

Mehr Diabetes und zentraler Blutdruck erhöht

Betablocker nicht mehr erste Wahl in der Hypertonie-Behandlung?

LAUSANNE – Die Betablocker werden effizient in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und der Herzinsuffizienz eingesetzt. Ihr Nutzen ist gut dokumentiert. Doch dürfen die Resultate direkt auf die Primärprävention übertragen werden? „Nach der ASCOT-Studie ist ein grosses Fragezeichen erlaubt,“ sagte Professor Dr. Lars Lindholm, President elect der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie, Universität Umeå, am Satellitensymposium der Firma Servier anlässlich des Internistenkongresses.

Betablocker werden sehr häufig bei Hypertonikern verschrieben. Die meisten Studien haben auch eine präventive Wirkung gezeigt. Je nach Studie konnte die Häufigkeit

19 % erreicht, die Hälfte des Effekts, der auf Grund früherer Hypertoniestudien erwartet wurde.“

Im direkten Vergleich mit anderen Medikamenten zeigten sich die Betablocker unterlegen. Das relative Risiko eines Schlaganfalls ist unter Betablockertherapie um 16 % höher als unter anderen Antihypertensiva.



Professor Dr. Lars Lindholm

des Schlaganfalls um circa 20 % reduziert werden. Das Risiko eines Myokardinfarkts und die Mortalität konnten nicht gesenkt werden. Die Berechnungen basieren auf einer grossen Metaanalyse¹, in die 18 Studien eingeschlossen wurden.

Effekt suboptimal

„Man kann nicht sagen, dass die Betablocker keinen Effekt haben,“ sagte Prof. Lindholm. „Der Effekt ist aber suboptimal. Tatsächlich wurde im Vergleich mit Placebo eine Reduktion des relativen Schlaganfallrisikos von nur knapp

Mehr Patienten werden Diabetiker

Unter Betablockertherapie verschlechtert sich der Glukose- und der Fettmetabolismus, vor allem in Kombination mit einem Diuretikum. Schon in der LIFE-Studie² waren in der Atenololgruppe 25 % mehr neue Diabetesfälle aufgetreten als unter Losartan, in der ASCOT-Studie³ waren es 30 % mehr in der Atenolol-Thiazid-Gruppe als unter Amlodipin und Perindopril. Diese Resultate fügen sich ein in die lange Reihe Langzeitstudien, die nicht nur unter Sartanen, sondern auch unter ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten eine geringere Diabetesrate gezeigt hatten.

Auch kurzfristig lässt sich die Beeinflussung des Glukosemetabolismus klar zeigen. Die Insulinsensitivität sinkt unter einer Betablocker- oder Diuretikatherapie um rund 20 %, Kalziumantagonisten verhalten sich neutral, und die Insulinsensitivität wird unter ACE-Hemmern gar verbessert. „Die Hypertonie mit einem Medikament mit diesem diabetogenen Potenzial zu behandeln, ist keine weise Wahl“, betont Prof. Lindholm. Zusätzlich werden durch die Betablocker auch die Lipide ungünstig beeinflusst, steigen doch die Triglyzeride an, während das HDL sinkt.

Ungenügende Senkung des zentralen Blutdrucks

Ein weiterer, bisher wohl unterschätzter Faktor für die geringere Effizienz der Betablocker ist der Einfluss auf den zentralen Blutdruck. Dieser ist für die Senkung des kardiovaskulären Risikos entscheidend. Mit der Blutdruckmessung am Arm wird diese Grösse nicht erfasst.

Klare Konsequenzen für die Praxis

Prof. Lindholm wird konkret und zieht seine Schlussfolgerungen:

- Diuretika und Betablocker verschlechtern das metabolische Profil. Diese Veränderung lassen sich bei Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern nicht beobachten.
- Es ist nicht sinnvoll ein Antihypertensivum breit einzusetzen, dessen diabetogenes Potenzial nachgewiesen ist.
- Blutdrucksenkung per se ist sehr wichtig. Man sollte aber stärker den zentralen und nicht den am Arm gemessenen Blutdruck berücksichtigen.
- Unabhängig vom Alter, sollten Betablocker nicht als Firstline-Medikament bei der primären Hypertonie eingesetzt werden.

Neue Guidelines

Die Ergebnisse der neuen Studien sind bereits in neue Guidelines eingeflossen. Die NICE-Guidelines⁴ vom April 2006 stufen die Betablocker denn auch zurück. Waren sie bisher bei Patienten unter 55 Jahren neben den ACE-Hemmern eine Firstline-Option, werden sie nicht mehr als erste Wahl eingesetzt. Unter 55 Jahren werden also primär ACE-Hemmer empfohlen, über 55 Jahren

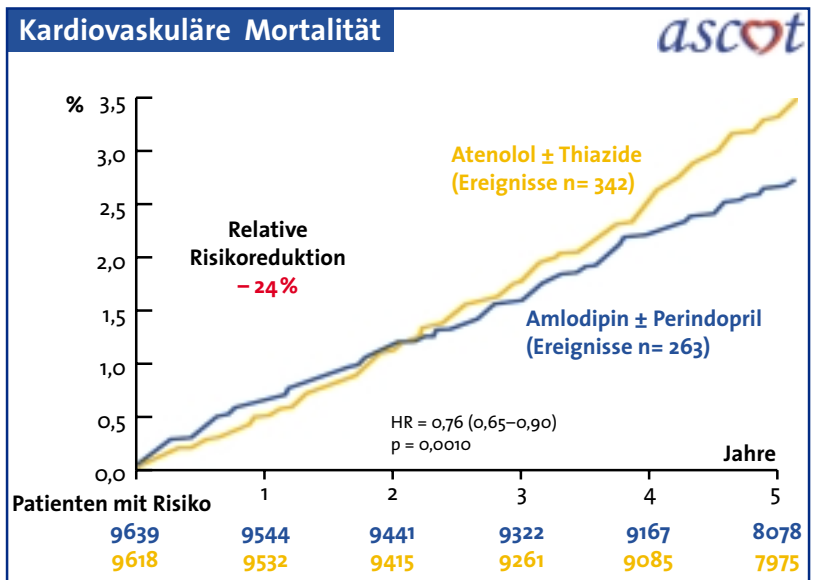


Abb. 1

Abbildung nach Dahlöf

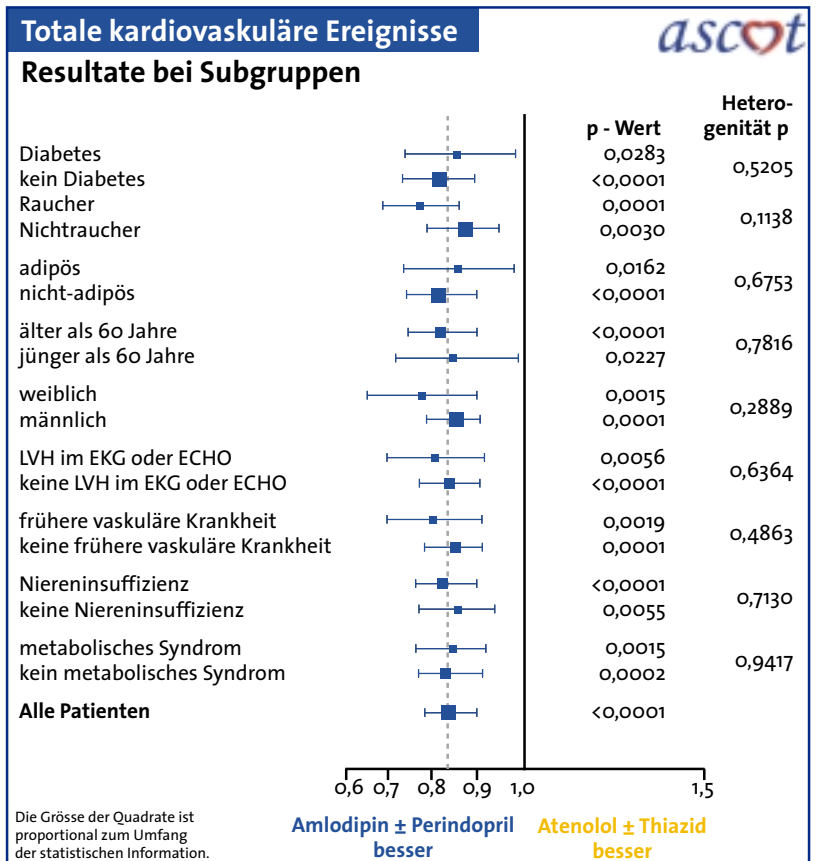


Abb. 2

Abbildung nach Dahlöf

Neue Grösse Zentraler Blutdruck

In der Regel wird die blutdrucksenkende Wirkung der Antihypertensiva durch Druckmessung am Arm oder am Handgelenk beurteilt. Bei gleicher Blutdrucksenkung peripher senken die verschiedenen Antihypertensiva den zentralen Blutdruck unterschiedlich stark. Der zentrale Blutdruck wird heute als ein wichtiger Faktor für das zerebrovaskuläre Risiko beurteilt. Er wird durch mehrere Faktoren beeinflusst.

Steife Gefässwände:

Der zentrale Blutdruck korreliert mit der Höhe der Pulswelle. Je steifer die Gefässe sind, desto höher ist die Pulswelle. ACE-Hemmer haben einen günstigen Einfluss auf die Elastizität der Gefässwand.

Pulsfrequenz:

Die geringere Herzfrequenz führt dazu, dass die Pulswelle länger Zeit hat, aus der Peripherie zurückgeworfen zu werden. Sie trifft dann unglücklicherweise zu dem Zeitpunkt wieder in den grossen herznahen Gefässen ein, wenn ein neuer Blutausschuss in der Systole erfolgt. Der Druck der Pulswelle addiert sich zum systolischen Druck in den grossen Gefässen.

ohne zusätzliche Risikofaktoren lautet die Empfehlung Kalziumantagonist oder Diuretikum.

Kombinationstherapie oft notwendig

Ist das erste Antihypertensivum nicht ausreichend, wird relativ rasch eine Kombinationstherapie begonnen: ACE-Hemmer plus Diuretikum, ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist oder Kalziumantagonist plus Diuretikum. Auf einer weiteren Stufe können diese Medikamente auch in einer Dreierkombination gegeben werden. Betablocker erscheinen erst in der vierten Stufe, vorausgesetzt, dass das Medikament nicht für Begleitkrankheiten einen Nutzen hat.

Quellen:
ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension

Referenzen:
¹ Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O, Should β-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366:1545-1553
² Dahlöf, B et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003
³ Dahlöf, B et al., 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 2005; 366: 895-906
⁴ National Institute of Clinical Excellence (NICE): Hypertension: Management of Hypertension in adults in primary care (partial update). May 2006

COVERSUM® Z: Perindopril. Tabletten zu 4 mg mit Bruchrille und zu 8 mg. I: Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall-Rezidivprophylaxe in Kombination mit Indapamid. D: Arterielle Hypertonie: Die Anfangsdosis ist eine einmalige Einnahme von 4 mg am Morgen. Gegebenfalls kann die Dosierung nach einmonatiger Anwendung auf 8 mg erhöht werden. Bei älteren Patienten ist die Initialdosis niedriger: 2 mg einmal täglich. Herzinsuffizienz: Die Anfangsdosis ist einmal täglich 2 mg Perindopril am Morgen. Die Erhaltungsdosis kann bis zu 4 mg einmal täglich sein. Schlaganfall-Rezidivprophylaxe: während der ersten zwei Wochen der Therapie Coversum 2 mg/T (1/2 Tablette Coversum 4 mg). Anschliessend wird die Dosis auf 4 mg/T erhöht, bevor nach weiteren zwei Wochen Indapamid SR (1,5 mg/T) hinzugefügt wird. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Perindopril oder anderen ACE-Hemmern, niereninsuffiziente Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, Kinder, Schwangerschaftskategorie D. UW: Husten, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verdauungsstörungen, Schwindel und Krämpfe. IA: Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika kann, insbesondere beim niereninsuffizienten Patienten, zu signifikant erhöhtem Kaliumspiegel im Blut führen. P: Tabletten zu 4 mg und zu 8 mg: 30 und 90, kasenzulässig, Liste B. Weitere Angaben: siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Servier (Suisse) AG
Redaktion: Dr. med. Barbara Elke, Dr. med. Christine Mücke, Winfried Powolik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.
MT 3/7/2005

ASCOT – Studie testet Kombinationen

Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer überlegen

LAUSANNE – Die ASCOT-Studie musste frühzeitig abgebrochen werden, da die Resultate der beiden Gruppen auseinanderdrifteten. Die „moderne“ Kombination Kalziumantagonist plus ACE-Hemmer war der „konventionellen“ Kombination Betablocker plus Thiazid überlegen. Professor Dr. Luis Ruilope, Hypertonie-spezialist aus Madrid und Tagungspräsident des diesjährigen Europäischen Hypertoniekongresses (ESH) präsentierte die Resultate der ASCOT-Studie am Satellitensymposium der Firma Servier am Internistenkongress und zog Schlussfolgerungen für die ärztliche Praxis.

Der Anstoss zu der ASCOT-Studie kam von wissenschaftlicher Seite, um endlich Klarheit über die Kalziumantagonisten zu erhalten, die Mitte der 90er Jahre von Carl Furberg scharf angegriffen wurden. Zur Unterstützung konnte die Firma Pfizer gewonnen werden. Die Wissenschaftler entschieden sich für ein Protokoll, das Amlodipin in Kombination mit Perindopril mit der gängigsten antihypertensiven Kombination Atenolol plus Thiazid verglich.

Aus den verfügbaren ACE-Hemmern wurde schliesslich Perindopril ausgewählt. Begründet wurde die Wahl vor allem mit der langen Wirkdauer von Perindopril. Die sogenannte Through-to-peak-Ratio:

ist bei Perindopril höher als bei anderen ACE-Hemmern (siehe Abb. 5). Auch die Gewebsaffinität ist höher (siehe Abb. 3). Damit erhöht sich die Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System.

Eingeschlossen in die ASCOT-Studie wurden 19 257 Patienten, was eine Beobachtung von über 100 000 Patientenjahren ermöglichte. Die Patienten waren zwischen 40 und 79 Jahre alt. Neben der Hypertonie mussten die Patienten noch mindestens drei zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, sie hatten also ein „mittleres Risiko“.

ASCOT – Studie frühzeitig abgebrochen

Die eine Gruppe erhielt 5 bis 10 mg Amlodipin plus 4 bis 8 mg Perindopril, die zweite Gruppe 50 bis 100 mg Atenolol plus 1,25 bis 2,5 mg Thiazid. Falls die Blutdrucksenkung nicht ausreichend war,

wurde als drittes Medikament Doxazosin 4 bis 8 mg verabreicht.

Die ASCOT-Studie musste frühzeitig abgebrochen werden, da die Kurven der beiden Gruppen immer weiter divergierten und man eine Benachteiligung der Patienten in der Betablocker-Diuretikum-Gruppe befürchtete. Bei Abbruch der Studie verfügte man über eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 5,5 Jahren. Bei den primären Endpunkten (nicht tödlicher Myokardinfarkt plus kardiovaskuläre Mortalität) fanden sich unter Kalziumantagonisten plus ACE-Hemmer 429 Ereignisse, unter Atenolol plus Thiazid 474. Allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant aufgrund des frühzeitigen Studienabbruches.

Deutlich und statistisch signifikant war die Differenz bei der kardiovaskulären Mortalität. Hier konnte das Risiko um 24 % reduziert werden. Ebenso klar war auch der Vorteil beim tödlichen und nichttödlichen Schlaganfall. Auch hier betrug die Differenz 23 %. Signifikant war auch das um 30 % geringere Auftreten eines Diabetes. Die positiven Resultate liessen sich in allen Untergruppen von Patienten beobachten.

Blutdrucksenkung peripher oder zentral

Die besseren Resultate können nicht mit der geringfügig besseren Blutdrucksenkung erklärt werden. Dass unter einer betablockerbasier-

Wirkdauer verschiedener ACE-Hemmern	
Perindopril ¹	75 – 100 %
Enalapril ^{2,3}	55 – 71 %
Lisinopril ^{4,5}	38 – 65 %
Ramipril ¹	50 – 60 %
Fosinopril ¹	50 – 60 %
Quinapril ¹	50 %

Referenzen:
¹ FDA Monographien
² Morgan T et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1992;19(suppl):61–65
³ Morgan T, Anderson H. Hypertension. 1993;21(suppl):568
⁴ Morgan T. Br J Cardiol. 1995;1(suppl):7–9
⁵ Diamant M, Vincent HH. J Hum Hypertens. 1999;13:405–412

Abb. 5: Die Through-to-peak-Ratio bezeichnet die Wirkung nach 24 h im Verhältnis zur Maximalwirkung.

ten Therapie häufiger Schlaganfälle auftreten, wurde auch in anderen Studien, beispielsweise LIFE beobachtet. An einer Untergruppe der ASCOT-Patienten wurde deshalb untersucht, welchen Einfluss die beiden Kombinationstherapien auf den Blutdruck in den zentralen Gefässen haben. In dieser sogenannten CAFE-Studie¹ konnte nachgewiesen werden, dass in der Betablocker/Thiazid-Gruppe der zentrale Blutdruck weniger stark gesenkt werden konnte. Lag der durchschnittliche systolische Blutdruck peripher nur 0,7 mmHg höher, war der zentrale systolische Blutdruck in der Betablocker/Thiazid-Gruppe 4,3 mmHg als in der Amlodipin/Perindopril-Gruppe höher.

Diese Beobachtung wurde schon in einer früheren Studie gemacht. In REASON² wurde bei Hypertonikern mit einem hohen Risiko gezeigt, dass

unter Perindopril plus Indapamid der zentrale Blutdruck stärker gesenkt wird als unter Atenolol. Dieser Effekt blieb während der ganzen Studiendauer von einem Jahr erhalten. Der hämodynamische Effekt kommt durch ein unterschiedliches Verhalten der Pulswelle zustande. Die Gefässstruktur verbessert sich unter ACE-Hemmern, nicht aber unter Betablockern (siehe Abb. 4).

ASCOT: den typischen Praxispatienten getestet

Diese Ergebnisse der ASCOT-Studie³ sind auch für die Praxis interessant. Das Patientengut entspricht durchaus dem Patienten aus der Hausarztpraxis. Die Patienten mussten neben der Hypertonie noch mindestens drei weitere Risikofaktoren aufweisen, durften aber unter keiner manifesten koronaren Herzkrankheit leiden.

Vom Auftreten der ersten Risikofaktoren bis zum kardiovaskulären Ereignis besteht ein Kontinuum. „Die meisten Patienten hatten wohl schon atherosklerotische Veränderungen der Gefässe, auch wenn sie noch kein Ereignis erlitten haben“, meinte Prof. Ruilope. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass gewisse Gefässveränderungen wie das Verhältnis von Gefässmedia/ Lumen sich unter ACE-Hemmern verbessert, nicht aber unter Betablockern (siehe Abb. 4).

Wichtig ist, früh und energisch den Blutdruck zu senken. Wenn er erst einmal über längere Zeit angestiegen ist, wird die Therapie schwieriger.

Referenzen:
¹ The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes, Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study, <http://circ.ahajournals.org>, published online before print February 13, 2006
² REASON Project (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study), Mechanism(s) of Selective Systolic Blood Pressure Reduction After a Low-Dose Combination of Perindopril/Indapamide in Hypertensive Subjects: Comparison With Atenolol. J Am Coll Cardiol 2004;43:92–99
³ Dahlöf, B et al., 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 2005; 366: 895–906

Wirkung nach 24 h
Maximalwirkung

Fazit der ASCOT-Studie

Regression der Atherosklerose erreicht

LAUSANNE – Die ASCOT-Studie ist eine der ganz grossen Hypertoniestudien. Welche Lehren aus der Studie gezogen werden können, erläuterte Professor Dr. Luis Ruilope, ausgewiesener Hypertonie-Experte und Präsident des diesjährigen Europäischen Hypertoniekongresses in Madrid.

Bietet die ASCOT-Studie auch dem Hausarzt Hilfe zur Wahl der antihypertensiven Therapie?

Prof. Ruilope: Alle Patienten in der ASCOT-Studie hatten ausser der Hypertonie mindestens drei Risikofaktoren. Es ist anzunehmen, dass viele schon Gefässveränderungen aufwiesen. Nur mit der modernen Medikamentenkombination kann man eine Regression der Atherosklerose erreichen. So lassen sich kardiovaskuläre Ereignisse erfolgreicher vermindern.

Soll man eine antihypertensive Therapie immer noch mit einem Betablocker beginnen?

Prof. Ruilope: Der Betablocker hat deutliche Nachteile. Er verschlechtert den Lipid- und Glukosestoffwechsel, vor allem in Kombination mit einem Diuretikum. Nur wenige Patienten haben eine isolierte Hypertonie. Sobald eine Dyslipidämie, Glykämie oder ein Endorganschaden vorhanden ist, sollte man lieber einen ACE-Hemmer oder die Kombination ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist wählen.



Professor Dr. Luis Ruilope

Welches ist für Sie die wichtigste Aussage der ASCOT-Studie?

Prof. Ruilope: Die moderne Kombination Amlodipin plus Perindopril ist der Kombination Atenolol plus Thiazid überlegen. Nur die moderne Kombination kann eine Regression der Atherosklerose erreichen.

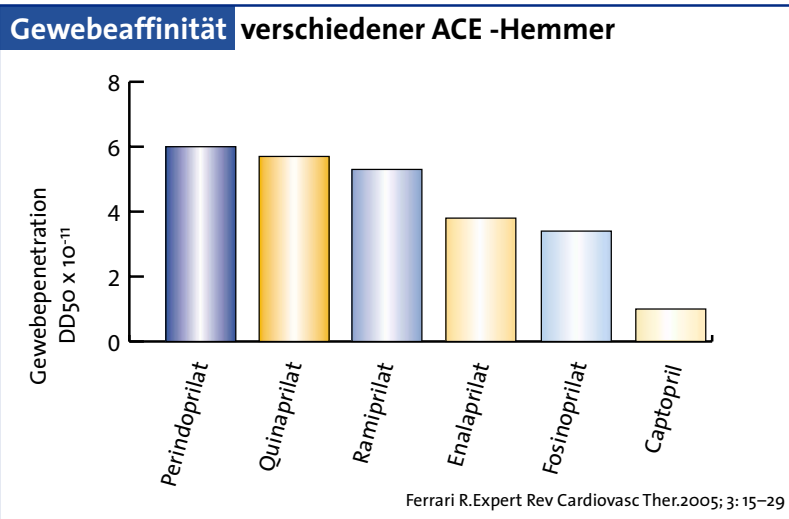


Abb. 3: Die Gewebeaffinität verschiedener ACE-Hemmer ist unterschiedlich.

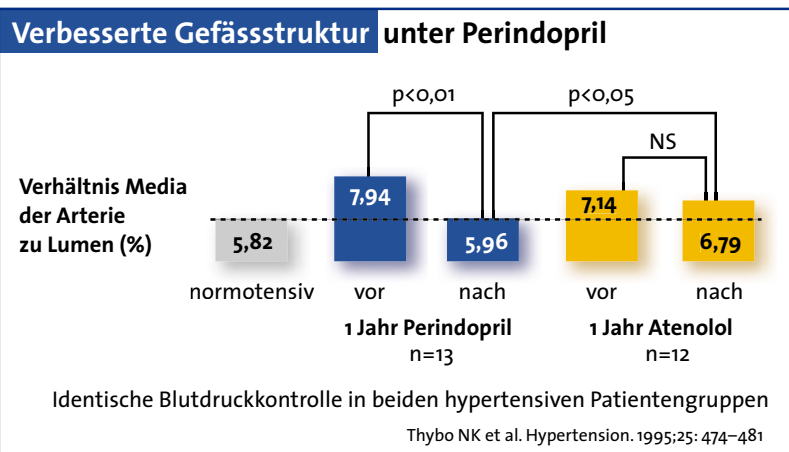


Abb. 4: Normalisierung des Verhältnisses Media / Lumen bei Widerstandsgefässen beim Menschen.