

20. Jahrestagung der American Society of Hypertension

Paradigmenwechsel in der Hypertensiologie: Das gesamte Risiko bewerten, nicht nur den Blutdruck

Die American Society of Hypertension (ASH) begann ihren 20. Jahreskongress Mitte Mai in San Francisco mit einer Überraschung: „Die Neudefinition der Hypertension“ stand ganz im Mittelpunkt der Diskussionen. Front machten die ASH-Experten gegen die Klassifikation der Hypertonie nach starren Druckgrenzwerten, wie sie von der JNC-7-Richtlinie propagiert werden. „Bei der Hypertonie handelt es sich um ein progressives kardiovaskuläres Syndrom, nicht nur um die Blutdruckerhöhung; andere Risikofaktoren zählen ebenso“, erklärte der ASH-Präsident Dr. Thomas Giles, Louisiana State University School of Medicine, New Orleans. Die starre Fixierung auf die Druckwerte soll Vergangenheit sein.

Zusammen mit sechs weiteren international renommierten Hypertonologen und Nephrologen – der „Writing Group der ASH“ – hat Giles ein Thesenpapier formuliert, das noch nicht veröffentlicht ist, dessen Intention er aber auf der Jahrestagung zur Diskussion stellte. Offenbar gibt es in den USA inzwischen zwei Expertenlager, die einen sind das „Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure“, das regelmäßig die Richtlinien für die Hypertonietherapie dem aktuellen Kenntnisstand anpasst. Die „Oppositellen“ haben sich wohl erst durch die letzten JNC-7-Richtlinien zu einer Aktionsgruppe in der „Writing Group der ASH“ zusammengefunden, die sich insbesondere mit der Einführung des Prähypertonus nicht abfinden will.

Von dieser Definition hat sich übrigens auch die Europäische Hochdruckgesellschaft unmissverständlich distanziert, die schon seit längerem auf das Gesamtrisiko verweist und in offiziellen Verlautbarungen gegen den Scheuklappenblick auf die Blutdruckgrenzwerte wettet.

Worum geht es? Nach der JNC-7-Definition haben Personen mit einem Druck von 130/90 mmHg bereits einen Prähypertonus. Damit wurden, so kritisierte der ASH-Präsident, auf einen Streich etwa 40 Millionen Amerikaner mit einer neuen Diagnose versehen. Genau das aber soll in Zukunft verhindert bzw. revidiert werden, denn das Risiko hängt nicht am Blutdruckwert alleine, sondern am individuellen Risikoprofil.

Was bedeutet das in der Praxis? Eine eingehendere Diagnostik könnte nämlich durchaus enthüllen, dass eine Person mit 130/80 mmHg bereits Endorganschäden in Herz, Niere und Auge aufweist, während ein anderer nichts dergleichen hat und zu einer Gruppe mit niedrigem Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall gehört

und keiner Therapie bedarf, vielleicht nur Tipps zu Lebensstilfragen.

In der neuen ASH-Definition, im Detail noch unbekannt, ist zwar auch eine Abstufung nach Schweregraden des Hochdrucks vorgesehen, nicht jedoch die Prähypertonie, dafür allerdings die zwingende Aufforderung, nach weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zu fahnden, bevor klinische und therapeutischen Entscheidungen getroffen werden.

Ein Hauptargument der Neudefinition ist die inzwischen gut belegte Erkenntnis, dass das Herz-Kreislauf-Risiko kontinuierlich wächst: eine Erhöhung des Blutdrucks um jeweils 20/10 mmHg bedeutet eine Verdoppelung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos, und zwar angefangen bei Werten von 115/75 mm Hg (Lewington, S. und Chobanian, A. V.).

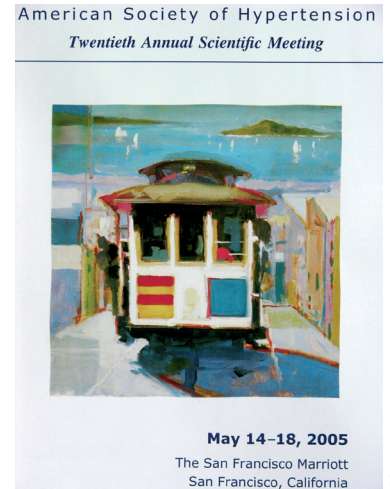
Erwiesen ist außerdem, dass die Druckerhöhung nicht plötzlich einsetzt, sondern durch Prädiktoren (mehr als 20 Zigaretten pro Tag, abdominelle Adipositas) oft schon lange im voraus absehbar wird. Nicht zu vergessen die Erhöhung der zirkulierenden inflammatorischen Marker wie CRP.

Den Bluthochdruck alleine zu beurteilen und zu therapieren, ist Medizin von gestern. Heute weiß man, dass mehr als 80% der hypertensiven Patienten zusätzliche Risikofaktoren aufweisen und über die Hälfte zwei oder mehr. Zu solchen Komorbiditäten zählen Übergewicht, gestörte Glukosetoleranz, Hyperinsulinismus, erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhte Spiegel von LDL und Triglyzeriden sowie linksventrikuläre Hypertrophie.

Progressives kardiovaskuläres Syndrom

Die vorgeschlagene neue Hypertonie-Definition der ASH-Kerngruppe lautet so:

„Hypertension ist ein progressives kardiovaskuläres Syndrom, das auf komplexen und voneinander abhängigen Ätiologien basiert. Frühe Marker des Syndroms sind oft schon lange vor der Erhöhung des Blutdrucks präsent; deshalb sollte Hypertension nicht nur klassifiziert werden durch einzelne getrennte Blutdruckgrenzwerte. Die Progression ist streng assoziiert mit funktionellen und strukturellen kardialen und vaskulären Abnormalitäten, die das Herz, die Nieren, das Gehirn, die Gefäße und andere Organe schädigen und zu vorzeitiger Morbidität und Mortalität führen.“



Die American Society of Hypertension veranstaltete ihre 20. Jahrestagung in San Francisco.

Abb. 40

INCLUSIVE-Studie: Sartan plus Thiazid bei Problemhypertonikern

Hier kurz Ergebnisse aus der Hotline-Sitzung, in der folgende Studien vorgestellt bzw. in neuen Analysen diskutiert wurden: INCLUSIVE, VALUE, AVALON-AWC.

Die INCLUSIVE-Studie ging der Frage nach, wie man die Problemhypertoniker am besten unter Blutdruckkontrolle bringen kann. Die spezifische Antwort dieser Vergleichsstudie:

Mit einer fixen Kombination aus Sartan und Thiazid, im speziellen Fall mit Irbesartan und Hydrochlorothiazid (HCTZ). In der Studie wurden Patienten untersucht, bei denen offenbar die Hausarztmedizin nur bescheidene Erfolge erzielt: Diabetiker, Patienten über 65 und Patienten mit metabolischem Syndrom sowie unterschiedliche

Ethnien wie Afroamerikaner und Latinos. 77% dieser mit einer antihypertensiven Monotherapie vorbehandelten Problemgruppen konnten mit der Studienmedikation die systolischen JNC-7-Zielwerte erreichen, < 140 mmHg bei nicht diabetischen Hypertonikern und < 130 mmHg bei Diabetikern. Die systolischen Blutdruckwerte waren der primäre Endpunkt. Wie Studienleiter Dr. Elljah Saunders von der Universität von Maryland in Baltimore/USA betonte, ist der systolische Wert aussagekräftiger als der diastolische, zumindest was die Prognose der Patienten in der mittleren Altersstufe wie auch die Älteren betrifft.

INCLUSIVE umfasste sieben Gruppen, in jeder mindestens 100 Patienten; 119 Studienzentren beteiligten sich daran. Die ursprünglich 1005 Studienpatienten machten zunächst eine Auswaschphase von 4 Wochen durch und erhielten dann 12,5 mg HCTZ zwei Wochen lang alleine. Wem das zur Druckkontrolle ausreichte, und das waren beinahe 30%, schied aus; die anderen 736 bekamen die Fixkombination aus Irbesartan/HCTZ (150/12,5 mg/d) für weitere 8 Wochen. Wer dann das Ziel immer noch nicht erreicht hatte, blieb zwar bei der Fixkombination, allerdings in einer doppelten Dosierung, und zwar weitere 8 Wochen.

Die Ergebnisse nach dem Intention-to-treat-Verfahren: Der mittlere systolische Druck fiel von 154,4 mmHg auf 139 in Woche 10 und weiter auf 132,9 in Woche 18, ein Unterschied von 21,5 mmHg. Diese Differenz wurde in etwa

bei allen Studiengruppen erreicht, wobei die Älteren (über 65) mit -23 am besten, die Diabetiker mit -18,2 am schlechtesten abschnitten. Bei den Diabetikern war die Kontrollrate entsprechend niedrig: Nur 56% erreichten das Ziel von < 130 mmHg.

Studienleiter Saunders bezeichnete die Fixkombination als gut verträglich, Hypokaliämien waren selten und auch in keinem Fall Grund, die Studie abubrechen. Ein Patient schied wegen einer Hyponatriämie, ein anderer wegen einer Hyperurikämie aus. Insgesamt berichteten 18% der Patienten über Nebenwirkungen, aber nur wenige davon waren ernster Natur.

VALUE-Studie: Mehr neue Diabetes-Fälle unter Amlodipin

Die VALUE-Studie (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation), ist nicht nur die größte Hypertoniestudie, die bisher mit einem AT1-Blocker durchgeführt wurde, sie hat auch das Augenmerk auf einen wichtigen praktischen Punkt gelenkt: Schutz vor neuen Diabetesfällen unter der Langzeittherapie.

Zwar fanden auch eine Reihe anderer Studien mit ACE-Hemmern und AT1-Blockern Hinweise auf die antidiabetogene Potenz der Renin-Angiotensin-Blockade, aber da gab es immer einen gewichtigen Einwand. Verglichen wurde nämlich gegen den Betablocker Atenolol oder ein Thiazid-Diuretikum. Und von beiden Substanzgruppen ist hinlänglich bekannt, dass sie keineswegs stoffwechselneutral sind, sondern die Weichen in Richtung Diabetes stellen können. Also konnte man argumentieren, die Verhinderung von Diabetesfällen in Studien mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern ist keine aktive Leistung der RAS-Hemmung, sondern auf einen fatalen Nebeneffekt der Vergleichssubstanzen zurückzuführen.

Diesen Einwand hat VALUE nun entkräftet, denn Valsartan wurde nicht mit Atenolol oder einem Thiazid, sondern mit dem stoffwechselneutralen Kalziumantagonisten Amlodipin verglichen. Nach über 4 Jahren Studiendauer lag das Diabetesrisiko in der Valsartangruppe um 23% niedriger als in der Amlodipingruppe.

Insgesamt waren in VALUE 15313 Hochrisikohypertoniker eingeschlossen, 9995 hatten zu Studienbeginn keinen Diabetes. Alle waren über 50. Am Ende der Studie hatten in der Valsartan-Gruppe 11,5% einen Diabetes entwickelt, in der Amlodipin-Gruppe 14,5%.

Neu ist nun in der Gruppe der knapp 10000 nicht-diabetischen Hypertoniker die Stratifizierung nach Faktoren, die das Diabetesrisiko steigern können. Zunächst kreiste man 28 potenzielle Risikofaktoren ein, nach einer univariaten Analyse blieben noch sechs übrig:



Abb. au
Herz mit Brücke – Symbole in San Francisco.

1. Nüchtern glukose,
2. Body-Mass-Index,
3. Gebrauch von Diuretika und Betablockern,
4. Rasse,
5. Alter und
6. Herzfrequenz.

Je nach Häufigkeit dieser diabetogenen Risikofaktoren wurden nun drei Gruppen (Tertilen) gebildet, Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko. Der Vergleich der Tertilen mit dem niedrigsten und höchsten Risiko zeigte einen sechsfachen Unterschied, d.h. in der höchsten Tertile war das Diabetesrisiko um das Sechsfache erhöht. Außerdem zeigte sich, dass Valsartan seine größte Diabetesschutzfunktion vor allem in der mittleren und höchsten Tertile entfaltet, in der Gruppe mit niedrigem Risiko waren Valsartan und Amlodipin ebenbürtig.

AVALON-AWC-Studie: Erfahrungen mit Kalziumantagonist + Statin

Wie Amlodipin und/oder Atorvastatin bei Hypertonikern mit Dyslipidämie auf das Endothel ihrer kleinen und großen Arterien wirken, wollte die AVALON-AWC-Studie prüfen. Gemessen wurde hierbei die arterielle Wand-Compliance (AWD), ein Maß für die Steifigkeit der Gefäße. Wie Jay N. Cohn von der University of Minnesota in Minneapolis zeigte, hat die Kombination des Kalziumantagonisten mit dem Statin eine überadditive Verbesserung der Endothelfunktion zur Folge, die Kombination brachte also mehr als die Gabe der einzelnen Substanzen zusammengekommen.

AVALON-AWC ist eine Unterstudie von AVALON (The Atorvastatin and Amlodipine in Patients With Elevated Lipids and Hypertension Study), in die 847 Patienten aufgenommen wurden. Die Randomisation sah vier Gruppen vor:

- Gruppe 1 erhielt die Kombination aus 5 mg Amlodipin und 10 mg Atorvastatin (n= 207),
- Gruppe 2 nur Amlodipin 5 mg plus Placebo (n= 201)
- Gruppe 3 nur Atorvastatin 10 mg plus Placebo (n = 200)
- Gruppe 4 bekam Placebo plus Placebo (n= 239).

Nach 8 Wochen erzielten 45% der Patienten in der Gruppe 1 (Kombination) die vorgegebenen Zielwerte hinsichtlich LDL und Blutdruck; in der Atorvastatin-Gruppe erreichten nur 28,8% beide Zielwerte, in der Amlodipin-Gruppe sogar nur magere 8,3%. Zum Vergleich die Placebo-Gruppe: 3,5%.

Eine Unterstudie fokussierte auf einen neuen Surrogat-Parameter, die Gefäßelastizität, die mit einem neuen Gerät (Pulsewave CR-2000, Hersteller: Hypertension Diagnostics Inc.) am Handgelenk in Kombination mit einer Blut-

druckmanschette am Oberarm gemessen werden kann. Das Gerät liefert zwei Messwerte:

- C1 entspricht der arteriellen Compliance in großen Gefäßen wie der Art. radialis ,
- C2 erfasst die nachgeschalteten kleinen Widerstandsgefäße.

Die Messungen erfolgten in Intervallen von 4 Wochen, angefangen mit dem Basiswert zu Studienbeginn bis zur Woche 28, dem Abschluss der AWC-Substudie.

Die AWC-Messung nach 8 Wochen in den großen Arterien (C 1) ergab in beiden Gruppen, die mit Amlodipin behandelt wurden, signifikant bessere Werte als in der Mono-Atorvastatin- oder in der Placebo-Gruppe. Wurden die Elastizitätswerte mit dem Blutdruckverhalten korreliert, so war die verbesserte Elastizität auf die Senkung des Blutdrucks zurückzuführen. Die Effekte auf die kleinen Arterien in C 2 nach 8 Wochen waren herausragend und beeindruckend. Der Effekt der Kombination aus Kalziumantagonist und Statin war größer als in den beiden Monogruppen zusammengerechnet. Und er hielt 28 Wochen lang an. Die Erklärung: Verbesserung der Endothelfunktion in den kleinen Gefäßen, mehr bioaktives NO.

Die Messung der Gefäßelastizität könnte künftig die Hypertoniestudien ergänzen, meinte Cohn, der sich als Erfinder des verwendeten Geräts vorgestellt hatte – das Resultat langjähriger Forschungsarbeit. Damit rückt ein vaskulärer Parameter in den Vordergrund der Hochdruckdiagnostik. Elastizitätseinbußen signalisieren strukturelle Veränderungen und können jene Personen identifizieren, die bereits therapiert werden sollten, um vaskuläre Ereignisse zu verhindern oder so lange wie möglich hinauszuschieben – unabhängig vom Blutdruck.

Prof. F. C. Luft, Berlin, geehrt: Entdeckungsreise im Renin-Angiotensin-System

Den renommiertesten Forschungspreis, den die American Society of Hypertension zu vergeben hat, den Richard-Bright-Award, erhielt in diesem Jahr Prof. Friedrich C. Luft, Berlin. Der mit 10 000 US-Dollar dotierte Preis ist benannt nach dem britischen Arzt Richard Bright (1789–1858). Bright gilt als „Vater der Nephrologie“. Er konnte zwar noch keinen Blutdruck messen, hatte aber erkannt, dass es einen Zusammenhang zwischen Nieren- und Herzerkrankungen gibt.

Friedrich Luft arbeitet an der Franz-Volhard-Klinik für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Helios Klinikum Berlin-Buch. Die Klinik ist Teil der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Darüber hinaus leitet Prof. Luft eine Forschungsgruppe am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch.



Abb.14

Prof. Dr. F. C. Luft, Berlin

Komplexe immunologische Prozesse, durch Angiotensin 2 stimuliert

In seiner Preisrede in San Francisco berichtete Luft über seine Studien zum Renin-Angiotensin-System (RAS), die vor allem immunologische Effekte in der Wirkungskaskade des Angiotensin 2 aufklären konnten, Effekte, die noch vor wenigen Jahren unbekannt waren. Dabei geht es um native Immunitätsprozesse, also angeborene Mechanismen der Abwehr, die auf Abruf zur Verfügung stehen. Dazu gehört auch das C-reaktive Protein (CRP), das in den letzten Jahren vornehmlich als pathologischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse „gewürdigt“ wurde – wie Luft meinte zu Unrecht, denn das CRP ist vor allem auch ein Schutzmechanismus, der gegen invadierende Keime bzw. Agenzien gerichtet ist.

Lufts forschersches Interesse gilt aber auch der erworbenen Immunität, der Antikörperbildung. Sowohl die native als auch die erworbene Immunität können durch Angiotensin 2 stimuliert werden. Es kann dabei zur Bildung von Autoantikörpern kommen, angeregt durch dendritische Zellen, die den T-Lymphozyten die „feindlichen“ Antigene präsentieren. Angiotensin 2 vermag also komplexe immunologische Abläufe in Gang zu setzen, die letztlich zu Gefäßveränderungen führen und entscheidend sein können für spätere Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall

und Nierenschädigungen, Veränderungen, die über die bekannten Bluthochdruck-auslösenden Effekte von Angiotensin 2 hinausgehen.

In der Gefäßwand bildet sich unter Mitwirkung von Angiotensin 2 eine molekulare Schleuse aus: die Adhäsionsmoleküle im Gefäßendothel werden mobilisiert, sie bieten den zirkulierenden Leukozyten einen Landeplatz auf dem Endothel und bahnen ihnen den Weg in die Gefäßintima, wo sie für proinflammatorische Prozesse einschließlich der Proliferation von glatten Muskelzellen mit verantwortlich sind. Diese Prozesse sind den Frühstadien der Atherosklerose sehr ähnlich, werden aber in Lufts Versuchsanordnung nicht durch LDL-Cholesterin ausgelöst.

Lufts Forschungen kreisen außerdem um den Renin-Rezeptor, der wieder ganz aktuell geworden ist, seit Substanzen zu seiner Inhibierung gefunden und für die klinische Anwendung getestet werden. Der Renin-Rezeptor hat es in sich, unterscheidet sich in vielen Eigenschaften von anderen Rezeptoren und hat vor allem ein bislang noch weitgehend unerforschtes Eigenleben oder, wie Luft es ausdrückt, er löst eine eigene Signaltransduktions-Kaskade aus.

Dr. med. Jochen Aumiller