungsform, Zulassungsinhaber, Zulassungsnummer, Gebrauchsinformationen (Packungsbeilagen) sowie Fachinformationen eines Medikaments. Zum Teil können auch öffentliche Beurteilungsberichte mit weiteren Informationen für Zulassungen, die ab September 2005 in Deutschland beantragt wurden, eingesehen werden.

Darüber hinausgehende Angaben, z. B. Angaben zu Parallelimporten, beschiedenen oder offenen Änderungsanzeigen, können in den vollständigen Dokumenten kostenpflichtig erworben werden.

Quelle: Bundesministerium für Gesundheit, www.bmg.bund.de