



## **Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention**

Seit der Publikation der Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie im Jahre 2008 ([www.hochdruckliga.de](http://www.hochdruckliga.de)) hat es eine Reihe von Erkenntnissen und Publikationen gegeben, aus denen sich Konsequenzen für Therapieentscheidungen ergeben. Geändert haben sich die Vorstellungen und Empfehlungen zum Zielblutdruck bei der Hochdruckbehandlung. Wichtige Studien zur antihypertensiven Therapie bei älteren und sehr alten Patienten sowie bei Diabetikern mit Bluthochdruck sind publiziert worden. Die Ergebnisse größerer Interventionsstudien beeinflussen die Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen bei Nierenarterienstenose. Neue, nicht-medikamentöse Verfahren zur Behandlung therapieresistenter Hypertoniker stehen jetzt zur Verfügung. Schließlich erlaubt die inzwischen große Zahl von Daten aus klinischen Studien eine Neubewertung von Risiken der antihypertensiven Therapie. Die geschilderten Entwicklungen werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

## **Zielblutdruck bei der Hochdrucktherapie**

### **Ziele der Behandlung**

Das primäre Ziel der Behandlung von Hypertonikern ist die maximale langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Dieses Ziel erfordert, dass neben der Behandlung des erhöhten Blutdrucks alle anderen therapeutisch beeinflussbaren Risikofaktoren identifiziert werden und die entsprechende Behandlung eingeleitet wird.

### **Generell anzustrebender Zielblutdruck**

#### **(s. 1. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)**

Eine Meta-Analyse von Interventionsstudien bei Patienten mit essentieller Hypertonie Grad 1 (leichte Hypertonie) und Grad 2 (mittelschwere Hypertonie) zeigte, dass eine Therapie mit Antihypertensiva die Mortalität senkt und die Zahl von kardiovaskulären Ereignissen vermindert (1). In den weitaus meisten der in der Meta-Analyse ausgewerteten Studien war der diastolische Zielblutdruck  $< 90$  mm Hg. Bei einer dieser Studien, der Medical Research Council (MRC)-Studie, wurden 17.354 Patienten mit Hypertonie Grad 1 doppelblind entweder mit Placebo oder mit Antihypertensiva behandelt (2). Im Verlauf der Untersuchungen lagen die Blutdruckwerte in der Placebogruppe bei 149/91, in der mit Antihypertensiva behandelten Vergleichsgruppe bei 138/86 mm Hg. Die Zahl der Schlaganfälle (primärer Endpunkt;  $P < 0.01$ ) sowie die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse (Summe von kardiovaskulären Todesfällen sowie von nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen;  $P < 0.05$ ) war in der mit Antihypertensiva behandelten Gruppe niedriger als in der Placebogruppe. Für einen systolischen Zielblutdruck  $< 140$  mm Hg sprechen auch die Ergebnisse von PROGRESS (3) und die Resultate der FEVER-Studie (4). Auf Grund der geschilderten Untersuchungen wurde von vielen Fachgesellschaften für die Behandlung von Hypertonikern ein Zielblutdruck von  $< 140/90$  mm Hg empfohlen.

In der HOT-Studie (5) wurde überprüft, ob niedrigere diastolische Zielblutdruckwerte einen zusätzlichen Nutzen erbringen. Bei insgesamt 18790 überwiegend nicht diabetischen Hypertonikern wurden randomisiert diastolische Zielblutdruckwerte von  $\leq 90$

mm Hg,  $\leq 85$  mm Hg oder aber  $\leq 80$  mm Hg angestrebt. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit dem höchsten und dem niedrigsten Zielblutdruck in der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, den kardiovaskulären Ereignissen und der Zahl der Schlaganfälle. Lediglich die Zahl der Myokardinfarkte war bei den Patienten mit dem niedrigsten Zielblutdruck geringer als bei den Patienten mit dem höchsten Zielblutdruck. Der Unterschied war aber nur marginal statistisch signifikant ( $p=0.05$ ).

Bedenken gegen eine zu starke Blutdrucksenkung ergeben sich aus einer Post hoc-Analyse der International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST, 6). Für diese Studie wurden Hypertoniker mit Koronarer Herzkrankheit rekrutiert. Ausgehend von Blutdruckwerten  $> 160/110$  mm Hg nahm die Inzidenz des primären Endpunkts (Summe von Mortalität sowie nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen) mit den durch Antihypertensiva gesenkten Blutdruckwerten ab bis zu einem Optimum bei etwa  $120-140/70-90$  mm Hg. Bei niedrigeren Blutdruckwerten stieg diese Inzidenz bei Patienten, bei denen keine revaskularisierenden Maßnahmen eingesetzt worden waren, wieder an. Besonders deutlich war die Zunahme der Inzidenz von Herzinfarkten bei diastolischen Blutdruckwerten  $< 70$  mm Hg.

Auf Grund der geschilderten Datenlage erscheint es sinnvoll, generell bei Hypertonikern den Blutdruck auf Werte  $< 140/90$  mm Hg zu senken. Werte  $< 120/70$  mm Hg sollten nicht angestrebt werden. Dies gilt insbesondere für Hochdruckkranke mit Koronarer Herzkrankheit. Überlegungen zum Zielblutdruck bei älteren Hypertonikern sowie bei Hochdruckkranken mit Diabetes mellitus werden in den entsprechenden Beiträgen diskutiert.

## **Zielblutdruck bei Hypertonikern mit Niereninsuffizienz**

### **(s. 1. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)**

Frühere Leitlinien haben für Hypertoniker mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko einen Zielblutdruck < 130/80 mm Hg empfohlen. Auf Grund neuerer Analysen sollte diese Empfehlung überdacht werden.

Die Datenlage bezüglich der Zielblutdruckwerte für Patienten mit nicht-diabetischer Nierenerkrankung ist spärlich. Bei einer Post hoc-Subgruppenanalyse der Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (Serumkreatininspiegel > 1.5 und ≤ 3.0, Mittelwert 1.97 mg/dl) in der HOT-Studie unterschieden sich die drei Zielblutdruckgruppen nicht signifikant in der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse (7). In der MDRD-Studie wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz der Einfluss unterschiedlicher Zielblutdruckwerte auf das Glomerulumfiltrat untersucht. Bei Patienten mit einer Proteinurie ≥ 1 g/Tag sank während einer Beobachtungsdauer von im Mittel 2.2 Jahren in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck (≤ 125/75 mm Hg bei ≤ 60-jährigen Patienten) das Glomerulumfiltrat weniger ab als in der Gruppe mit hohem Zielblutdruck (≤ 140/90 mm Hg bei ≤ 60-Jährigen) (8). Allerdings ist dies eine Post hoc-Analyse von Subgruppen. Außerdem erhielten in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck deutlich mehr Patienten ACE-Inhibitoren als in der Gruppe mit hohem Zielblutdruck. Nach Abschluss der MDRD-Studie wurden bei den Patienten weiterhin alle Fälle von terminaler Niereninsuffizienz und alle Todesfälle erfasst (9). Dabei wurden in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck weniger Fälle mit terminaler Niereninsuffizienz sowie mit dem kombinierten Endpunkt (Summe von terminaler Niereninsuffizienz und Gesamtmortalität) als in der Gruppe mit dem hohen Zielblutdruck beobachtet. Es liegen jedoch keine Daten über die in der Nachbeobachtungszeit verabreichten Antihypertensiva und über die erzielten Blutdruckwerte vor.

Hinweise auf einen günstigen Effekt niedriger Zielblutdruckwerte bei niereninsuffizienten Hypertonikern mit Proteinurie ergeben sich auch aus der African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK; 10). Für diese Studie wurden 1094 hypertensive Afroamerikaner mit Niereninsuffizienz randomisiert in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Zielblutdruckwerten antihypertensiv behandelt. Bei der Standardgruppe war der Zielblutdruck  $< 140/90$ , bei der intensiv behandelten Gruppe  $< 130/80$  mm Hg. Während der Studiendauer von im Mittel vier Jahren betrug die Blutdruckwerte in der Standardgruppe  $141/86$ , in der intensiv behandelten Gruppe  $130/78$  mm Hg. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich des primären Endpunkts der Studie (Summe aller Todesfälle, aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und aller Patienten mit Verdoppelung der Serumkreatininkonzentration). Anschließend wurden alle Patienten gemeinsam als eine Kohorte weiterbehandelt mit einem Zielblutdruck  $< 130/80$  mm Hg. Die gesamte Behandlungsdauer vom Eintritt in die Studie bis zur Beendigung der Kohortenphase betrug 9 bis 12 Jahre. Auch in der Kohortenphase waren die Blutdruckwerte bei den Patienten der ursprünglichen Standardgruppe mit  $134/78$  mm Hg höher als in der ursprünglich intensiv behandelten Gruppe, wo sie im Mittel bei  $131/78$  mm Hg lagen. In der Kohortenphase unterschieden sich beide Gruppen nicht bezüglich des primären Endpunkts. Bei einer weiteren Analyse wurden die Daten in Abhängigkeit von der Eiweißausscheidung im Urin bei Studienbeginn ausgewertet. Bei Patienten mit einer Proteinurie, d. h. mit einem Protein/Kreatininquotienten  $> 0.22$  (entspricht etwa einer Eiweißausscheidung von  $\geq 300$  mg/Tag), war das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, geringer, wenn sie ursprünglich zu der intensiv behandelten Gruppe gehört hatten (Hazard Ratio 0.73, 95% Konfidenzintervalle 0.58-0.93,  $P=0.01$ ). Allerdings ist auch diese Auswertung eine Post hoc-Analyse von Subgruppen. Bei den intensiv behandelten Patienten wurden zwar diastolische Blutdruckwerte  $< 80$  mm Hg erreicht. Der systolische Blutdruck lag aber weder in der Studienphase noch in der Kohortenphase im Mittel unter 130 mm Hg.

Jafar et al. (11) werteten in einer Meta-Analyse 11 Studien aus, bei denen Patienten mit nicht-diabetischer Niereninsuffizienz entweder mit ACE-Inhibitoren oder mit anderen Antihypertensiva behandelt wurden. Die Progression der Niereninsuffizienz war am geringsten, wenn während der Behandlung systolische Blutdruckwerte von 110-129 mm Hg erzielt wurden. Auch dies ist allerdings eine Post hoc-Analyse von Subgruppen.

### **Zielblutdruck bei Hypertonikern mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (s. 1. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)**

Eine Analyse von Interventionsstudien bei Hypertonikern mit Zustand nach Schlaganfall ergab, dass in keinem Fall während der Behandlung mit Antihypertensiva im Mittel systolische Blutdruckwerte < 130 mm Hg erreicht wurden (12). Allerdings zeigte eine Auswertung der Daten einer dieser Studien, nämlich von PROGRESS, eine kontinuierliche Abnahme der Schlaganfallrezidive mit niedrigerem Blutdruck bis zu systolischen Werten um 120 mm Hg (13). Dies ist jedoch eine Post hoc-Analyse von Subgruppen.

Widersprüchliche Ergebnisse gibt es in Interventionsstudien bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Eine Blutdrucksenkung von 133/80 auf 120/78 (14) bzw. von 130/77 auf 124/76 mm Hg (15) verminderte die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. Andererseits verbesserte in der PEACE – Studie (16) eine Blutdrucksenkung von 132/76 auf 129/74 mm Hg die Prognose von Koronarkranken nicht.

## Schlussfolgerungen

Die Evidenz aus der Zusammenfassung der publizierten Studien ist, dass bei allen Hypertonikern der Blutdruck konsequent behandelt und auf Werte unter 140/90 mm Hg gesenkt werden soll. Werte < 120/70 mm Hg sollten nicht angestrebt werden, insbesondere nicht bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Die genannten Zielblutdruckwerte gelten auch für Hypertoniker, die einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall durchgemacht haben. Auf Grund der Daten aus der MDRD-Studie (9, 10), aus AASK (11) und aus der Meta-Analyse von Jafar et al. (12) erscheint für Hypertoniker mit Niereninsuffizienz zur Nephroprotektion ein Zielblutdruck von < 130/80, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Proteinurie  $\geq 1$  g/Tag ein Zielblutdruck von  $\leq 125/75$  mm Hg empfehlenswert. Die Zielblutdruckwerte sind Empfehlungen, welche in jedem Falle individuell angepasst werden müssen. Ganz allgemein gilt, dass niedrigere Blutdruckwerte angestrebt werden sollen, falls die Patienten diese tolerieren. Den oben diskutierten Zielblutdruckwerten liegen Praxismessungen zugrunde. Aussagekräftiger für die Prognose sind 24-Stunden-Blutdruckmessungen (17). Wenn Selbstmessungen zu Hause oder 24-Stunden-Blutdruckmessungen den Therapieentscheidungen zugrunde gelegt werden, sind die Werte im Mittel um 5 – 15 mm Hg für den systolischen und um 5 – 10 mm Hg für den diastolischen Blutdruck niedriger (18).

## **1. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Zielblutdruck**

- Das Hauptziel bei der Behandlung von Hypertonikern ist die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos.
- Dies erfordert sowohl die Senkung des Blutdrucks als auch die Therapie aller zusätzlichen Risikofaktoren.
- Bei allen Hypertonikern soll der Blutdruck mindestens auf Werte unter 140/90 mm Hg gesenkt werden. Dies gilt auch für Patienten nach Myokardinfarkt und nach Apoplexie.
- Blutdruckwerte < 120/70 mm Hg sollten nicht angestrebt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, bei denen keine revaskularisierenden Maßnahmen durchgeführt wurden.
- Vorteilhaft für die Nephroprotektion erscheint bei Patienten mit Niereninsuffizienz ein Zielblutdruck von < 130/80 mm Hg und bei gleichzeitiger Proteinurie  $\geq 1$  g/Tag von  $\leq 125/75$  mm Hg.



## Literatur

- 1 Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- 2 Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Brit med J* 1985; 291: 97-104.
- 3 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041.
- 4 Liu L, Zhang Y, Liu G, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized, placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157-2172.
- 5 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
- 6 Messerli FH, Mancia G, Conti R, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al.: Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Int Med* 2006; 144: 884-893.
- 7 Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225.
- 8 Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-762.
- 9 Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342-351.
- 10 Appel LJ, Wright, Jr JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al.: Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *New Engl J Med* 2010; 363: 918-929.

- 11 Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252.
- 12 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158
- 13 Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201-1208.
- 14 The EUROPA trial investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788.
- 15 Nissen SE, Tuzou EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217-2225.
- 16 The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351:2058-2068.
- 17 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-2415.
- 18 Deutsche Hochdruckliga: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2009; 38: 137-188

## Ältere und sehr alte Patienten

Randomisierte kontrollierte Studien haben eindeutig gezeigt, dass auch ältere und sehr alte Patienten mit Bluthochdruck von einer antihypertensiven Therapie profitieren. Diese Therapie senkt die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität älterer Patienten sowohl mit systolisch-diastolischer als auch mit isolierter systolischer Hypertonie (1,2,3,4). Für die Studien bei älteren Hypertonikern wurden Patienten mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber rekrutiert. Bei einer Meta-Analyse derartiger Studien zeigte sich, dass in der Subgruppe der Hypertoniker im Alter von 80 Jahren und darüber durch die antihypertensive Therapie der kombinierte Endpunkt tödliche plus nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse günstig beeinflusst wurde. Die Gesamtmortalität wurde allerdings durch die Therapie nicht gesenkt (5). Diese Evidenzlücke wurde mit der Publikation von HYVET geschlossen (6). In dieser kontrollierten Studie wurden 3845 Hypertoniker im Alter von mindestens 80 Jahren und mit einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 mm Hg (im Mittel 173 mm Hg) untersucht. In HYVET wurden die Patienten mit einem Diuretikum (Indapamid 1,5 mg) und bei Bedarf zusätzlich mit einem ACE-Hemmer (Perindopril 2 oder 4 mg) behandelt, um den Zielblutdruck von unter 150/80 mm Hg zu erreichen. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit einem Blutdruck von 161/84 mm Hg war dieser in der aktiv behandelten Gruppe (etwa  $\frac{3}{4}$  der Patienten erhielten eine Kombination aus Indapamid und Perindopril) mit 144/78 mm Hg signifikant stärker gesenkt. Diese Blutdrucksenkung resultierte in einem eindeutigen prognostischen Vorteil, so dass die Studie nach einer mittleren Beobachtungszeit von weniger als 2 Jahren vorzeitig abgebrochen wurde. Der primäre kombinierte Endpunkt bestehend aus tödlichem und nicht-tödlichem Schlaganfall wurde um 30% reduziert und verfehlte das Signifikanzniveau nur knapp ( $p=0,06$ ); dieses nicht signifikante Ergebnis muss allerdings vor dem Hintergrund der vorzeitigen Beendigung der Studie interpretiert werden. Anlass für den vorzeitigen Abbruch waren die Ergebnisse, dass weitere sekundäre Endpunkte wie Herzinsuffizienz (64%), schwere kardiovaskuläre Ereignisse und

Gesamtmortalität (21%) deutlich und signifikant reduziert wurden. Diese Studie belegt somit, dass die Blutdrucksenkung bei Patienten im Alter von  $\geq 80$  Jahren auf einen Zielblutdruck von  $<150/80$  mm Hg nicht nur im Hinblick auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse sinnvoll sondern auch insgesamt lebensverlängernd ist. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung spricht bei Berücksichtigung der Streubreite der Werte dafür, dass der günstige Effekt im Wesentlichen auf der Reduktion des systolischen Blutdrucks beruht. Basierend auf den wichtigen Daten aus HYVET kann jetzt in den Leitlinien positiv empfohlen werden, dass eine antihypertensive Behandlung auch bei Patienten im Alter von 80 Jahren und darüber erfolgen soll.

In Anbetracht des hohen Alters der Patienten sollte jedoch keine generelle Behandlungsempfehlung für alle Patienten aus dieser Studie abgeleitet werden, sondern ein differenziertes Vorgehen gewählt werden, das sich an den Patientencharakteristika und dem Studiendesign in HYVET orientieren kann. In dieser Studie wurden gezielt nur Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankungen und in einem gutem physischen sowie mentalen Zustand eingeschlossen; kranke und vulnerable Individuen, die man bei Achtzigjährigen häufig findet, wurden ausgeschlossen. Obwohl Veränderungen der Baroreflexfunktion bei Älteren nicht selten beobachtet werden (7), fanden sich bei den Patienten in HYVET, selbst unter der Therapie, vergleichbare Blutdruckwerte im Sitzen und im Stehen als weiteres Indiz dafür, dass in der Tat relativ gesunde Individuen eingeschlossen wurden. Insgesamt war die Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen unter der aktiven Behandlung niedriger als unter Placebo, was als Hinweis für die ausgezeichnete Verträglichkeit der eingesetzten Medikamente aufgefasst werden kann und darauf hindeutet, dass unerwünschte Ereignisse in erster Linie auf die Hypertonie an sich und weniger auf die Behandlung zurückzuführen waren. Dieser Befund bestätigt wiederum die besondere Selektion von relativ gesunden älteren Patienten in dieser Studie. Die vorzeitige Beendigung der Studie führte zu einer nur kurzen Beobachtungszeit (1,8 Jahre) und erlaubt somit keine Antwort auf die Frage, ob der Vorteil der antihypertensiven Therapie über mehrere Jahre persistiert.

Seit der Veröffentlichung der Leitlinie der Deutschen Hochdruckliga 2008 sind einige weitere wichtige Daten zur antihypertensiven Behandlung bei älteren Patienten veröffentlicht worden. So wurde eine große prospektive Meta-Analyse größerer Interventionsstudien veröffentlicht, die bei Patienten unabhängig davon, ob sie jünger oder älter als 65 Jahre waren, den gleichen Vorteil durch eine vergleichbare Blutdrucksenkung nachwies (8). Weiterhin fanden sich in dieser Meta-Analyse keine Belege dafür, dass verschiedene Substanzklassen der Antihypertensiva bei jüngeren oder älteren Patienten die Endpunkte besser reduzieren. Dies ist eine Bestätigung der Aussagen der Leitlinie der Deutschen Hochdruckliga 2008, dass bei Älteren aus prognostischer Sicht die Therapie entweder mit einem Thiaziddiuretikum, Calciumantagonisten, AT1-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Beta-Blocker in Analogie zu den allgemeinen Therapieempfehlungen eingeleitet werden kann. In insgesamt drei Studien zur Behandlung der isoliert systolischen Hypertonie der Älteren (1, 2, 9) wurde die Therapie in einer Studie mit einem Diuretikum (1) und in zwei Studien mit einem Calciumantagonisten (2, 9) begonnen.

Eine kürzlich berichtete Analyse (10) hat hervorgehoben, dass im Rahmen der bislang bekannten Interventionsstudien bei älteren Hypertonikern (1, 2, 6, 9, 11-16) noch in keiner Studie Patienten mit Grad 1 Hypertonie (systolischer Blutdruck 140-159 mm Hg) untersucht wurden. Weiterhin wurde bislang noch in keiner der Placebo-kontrollierten Studien zur antihypertensiven Therapie bei Älteren (1, 2, 6, 9, 11, 13-16) tatsächlich ein systolischer Blutdruck unter 140 mm Hg erzielt. Die einzige Studie, in der ein Vergleich zwischen den Patienten mit einem erzielten systolischen Blutdruck unter und über 140 mm Hg durchgeführt wurde, ist zugleich auch die einzige Studie, in der sich kein Vorteil für die intensiviertere Therapie ergab (12). Allerdings war die statistische Aussagekraft dieser Studie aufgrund der geringen Ereignisrate limitiert. Weiterhin ist auch unklar, wie stark der diastolische Blutdruck bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie gesenkt werden sollte. Eine Post hoc-Analyse der SHEP-Studie ergab, dass Patienten mit diastolischen Blutdruckwerten

unter 70 mm Hg während der Behandlung eine schlechte Prognose hatten (17). Bei diesen Patienten ist der Blutdruck möglicherweise zu stark gesenkt worden. Es könnte sich aber auch um Patienten gehandelt haben, bei denen sich im Verlauf der Studie neben der Hypertonie andere schwere Erkrankungen entwickelt hatten. Im Einklang mit letzterer Annahme befinden sich Ergebnisse aus einer Nachuntersuchung der Syst-Eur Studie (18). Diese zeigten eine erhöhte nicht-kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit niedrigem diastolischem Blutdruck sowohl in der Placebogruppe als auch unter aktiver Behandlung. Weiterhin wurde in Syst-Eur bei der Behandlung von älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie, bei denen zu Studienbeginn keine Koronare Herzkrankheit vorlag, bis zu einem diastolischen Blutdruck von 55 mm Hg kein nachteiliger Effekt beobachtet (18). Im Gegensatz dazu war bei aktiv behandelten Patienten mit Koronarer Herzerkrankung und niedrigem diastolischem Blutdruck zwischen 60 und 65 mm Hg die kardiovaskuläre Ereignisrate erhöht, so dass bei diesen Patienten der diastolische Blutdruck vermutlich nicht unter 70 mm Hg gesenkt werden sollte.

Weil ältere in der Gesamtschau der Interventionsstudien in ähnlicher Weise wie jüngere Patienten von der Blutdrucksenkung profitieren, wird im Einklang mit der eingangs genannten allgemeinen Empfehlung geraten, bei allen Hypertonikern den Blutdruck mindestens auf Werte unter 140/90 mm Hg zu senken, auch bei älteren Patienten bis zum Lebensalter von 80 Jahren. Dies ist insbesondere dann angezeigt, wenn die medikamentöse Behandlung von älteren Patienten gut vertragen wird. Gleichwohl sollte in Zukunft versucht werden, die bestehenden Evidenzlücken zur Durchführung der antihypertensiven Therapie bei älteren Hypertonikern durch spezifische neue Interventionsstudien in dieser Altersgruppe zu schließen. Dies betrifft insbesondere die Frage, welche diastolischen Blutdruckwerte im Rahmen der optimalen Blutdruckkontrolle bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie noch akzeptabel sind. Allerdings kann jetzt aufgrund von HYVET eine allgemeine evidenzbasierte Empfehlung für die Verschreibung einer antihypertensiven Medikation bei  $\geq$  Achtzigjährigen mit einem systolischen Blutdruck über 160 mm Hg und für einen Zielblutdruck von systolisch unter 150 mm Hg gegeben werden. Aufgrund des

heterogenen allgemeinen Gesundheitszustandes bei sehr alten Patienten sollte gleichwohl die Indikation zur aktiven Behandlung individuell geprüft werden, die Blutdrucksenkung langsam erfolgen und vom behandelnden Arzt sorgfältig überwacht werden.

## **2. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Antihypertensive Therapie bei älteren Patienten**

- Umfangreiche Meta-Analysen publizierter Hypertoniestudien bestätigen den großen prognostischen Vorteil der antihypertensiven Therapie bei älteren Hypertonikern. Der Vorteil ist bei Patienten im Alter über 65 Jahre nicht geringer als bei jüngeren Patienten.
- Für ältere Patienten bis zum Lebensalter von 80 Jahren gilt aus diesem Grund auch die allgemeine Empfehlung, den Blutdruck mindestens auf Werte unter 140/90 mm Hg zu senken.
- Bei Hypertonikern im Alter von  $\geq 80$  Jahren sollte der systolische Blutdruck auf Werte unter 150 mm Hg gesenkt werden. Besonders bei dieser Altersgruppe muss das Ausmaß der anzustrebenden Blutdrucksenkung stark vom allgemeinen Gesundheitszustand abhängig gemacht werden.
- Thiaziddiuretika, Calciumantagonisten, AT1-Antagonisten, ACE-Hemmer und Beta-Blocker kommen auch bei älteren Patienten sowohl für die initiale als auch die langfristige Behandlung der Hypertonie in Frage.
- Ältere Hypertoniker neigen eher zu orthostatischem Blutdruckabfall als jüngere. Daher sollten die Blutdruckmessungen auch am stehenden Patienten vorgenommen werden, die Blutdrucksenkung langsam erfolgen und aufmerksam beobachtet werden.

## Literatur

- 1 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
- 2 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757-764.
- 3 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-298.
- 4 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den HE, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
- 5 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793-796.
- 6 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898.
- 7 Brown CM, Hecht MJ, Neundörfer B, Hiltz MJ. Effects of lower body negative pressure on cardiac and vascular responses to carotid baroreflex stimulation. *Physiol Res* 2003; 52:637-645.
- 8 Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121-1123.
- 9 Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16:1823-1829.
- 10 Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923-934



- 11 Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304:405-412.
- 12 Jatos Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115-2127.
- 13 Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349-1354.
- 14 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145-1151.
- 15 Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-1285.
- 16 Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875-886.
- 17 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004–2009.
- 18 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167:1884-1891.

## **Diabetes mellitus**

### **(s. 3. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)**

Diabetes mellitus besteht aus 2 unterschiedlichen Manifestationsformen: Typ 1 Diabetes mellitus, der im Allgemeinen bei jüngeren Personen auftritt und durch eine Beta-Zell-Destruktion und Insulindefizit charakterisiert ist. Typ 2 Diabetes mellitus ist eher typisch für den Patienten im mittleren und höheren Lebensalter und ist charakterisiert durch eine verminderte Insulinempfindlichkeit für den Glucosetransport durch die Zellmembranen der Skelettmuskulatur, obwohl auch bei diesem Typ sekretorische Defekte von Insulin vorhanden sein können. Typ 2 Diabetes mellitus ist zehn- bis zwanzigmal häufiger als der insulinabhängige Typ 1 Diabetes mellitus und hat eine Hypertonieprävalenz von bis zu 90 % (1).

Es ist eindeutig nachgewiesen, dass die Koexistenz von Hypertonie und Diabetes mellitus beider Typen in einem hohen Ausmaß das Risiko für die Entwicklung renaler oder auch anderer Organschäden erhöht und dadurch zu einer wesentlich höheren Inzidenz von Schlaganfall, Koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und kardiovaskulärer Mortalität führt (2, 3). Das Vorhandensein einer Mikroalbuminurie ist ein früher Marker einer Nierenschädigung und ein Indikator für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Daten zur kardiovaskulären Protektion durch antihypertensive Therapie sind beim Typ-1 Diabetes mellitus begrenzt. Bei diesem Diabetestyp ist jedoch nachgewiesen, dass die antihypertensive Behandlung die Progression der Nephropathie verzögert (4).

Die bisher verfügbaren Daten lassen keinerlei Zweifel darüber, dass beim Typ 2 Diabetes mellitus die Blutdrucksenkung kardiovaskuläre Komplikationen verhindert, unabhängig von den eingesetzten Medikamenten (5). Die Zielblutdruckwerte bei Diabetikern mit Hypertonie sind kürzlich erneut Gegenstand der Diskussion gewesen. Es herrscht Einigkeit darüber, daß der bislang empfohlene Zielblutdruck von < 130/80 mm Hg bei Diabetikern mit Hypertonie nicht ausreichend evidenzbasiert ist. Die kürzlich publizierte ACCORD-Studie zum Zielblutdruck bei hypertensiven Diabetikern hat die gegenwärtige Vorsicht bei der Definition des Zielblutdrucks für diese

Patienten noch vermehrt (6). In dieser Studie wurden hypertensive Typ 2 Diabetiker entweder auf einen systolischen Zielblutdruck von < 120 mm Hg oder < 140 mm Hg eingestellt. Tatsächlich wurden nach 1 Jahr 119,3 und 133,5 mm Hg erreicht. Das Auftreten des primären kombinierten Endpunktes (nichttödlicher Schlaganfall oder Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod) war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, ebenso war die Gesamtmortalität nicht signifikant unterschiedlich. Die Inzidenz von Schlaganfällen war hingegen in der intensiver behandelten Gruppe signifikant niedriger. Die Kritik an dieser Studie betrifft unter anderem die niedrige statistische Power - eine bis zu 27 % günstigere Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes in der intensiver behandelten Gruppe kann nicht ausgeschlossen werden - sowie die Tatsache, dass aufgrund des ebenfalls durchgeführten Lipid- und Blutzucker-Arms der Studie im Blutdruckarm überwiegend Hypertoniker ohne die begleitenden Risikofaktoren untersucht wurden. Dies mag auch eine Erklärung dafür sein, daß die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bereits in der Standard-Therapie-Gruppe etwa 50 % niedriger lag als erwartet. Auf der anderen Seite hat die ADVANCE-Studie (7) Hinweise dafür geliefert, daß eine Blutdrucksenkung auf systolisch etwa 134 mm Hg die kardiovaskuläre Prognose verbessert. Auch die verminderte Schlaganfall-Inzidenz in der ACCORD-Studie stellt eine positive Folge der intensiveren Blutdruckeinstellung dar. Insgesamt ist aufgrund der derzeit verfügbaren Daten der Zielblutdruck für hypertensive Diabetiker nicht abschließend zu definieren. Für den diastolischen Zielblutdruck gibt es Hinweise aus einer Subgruppen-Analyse der HOT-Studie: bei Diabetikern mit diastolischem Zielblutdruck  $\leq 80$  bzw.  $\leq 85$  mm Hg war die Inzidenz schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle signifikant vermindert (8). Der Evidenzlage wird Rechnung getragen durch die Empfehlung, den Blutdruck bei hypertensiven Diabetikern deutlich unter 140/90 mm Hg zu senken, ohne für diesen Bereich an der früher formulierten spezifischeren Empfehlung von < 130/80 mm Hg festzuhalten. Weitere Studien sind notwendig, um den Zielblutdruck für hypertensive Diabetiker genauer zu definieren.

Placebo-kontrollierte Studien mit positiven Ergebnissen haben Diuretika (oft kombiniert mit Beta-Blockern), Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren eingesetzt. Das lässt den Rückschluss zu, dass selbst bei Diabetes mellitus der kardiovaskuläre Nutzen überwiegend durch die Blutdrucksenkung per se begründet ist. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse weist darauf hin, dass durch niedrigere Blutdruckziele kardiovaskuläre Komplikationen bei Typ 2 Diabetikern stärker verhindert werden als bei Nicht-Diabetikern (9).

Mehrere kontrollierte, randomisierte Studien sind der Frage nachgegangen, ob bei Typ 2 Diabetes mellitus bestimmte Antihypertensiva spezifische nephroprotektive Eigenschaften aufweisen, die die durch die Blutdrucksenkung per se eintretende Organprotektion weiter steigern. Es gibt eine Fülle von Daten zur Überlegenheit der AT1-Antagonisten und ACE-Inhibitoren, die besonders ausgeprägt ist für die Prävention und Reduktion einer Mikroalbuminurie und Proteinurie (s. u.).

Zusammenfassend ist es empfehlenswert, bei Typ 2 Diabetikern den Blutdruck nach Möglichkeit auf Werte von 130-140/80-85 mm Hg zu senken. Eine genauere Definition des Zielblutdrucks auch im Vergleich zu nicht diabetischen Hypertonikern wird weitere Studien erfordern. Intensive Maßnahmen zur Beeinflussung des Lebensstils sollten eingeleitet werden, mit besonderem Nachdruck auf die Gewichtsreduktion. Übergewicht und Adipositas sind bei Typ 2 Diabetes mellitus häufig, und die Gewichtsreduktion führt zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Verbesserung der Glucosetoleranz (10). Alle Gruppen von Antihypertensiva kommen im Prinzip in Betracht, wobei berücksichtigt werden muss, dass eine effektive Blutdruckkontrolle bei Diabetikern besonders schwierig sein kann und dass Kombinationen von 2 oder mehr Substanzen häufig erforderlich sind. Die antihypertensive Therapie sollte nicht mit Beta-Blockern oder Thiaziddiuretika eingeleitet werden, sofern für diese Substanzgruppen keine besonderen Indikationen vorliegen, wie Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit. Beta-Blocker und Thiaziddiuretika verstärken eine bestehende Insulinresistenz und machen dadurch evtl. höhere Dosen von Antidiabetika

erforderlich (11). Die derzeit vorliegenden Daten zeigen, dass bei Nachweis einer Mikroalbuminurie oder diabetischen Nephropathie die antihypertensive Behandlung mit ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten begonnen werden sollte. Lipidsenkende Substanzen sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden aufgrund der Ergebnisse der CARDS-Studie, die nachgewiesen hat, dass Diabetiker von einer strengen Kontrolle ihrer Lipidwerte profitieren (12).

## **Diabetische Nephropathie**

### **Typ 1 Diabetes mellitus**

Den Befunden der EUCLID-Studie zufolge sank zwar unter Lisinopril bei Typ 2 Diabetikern die Albumin-Ausscheidung, aber die Patienten mit normaler Albumin-Ausscheidung zeigten unter Enalapril keine signifikant unterschiedliche Progression der diabetischen Nephropathie gegenüber der Kontrollgruppe (13). Das Voranschreiten von der Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie wurde allerdings sowohl in der EUCLID-Studie positiv beeinflusst als auch in einer weiteren Studie durch Enalapril (14). Der Verlust an glomerulären Filtrationsrate bei diabetischen Nephropathie und Typ 1 Diabetes wird durch ACE-Hemmer signifikant verlangsamt (15)

### **Typ 2 Diabetes mellitus**

**Entwicklung einer Mikroalbuminurie:** Die BENEDICT-Studie zeigte, daß bei hypertensiven Typ 2 Diabetikern mit normaler Albuminausscheidung der ACE-Hemmer Trandolapril das Auftreten einer Mikroalbuminurie gegenüber dem Calcium-Antagonisten Verapamil signifikant senkt (16). Die MICRO-HOPE-Studie hingegen ergab keine Reduktion der Nephropathie-Entwicklung durch den ACE-Hemmer Ramipril (17). Ähnlich ließ sich auch in der DREAM-Studie an Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder erhöhtem Nüchtern-Blutzucker der kombinierte Endpunkt (Zunahme der Albuminurie oder Abnahme der glomerulären Filtrationsrate um 30 %) durch Ramipril nicht signifikant beeinflussen (18). Während eine deutliche Blutdrucksenkung bei normotensiven Typ 2 Diabetikern die Nephropathie-Entwicklung

signifikant senkte, spielte demgegenüber die verwendete Substanz Enalapril vs. Nisoldipin (19), Captopril vs. Atenolol (20)) keine Rolle. Bei jeweils ähnlicher Blutdrucksenkung verminderte Losartan die Proteinurie bei Typ 2 Diabetikern mit teils Normo-, teils Mikroalbuminurie signifikant gegenüber Atenolol (21). In der ADVANCE Studie an Typ 2 Diabetikern verzögerte die Gabe von Perindopril und Indapamid zusätzlich zur bestehenden antihypertensiven Therapie die Entwicklung einer Mikroalbuminurie signifikant und unabhängig vom Ausgangsblutdruck, so dass auch bei normotonen Diabetikern der antiproteinurische Effekt nachweisbar war (22). Da auch in der Kontrollgruppe ein großer Teil der Patienten ACE-Hemmer eingenommen hat, ist diese Studie weniger als placebo-kontrollierte Studie anzusehen als ein Vergleich einer hohen versus einer niedrigen Dosierung. In der TRANSCEND-Studie (23) wurden sowohl Diabetiker als auch Nichtdiabetiker untersucht, allerdings noch nicht getrennt publiziert. Unter Telmisartan entwickelten weniger Patienten eine Mikro- oder Makroalbuminurie als unter Placebo. Ähnliche Befunde zeigte die ROADMAP-Studie (24) für Typ 2 Diabetiker mit dem AT1-Blocker Olmesartan. In der DIRECT-Studie (25, 26) gab es hingegen keine Senkung der Mikroalbuminurie-Inzidenz durch den AT1-Blocker Candesartan.

**Fortschreiten einer Mikro- zur Makroalbuminurie und Entwicklung zur terminalen Niereninsuffizienz:** Bei Typ 2 Diabetikern mit diabetischer Nephropathie verlangsamten AT1-Blocker den Verlust an glomerulären Filtrationsrate und senkten die Proteinurie (27). Dieser Effekt war nicht nur gegenüber Placebo nachweisbar, sondern auch gegenüber dem Calcium-Antagonisten Amlodipin. Ähnlich war auch bei Typ 2 Diabetikern mit Mikroalbuminurie die Albumin-Ausscheidung unter Valsartan signifikant stärker reduziert als unter Amlodipin bei allerdings nur ½-jähriger Beobachtungsdauer (28), während Ramipril vs. Lercanidipin und Indapamid vs. Enalapril bei hypertensiven Typ 2 Diabetikern die Proteinurie nicht in unterschiedlichem Ausmaß reduzierten (29, 30). Die IRMA2-Studie zeigte bei Typ 2 Diabetikern unter 300 mg Irbesartan ein verlangsamtes Fortschreiten der diabetischen Nephropathie vom Stadium der Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie (31).

Ähnliche Befunde wurden an Typ 2 Diabetikern mit Mikroalbuminurie sowohl für den AT1-Blocker Telmisartan (32) als auch den ACE-Hemmer Enalapril erhoben (33). Auch die MICRO-HOPE-Studie, die überwiegend an Typ 2 Diabetikern durchgeführt wurde, bestätigte diesen Befund, wenngleich Ramipril den Verlust an glomerulärer Filtrationsrate nicht signifikant vermindern konnte (17). In der DIABHYCAR-Studie beeinflusste Ramipril in niedriger Dosierung nicht die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz oder die Häufigkeit einer Kreatinin-Verdopplung über 3 Jahre (34). Auch der AT1-Blocker Telmisartan vermochte in der TRANSCEND-Studie (38 % der Probanden waren Diabetiker) den Verlust an glomerulärer Filtrationsrate nicht positiv zu beeinflussen (23). Es gibt bislang keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirkung von ACE-Hemmern und AT1-Blockern hinsichtlich der Progressionsverlangsamung bei diabetischer Nephropathie und Typ 2 Diabetes (35).

Ein antiproteinurischer Effekt wurde auch für Spironolacton und Eplerenon nachgewiesen (36, 37). Der direkte Renin-Inhibitor Alsikiren senkte, zusätzlich zu einem AT1-Blocker gegeben, die Proteinausscheidung bei bereits manifester diabetischer Nephropathie (38).

Die duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit ACE-Hemmer und AT1-Blocker senkt bei diabetischer Nephropathie die Proteinurie stärker als die jeweilige Monotherapie (39-41). Wenngleich die Proteinurie als Surrogat-Parameter für das Fortschreiten einer Nephropathie angesehen wird, ist ein günstigerer Effekt der dualen RAAS-Hemmung auf die glomeruläre Filtrationsrate bislang nicht überzeugend nachgewiesen. In einigen Studien wurden AT1-Blocker in deutlich höheren Dosen verabreicht als für die maximale Blutdrucksenkung erforderlich war. Es zeigte sich, daß der maximale antiproteinurische Effekt erst durch wesentlich höhere Dosen zu erzielen ist als die maximale Blutdrucksenkung (42, 43). Dies mag unter anderem eine Erklärung dafür sein, daß auch eine Kombination von ACE-Hemmer und AT1-Blocker in der jeweils maximal blutdrucksenkenden Dosis die Proteinurie stärker senkt als die jeweiligen Einzelsubstanzen. In der ONTARGET-Studie ergab die Kombination von Telmisartan und Ramipril bei Patienten mit hohem

kardiovaskulären Risiko einen ungünstigeren Verlauf der Nierenfunktion als die jeweilige Monotherapie (44). In dieser Studie waren allerdings keine Patienten mit hoher Proteinurie eingeschlossen, bei denen eine Kombinationstherapie primär zu erwägen ist.



### **3. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie**

- Eine intensive Behandlung mit Hilfe von Allgemeinmaßnahmen sollte bei allen Diabetikern mit Hypertonie eingeleitet werden. Bei Typ 2 Diabetes mellitus ist besonders auf eine Gewichtsabnahme und eine Reduktion der Kochsalzeinnahme zu achten.
- Der Zielblutdruck sollte 130-140/80-85 mm Hg sein. Eine genauere Definition des Zielblutdrucks, auch im Vergleich zu nicht diabetischen Hypertonikern, wird weitere Studien erfordern.
- Zum Erreichen des Zielblutdrucks ist oft die Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva erforderlich.
- Die Behandlungsstrategien sollten Maßnahmen gegen alle kardiovaskulären Risikofaktoren enthalten.
- Infolge einer autonomen Neuropathie neigen manche Diabetiker zu orthostatischem Blutdruckabfall. Daher sollten die Blutdruckwerte auch im Stehen kontrolliert werden.
- Die Blutdrucksenkung hat einen nephroprotektiven Effekt. Dieser ist besonders ausgeprägt beim Einsatz von ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten. Auch bei hoch normalem Blutdruck und gleichzeitig nachgewiesener Mikroalbuminurie sollten daher bevorzugt ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten eingesetzt werden.
- Um das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie zu verhindern, sind zwei Maßnahmen wesentlich: Blutdruckkontrolle und Reduzierung einer bestehenden Proteinurie möglichst auf Normalwerte.
- Vorteilhaft für die Nephroprotektion erscheint bei Diabetikern mit Niereninsuffizienz ein Zielblutdruck von  $< 130/80$  mm Hg und von  $\leq 125/75$  mm Hg bei einer Proteinurie  $\geq 1$  g/Tag. Meist benötigt man zum Erreichen dieses Ziels die Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva. Bei Überwässerung sind meist Schleifendiuretika erforderlich.
- ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten sind die Mittel der ersten Wahl, um das Fortschreiten der Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie zu verhindern.

## Literatur

- 1 Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17:1247-1251
- 2 Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403-418
- 3 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304-310
- 4 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285:685-688
- 5 Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099-2110
- 6 Accord Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585
- 7 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. 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* 2007; 370:829-840
- 8 Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797-804.
- 9 Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410-1419.
- 10 Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
- 11 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-2816

- 12 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696.
- 13 The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349:1787-1792
- 14 Ahmad J, Shafique S, Abidi SM, Parwez I. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60:131-138
- 15 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
- 16 Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-1951.
- 17 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259.
- 18 Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1007-1014.
- 19 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-1097.
- 20 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-720.
- 21 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29:595-600.

- 22 de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:883-892.
- 23 Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:1-10, W11-12.
- 24 Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-917.
- 25 Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1385-1393.
- 26 Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394-1402
- 27 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
- 28 Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-678.
- 29 Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:259-266.
- 30 Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-1622
- 31 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878
- 32 Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1577-1578

- 33 Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:577-581
- 34 Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328:495
- 35 Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-1961
- 36 Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:2829-2836
- 37 Epstei, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:940-951.
- 38 Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-2446
- 39 Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68:1190-1198
- 40 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321:1440-1444.
- 41 Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007; 24:486-493.
- 42 Palmer BF. Supratherapeutic doses of angiotensin receptor blockers to decrease proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28:381-390.
- 43 Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:893-900.

- 44 Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559

## **Therapieresistente Hypertonie**

Die Hypertonie kann als resistent oder refraktär gegenüber einer Behandlung bezeichnet werden, wenn das angewandte Therapieregime nicht in der Lage ist, den systolischen und diastolischen Blutdruck ausreichend zu senken. Dieses Therapieregime muss aus mindestens drei Antihypertensiva unterschiedlicher Klassen (zwingend einem Diuretikum) und einer Änderung des Lebensstils bestehen. Die Zuweisung zu einem Facharzt mit speziellen Kenntnissen der Hypertonie sollte angestrebt werden, da die resistente Hypertonie häufig mit Zielorganschäden verbunden ist (1). Das Phänomen der therapieresistenten Hypertonie ist nicht selten. Etwa 15-20% der Hypertoniker sind unter einer Kombinationstherapie nicht einstellbar (2).

Es gibt verschiedene Gründe für eine Therapieresistenz (Tab.). In Frage kommen auch Fälle von nur scheinbar resistenter Hypertonie, wie sie bei Weißkittelhypertonie oder der Benutzung zu kleiner Blutdruckmanschetten bei großen Armumfängen beobachtet wird. Eine der wichtigsten Ursachen für eine therapierefraktäre Hypertonie ist geringe Therapietreue. In solchen Fällen kann es nützlich sein, falls andere Maßnahmen versagt haben, jegliche antihypertensive Therapie unter enger medizinischer Betreuung abzusetzen. Der Beginn mit einem neuen und einfachen antihypertensiven Therapieregime kann helfen, den Teufelskreis zu durchbrechen.

Unter den sekundären Hypertonieursachen, die Grund für eine echte Therapieresistenz sind, stehen vor allem Nierenerkrankungen, obstruktive Schlafapnoe und das Conn-Syndrom im Vordergrund (3-10). Neben anderen sollte die diagnostische Abklärung speziell diesen Ursachen Rechnung tragen.

Tab.: Ursachen für eine therapieresistente Hypertonie

- Nicht diagnostizierte sekundäre Hypertonie
- Nicht ausreichende Therapietreue
- Fortgesetzte Einnahme von Medikamenten, die den Blutdruck steigern
- Unfähigkeit der Lebensstiländerung
- Gewichtszunahme
- Schlafapnoe
- Übermäßiger Alkoholkonsum
- Flüssigkeitsüberladung auf Grund von:
  - inadäquater diuretischer Therapie
  - progressiver Niereninsuffizienz
  - hoher Kochsalzzufuhr

Therapeutisch kommen, soweit keine kausalen Therapiemaßnahmen möglich sind, Antihypertensiva der zweiten Wahl in Frage, wie z. B. Doxazosin, Aldosteronrezeptorblocker oder auch Minoxidil (11, 12). Letzteres sollte nur zusammen mit einem Schleifendiuretikum und einem Beta-Blocker gegeben werden, um den Hauptnebenwirkungen der Flüssigkeitsretention und Reflextachykardie entgegenzuwirken (13).

Neben einer erweiterten medikamentösen Therapie kommen auch neuere invasive Verfahren in der Behandlung einer therapieresistenten Hypertonie in Betracht. Derzeit werden die renale Sympathikus-Denervation und die Barorezeptorstimulation intensiv untersucht. Bei ersterem Verfahren werden durch eine Katheterablation die afferenten sympathischen Nervenfasern in den Nierenarterien unterbrochen (14). Die Verminderung der sympathischen Afferenz hat offenbar in einem großen Teil der Fälle eine signifikante Blutdrucksenkung zur Folge. Bei der Barorezeptorstimulation werden Elektroden im Bereich der Carotidgabel implantiert, um über eine chronische Stimulation der dort lokalisierten Barorezeptoren auf reflektorischem Wege eine



Sympathikushemmung und damit eine Blutdrucksenkung zu erzielen (15). Für beide Verfahren sind noch wenig Daten zur langfristigen Sicherheit und Effektivität vorhanden. Ihre Anwendung ist derzeit als mögliche Alternative bei Versagen anderer Therapieformen auf spezielle Zentren mit entsprechender Erfahrung in diesen Techniken beschränkt (16).

## Literatur

1. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063-2070.
2. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1749-1757.
3. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009; 31:1116-1123.
4. Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician* 2009; 79:863-869.
5. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150:776-783.
6. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension: who and how to evaluate. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24:340-344.
7. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoean drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271-2277.
8. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:201-214.
9. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7:435-440.
10. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205-208.
11. Sloand JA, Balakrishnan SL, Fong MW, Bisognano JD. Evaluation and treatment of resistant hypertension. *Cardiol J* 2007; 14:329-330.

12. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46:481-487
13. Silverstein RL, Ram CV. Resistant hypertension. *Prim Care* 2008; 35:501-513.
14. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-1281
15. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 2009; 54:530-536
- 16 Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, et al. Konsensuspapier: Interventionelle renale Sympathikusdenervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie. *Deut. Med. Wschr.* (im Druck).

## **Renovaskuläre Hypertonie**

Die renovaskuläre Hypertonie beruht auf atherosklerotischen Stenosen (häufigste Form mit ca. 95%, meist bei älteren Patienten, Stenosen meist am Abgang der Nierenarterie aus der Aorta), der fibromuskulären Dysplasie (seltener Form, meist bei jungen Frauen, typische perlschnurartige Stenosen) und selten entzündlichen Ursachen (z.B. Vaskulitis). Nur bei einem Teil der Patienten mit arterieller Hypertonie wird die Nierenarterienstenose klinisch diagnostiziert (ca. 1%-3%). Autopsiestudien zeigen eine Nierenarterienstenose bei 5% aller Patienten, bei 8% von Patienten mit arterieller Hypertonie und bei 10% diabetischer Patienten, und selbst bei potentiellen Nierenspendern finden sich Nierenarterienstenosen in 3-6% (1-4). Im Rahmen der Koronarangiographie durchgeführte Renovasographien erbringen in etwa 10% mindestens 50%ige Nierenarterienstenosen und bei gleichzeitig bestehender PAVK sind Häufigkeiten von 10-40% beschrieben worden. Eine Progression von atherosklerotischen Nierenarterienstenosen zur hochgradigen Stenosierung bzw. zum Verschluss wird in 1-11% der Patienten in aktuellen Studien berichtet, wohingegen in früheren Studien Okklusionsraten von bis zu 18% über 5 Jahre berichtet wurden (3). Die Diagnostik sollte auf solche Patienten beschränkt werden, die von einer Revaskularisation profitieren können, im Sinne einer Besserung der arteriellen Hypertonie und/oder einer Verbesserung oder zumindest Stabilisierung der Nierenfunktion. Eine pathophysiologische Bedeutung der Nierenarterienstenose für die Hypertonie kann bei der fibromuskulären Dysplasie angenommen werden. Bei der atherosklerotischen Nierenarterienstenose ist sie aber häufig nicht (alleine) gegeben, da hier meist eine primäre arterielle Hypertonie vorbestehend ist und es durch die sich entwickelnde signifikante Nierenarterienstenose dann zu einer Verschlechterung der Hypertonie kommt. In solchen Fällen ist die Ursache von Hypertonie und Niereninsuffizienz oft eine Kombination von vorbestehender primärer und renovaskulärer Hypertonie sowie diabetischer, hypertensiver oder ischämischer Nephropathie. Die einzelnen Faktoren sind dann schwer zu differenzieren und zu werten. Eine (poststenotische) ischämische Nephropathie ist häufig bei atherosklerotischer Nie-

renarterienstenose, wird aber nicht nur durch diese sondern auch durch atherosklerotische Veränderungen in den kleinen Nierengefäßen und teilweise Mikroembolien hervorgerufen bzw. akzeleriert, wohingegen auf der kontralateralen (nichtstenotischen) Seite häufig eine hypertensive Nephropathie besteht (4). Während bei der fibromuskulären Dysplasie der Stellenwert der interventionellen Therapie (primäre Angioplastie) gesichert ist (5), steht bei der atherosklerotischen Nierenarterienstenose die konservative medikamentöse Therapie eher im Vordergrund. Die folgenden Abschnitte beschäftigen sich ausschließlich mit der Vorgehensweise in der Differentialtherapie der atherosklerotischen Nierenarterienstenose mit renovaskulärer Hypertonie.

### **Randomisierte Studien**

Die DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative)-Studie war die erste größere Vergleichsstudie (n=56 im Interventionsarm, n=50 im medikamentösen Arm) zwischen interventioneller und medikamentöser Therapie (6). Aus heutiger Sicht ist die Aussagekraft dieser Studie als sehr eingeschränkt zu bewerten, da weit überwiegend nur PTAs ohne Stentimplantation durchgeführt wurden, 44% des konservativen Armes innerhalb von 3-6 Monaten doch interventionell behandelt wurden, in 4/56 Patienten die Intervention nicht möglich war und 21 bzw. 30% eine Stenose < 70% hatten. Zudem wurde die DRASTIC Studie an 26 niederländischen Zentren über einen Zeitraum von 6 Jahren durchgeführt, d.h. pro Zentrum erfolgten in 6 Jahren nur etwa 2 Studieninterventionen.

Zwei vergleichsweise große, aktuelle Studien STAR (STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery) und ASTRAL (Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions) konnten allerdings auch keinen signifikanten Vorteil einer interventionellen Therapie für die atherosklerotische Nierenarterienstenose belegen, weder bezüglich der Blutdruckeinstellung noch der Verbesserung bzw. Stabilisierung der Nierenfunktion (7, 8). Beachtenswert ist die kon-

sequente medikamentöse Begleittherapie in den ASTRAL- und STAR-Studien mit Antihypertensiva, Lipidsenkern und Thrombozytenaggregationshemmern. Beide Studien haben jedoch teilweise erhebliche methodische Probleme. In der STAR-Studie war das Patientenkollektiv relativ klein (n=64 im Interventionsarm, n=76 im medikamentösen Arm; unausgewogene Randomisierung), und die Nachbeobachtungszeit zu kurz, um einen Fehler 2. Ordnung auszuschließen. Zudem war die Diagnostik vor Intervention ungenügend mit vielen falsch positiven Befunden in der Interventionsgruppe, nur 73% wurden tatsächlich interventionell behandelt und insbesondere war die Komplikationsrate inadäquat hoch (2 Todesfälle bei interventionsassoziierten Komplikationen und 2 Patienten mit Dialysenotwendigkeit bei nur 46 Interventionen) (Tab. 1) (4). Ebenfalls war in der ASTRAL-Studie die präinterventionelle Diagnostik insuffizient mit 8% falsch positiven Befunden in der Interventionsgruppe, 40% der Stenosen waren funktionell nicht relevant (<70%), nur 83% der Patienten im Interventionsarm wurden auch tatsächlich interventionell behandelt, und die Komplikationsrate war recht hoch (5 Nierenembolien, 4 Nierenarterienverschlüsse, 4 Nierenarterienperforationen, 3 schwere Cholesterinemboliesyndrome) (Tab. 2). Darüber hinaus sind die Ergebnisse angesichts von Defiziten bei der Selektion (randomisiert wurde nur, wenn nach Einschätzung der behandelnden Ärzte Unsicherheit über die beste Therapie bestand) lediglich eingeschränkt verwertbar. Die Expertise der teilnehmenden Zentren muss zudem in Frage gestellt werden bei durchschnittlich 5 Interventionen pro Zentrum in 6 Jahren in der STAR-Studie und 6 Interventionen pro Zentrum in 7 Jahren in der ASTRAL-Studie (4, 9).

Die Ergebnisse der CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions)-Studie, die 1080 Patienten mit atherosklerotischer Nierenarterienstose einschließen wird, werden wohl im Jahr 2012 verfügbar werden und hoffentlich eine bessere Datenbasis für die Therapieempfehlung darstellen. Weiterhin stehen die Ergebnisse der sehr sorgfältig geplanten RADAR-Studie an 300 Patienten aus (10, 11).

**Tabelle 1: Demographie und Therapie in der STAR-Studie**

	Interventionell	Medikamentös
Alter / Patientenzahl	66 +/- 8 / n=64	67 +/- 9 / n=76
Blutdruck Antihypertensiva	160/83 mm Hg 2.8 +/- 1,0	163/82 mm Hg 2.9 +/- 1,0
S-Kreatinin	1.7 +/- 0,7 mg/dl	1.6 +/- 0,6 mg/dl
Diabetes mellitus Serumcholesterin	30 % 189 mg/dl	31 % 197 mg/dl
Stenosegrad [%]	≥70 in 65%; bilateral 50%, 1-Niere 3%	≥70 in 68%; bilateral 46%, 1-Niere 8%
Indikation	ather. NAS > 50% + GFR < 80 ml/min; RR kontrolliert	ather. NAS > 50% + GFR < 80 ml/min; RR kontrolliert
Therapie	PTA+Stent (n=46)(=72%); kein Stent in 18 (12 <50%, 2 keine Zustim., 2 Stent n. platzierbar, 1 nur PTA, 1 Tod). 2 Todesfälle bei Int.-assoz. Komplik., 2 ESRD	Alle medikamentös behandelt

**Tabelle 2: Demographie und Therapie in der ASTRAL-Studie**

	Interventionell	Medikamentös
Alter / Patientenzahl	70 (42-86) / n=403	71 (43-88) / n=403
Blutdruck Antihypertensiva	149/76 mm Hg 2.8 /1-6); 2.8 nach 1 Jahr	152/76 mm Hg 2.8 (1-6); 3.0 nach 1 Jahr
S-Kreatinin	2.0 (0.7-6.2) mg/dl	2.0 (0.7-8.5) mg/dl
Diabetes mellitus Serumcholesterin	31% 182 mg/dl	29% 182 mg/dl
Stenosegrad	76% (40-100); bilateral 13%, <70% in 40%, Einzelniere 7%	75% (20-99); bilateral 13%, <70% in 42%, Einzelniere 7%
Therapie interventionell	PTA (n=335 (=83%); 95% Erfolg + Stent in 95%)	PTA (n=24 (=6%))
Therapie medikamentös	97% Antihypertensiva, 2.8 Klassen, 76% Thrombozytenaggregationshemmer, 80% Cholesterinsenker	99% Antihypertensiva, 2.8 Klassen, 78% Thrombozytenaggregationshemmer, 80% Cholesterinsenker

### Fallserien

215 konsekutive Patienten (Durchschnittsalter 67±9 Jahre, 63% Männer, medianer bzw. mittlerer Serumkreatininwert von 1.21 bzw. 1.51±1.04 mg/dl) mit renovaskulärer Hypertonie bei ≥ 70%iger atherosklerotischer Nierenarterienstenose wurden prospektiv vor und nach PTA mit Stentimplantation erfasst (12). Die Nierenfunktion zeigte

über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten eine moderate Verbesserung (Kreatininclearance vor Intervention 56 ml/min, nach 3 Monaten 60, nach 6 Monaten 63 und nach 12 Monaten 60 ml/min; mediane Serumkreatininabnahme von 1.21 mg/dl auf 1.10 mg/dl. Sieben Patienten konnten die Dialysebehandlung nach Intervention beenden, aber vier mussten sich neu einer Dialysebehandlung unterziehen). Weiterhin nahm der arterielle Mitteldruck von 102 auf 92 mm Hg signifikant ab. Im Gegensatz zu den randomisierten Studien fand sich ein technischer Erfolg der Intervention (< 30% Reststenose) in 100%. Die Zahl der Patienten mit schweren, prozedurbedingten Komplikationen war mit 2.8% vergleichsweise niedrig mit Progression zur terminalen Niereninsuffizienz (n=4), operationspflichtiger Nierenarterienruptur (n=1) und operationspflichtigem Femoralarterienverschluss (n=1). Weiterhin gab es fünf klinisch inapparente Komplikationen: Dissektion der Aorta mit spontaner Thrombose des falschen Lumens (n=1), führungsdrahtinduzierte Dissektion der Nierenarterie mit Verschluss eines Seitenastes (n=1), Stent-Misplacement mit Notwendigkeit eines 2. Stents (n=2) und eine führungsdrahtbedingte Perforation eines Nierenarterienseitenastes mit spontanem Verschluss der Leckage (12). Dieselbe Arbeitsgruppe hat in einem noch größeren, prospektiv untersuchten Patientengut (n=340) diese grundsätzlichen Ergebnisse bestätigt (13). Während einer Nachbeobachtungszeit von  $34 \pm 20$  Monaten nahm der mittlere Serumkreatinwert signifikant von 1,45 auf 1,39 mg/dl ab ( $p < 0,05$ ), und der Blutdruck sank von 144/102 auf 132/93 mm Hg ( $p < 0,0001$ ).

Eine Analyse des Multicenter Palmaz Stent Artery Stenosis Revascularization Registry berichtet von 1058 Patienten (Alter  $69 \pm 10$  Jahre, 49% Männer) nach vierjähriger Nachbeobachtung nach Intervention (technischer Erfolg 100%) bei atherosklerotischer Nierenarterienstenose (14). Nach vier Jahren war der Blutdruck von 168/84 auf 147/78 mm Hg signifikant ( $p < 0,05$ ) gesunken bei gleichzeitig niedrigerer Antihypertensivaeinnahme, und der Serumkreatininwert nahm von 1,7 auf 1,3 mg/dl signifikant ab. Nachteil dieser Analysen ist das Fehlen einer Kontrollgruppe



und der mutmaßlich nicht konsekutive Einschluss aller Patienten im jeweiligen Zentrum.

In einer vergleichenden Analyse eines britischen und deutschen Zentrums wurden 908 Patienten mit atherosklerotischer Nierenarterienstenose untersucht (15). Die Chance einer Verbesserung der Nierenfunktion war nach Intervention signifikant erhöht. Weiterhin reduzierte die Intervention das Mortalitätsrisiko in der multivariaten Analyse um 45% ( $p=0,013$ ).

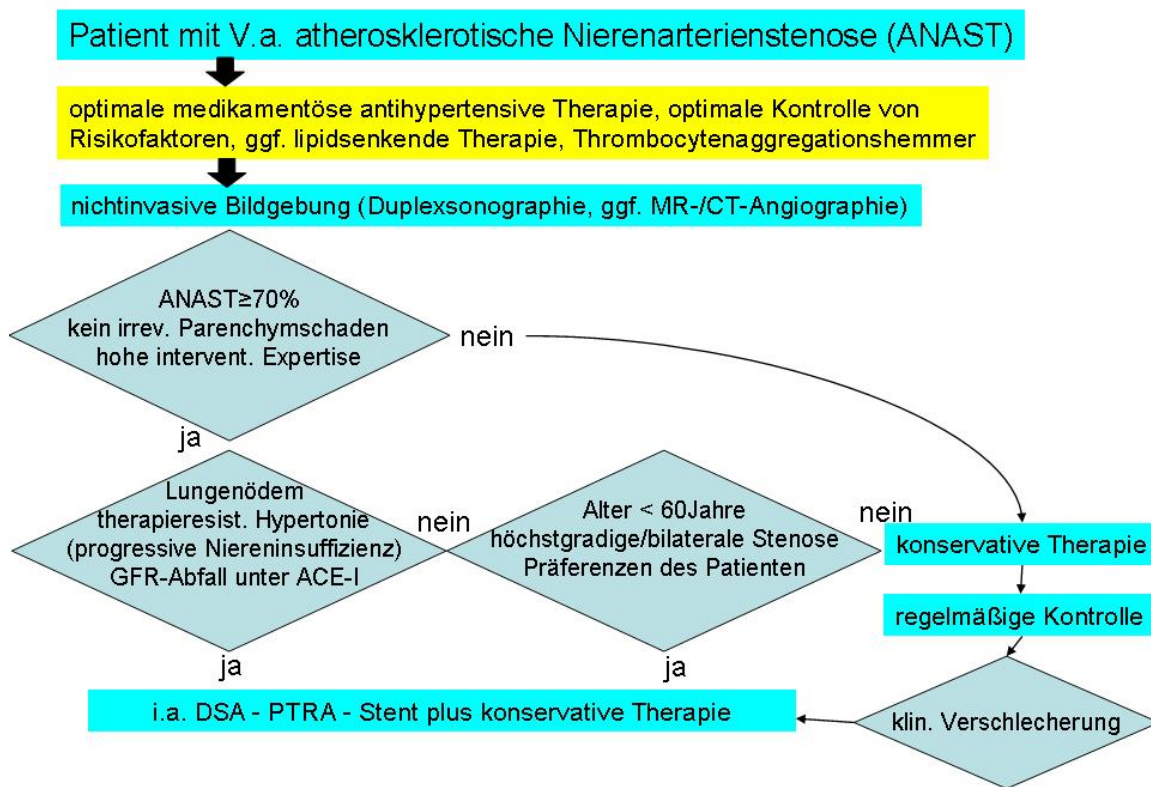
Bei funktionellen Einzelnieren, insbesondere nach Nierentransplantation, gibt es überzeugende Fallserien, die einen Vorteil einer interventionellen Therapie im Vergleich zur konservativen Therapie nahelegen. Dies betrifft insbesondere eine hohe Rate an bereits dialysepflichtigen Patienten, bei denen häufig eine sehr deutliche Besserung gelingt (16-18).

### **Medikamentöse Therapie bei atherosklerotischer Nierenarterienstenose**

Diese umfasst eine konsequente antihypertensive Therapie (Zielblutdruck < 140/90 mm Hg) unter Verwendung von ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptorblockern, Calciumantagonisten, Diuretika und Beta-Blockern. ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker, bei denen in der Vergangenheit große Vorbehalte beim Einsatz bei Patienten mit Nierenarterienstenose bestanden, können auf Grund der Daten der STAR- und ASTRAL-Studien eingesetzt werden. Regelmäßige Serumkreatininkontrollen werden dabei dringend empfohlen; Serumkreatininanstiege bis zu 20-30% können toleriert werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei hochgradigen bilateralen Stenosen oder hochgradigen Stenosen bei Einzelnieren. Weiterhin sollen eine Statintherapie bei Hyperlipidämie (Ziel-LDL < 100 mg/dl) und eine konsequente Behandlung eines Diabetes mellitus erfolgen. Zudem sollten alle Patienten einen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten ebenfalls ausreichend kontrolliert werden, insbesondere ist ein evtl. Nikotinkonsum einzustellen.

## **Empfehlungen**

In Anbetracht der Datenlage muss man konstatieren, dass weiterhin aussagekräftige Studien zur Differentialtherapie der renovaskulären Hypertonie bei relevanter atherosklerotischer Nierenarterienstenose fehlen. Insgesamt erscheint eine interventionelle Therapie in bestimmten Fällen nach individueller Überprüfung der Indikation weiterhin als empfehlenswert. Hierzu gehören die schwere, therapierefraktäre Hypertonie, rekurrende Lungenödemepisoden ohne andere Ursache und die (rasch) progrediente Niereninsuffizienz (auch im Rahmen der medikamentösen Blutdrucksenkung, insbesondere bei funktioneller Einzelniere und bilateralen Nierenarterienstenosen). Ein Vorschlag für einen Algorithmus ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Neben dem Nachweis einer funktionell relevanten Stenose (diese wird häufig bei einem Stenosegrad  $\geq 70\%$  angenommen) sollte ein bedeutsamer irreversibler Parenchymschaden ausgeschlossen sein. Der für den Eingriff verantwortliche Arzt sollte über eine hohe interventionelle Expertise verfügen. Darüber hinaus sollten interventionelle Therapien von Nierenarterienstenosen idealerweise nur im Rahmen von Studien erfolgen bzw. in Registern erfasst werden.



**Abb. 1:** Vorschlag für einen Algorithmus zur Indikationsstellung einer Intervention bei renovaskulärer Hypertonie bei atherosklerotischer Nierenarterienstenose (modifiziert nach 4.) Bei Nachweis einer hochgradigen Nierenarterienstenose durch nichtinvasive Bildgebung, fehlenden Hinweisen auf einen irreversiblen Parenchymschaden und einer hohen interventionellen Expertise am Zentrum ergibt sich die Indikation zur Angioplastie mit Stenteinlage, falls eine therapieresistente Hypertonie vorliegt oder es bereits zur Linksherzdekompensation mit Lungenödem gekommen ist oder unter ACE-Inhibitor-Therapie ein starker GFR-Abfall beobachtet wird oder einer progressive Abnahme der GFR zu verzeichnen ist (wobei die letztere Indikation durch die Ergebnisse ASTRAL-Studie nicht gestützt wird). Eine relative Indikation zur Intervention ergibt sich bei jüngeren Patienten, höchstgradigen oder bilateralen Stenosen oder entsprechender Patientenpräferenz. Ansonsten wird ein konservatives Vorgehen vorgeschlagen.

## Zusammenfassung

Während bei der fibromuskulären Dysplasie eine klare Indikation für die interventionelle Therapie mittels PTA besteht, favorisieren die STAR- und die ASTRAL-Studie eher die konservative medikamentöse Therapie bei atherosklerotischen Nierenarterienstenosen. Bei bestehender Klinik, nachgewiesener funktioneller Relevanz der Stenose, fehlendem schweren irreversiblen Parenchymschaden und hoher interventioneller Expertise ist nach individueller Prüfung eine Indikation für eine interventionelle Therapie mit PTA und Stentimplantation weiterhin gegeben.

## Literatur

- 1 Voiculescu A, Rump LC. Hypertonie bei Patienten mit Nierenarterienstenosen. Internist 2009; 50:42-50.
- 2 Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Am J hypertension 2010; 23:1159-1169.
- 3 Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. Eur Heart J 2011; 32:2851-2906.
- 4 Hausberg M, Krämer BK. Primäre und sekundäre (renovaskuläre) arterielle Hypertonie. Dtsch Med Wsch 2011; 136:1187-1190.
- 5 Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2010; 56:525-532.
- 6 van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2000; 342:1007-1014.
- 7 Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150:840-848.
- 8 The Astral Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2009; 361:1953-1962.
- 9 Rump LC, Nitschmann S. Medikamentöse vs. Interventionelle Therapie der Nierenarterienstenose. ASTRAL-Studie. Internist 2011; 52: 281-220.

- 10 Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006; 152(1):59-66.
- 11 Schwarzwälder U, Hauk M, Zeller T. RADAR – A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009; 10:60.
- 12 Zeller T, Frank U, Müller C, et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation*, 2003; 108:2244-2249.
- 13 Zeller T, Frank U, Müller C, et al. Stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic renal artery stenosis preserves renal function and improves blood pressure control: Long-term results from a prospective cohort of 456 lesions. *J Endovasc Ther* 2004; 11:95-106.
- 14 Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al. Multicenter Palmaz Stent Renal Artery Stenosis Revascularization Registry Report: Four-Year follow-up of 1,058 successful patients. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 55:182-188.
- 15 Kalra PA, Chrysochou C, Green D, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2010; 75:1-10.
- 16 Voiculescu A, Schmitz M, Hollenbeck M, et al. Management of arterial stenosis affecting kidney graft perfusion: a single-centre study in 53 patients. *Am J Transplant* 2005; 4:1731-1738.
- 17 Henning BF, Kuchlbauer S, Böger CA, et al. Percutaneous transluminal angioplasty as first line treatment of renal transplant artery stenosis. *Clin Nephrol* 2009; 71:543-549.
- 18 Abate MT, Kaur J, Suh H, et al. The use of drug-eluting stents in the management of transplant renal artery stenosis. *Am J Transplant* 2011; 10:2235-2241.

## **Antihypertensiva und Krebsrisiko**

Seit über 3 Jahrzehnten gibt es eine Debatte, inwieweit Antihypertensiva zur Krebsentstehung beitragen können. Die Debatte wird immer wieder durch widersprüchliche Daten aus Beobachtungsstudien genährt (1-5). Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage insbesondere zu den Sartanen und den anderen Stoffklassen, die zu den Antihypertensiva der ersten Wahl gehören, auf das Risiko der Krebsentstehung zusammengefasst und bewertet.

Sipahi et al. (6) publizierten kürzlich eine hoch umstrittene Meta-Analyse zur Frage, ob Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind. Die Autoren führten diese Meta-Analyse durch, da im Jahr 2003 erstmalig eine Assoziation zwischen der Therapie mit einem ARB (Candesartan) und einem erhöhten Krebsrisiko in der CHARM-Studie berichtet wurde. Die Autoren analysierten 9 Studien mit insgesamt 93.515 Patienten. Sie fanden bei Patienten, die in kontrollierten Studien mit Sartanen behandelt wurden, im Vergleich zu Kontrollen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Inzidenz von Malginomen (Relatives Risiko 1.08; 95% Konfidenzintervall (KI) 1.01-1.15;  $p=0.016$ ). Eine signifikante Assoziation zwischen Sartanen und krebsbedingtem Tod wurde nicht gefunden ( $p=0.18$ ). Die Autoren folgern, dass eine Sartanbehandlung in randomisierten Studien mit einem gering erhöhten Risiko für die Neumanifestation von Krebserkrankungen assoziiert ist, wobei die Datenlage keine zuverlässige Einschätzung für spezifische Medikamente erlaubte. Die Autoren weisen auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zu dieser Problematik hin. Ein schwerwiegendes Problem dieser Meta-Analyse liegt darin begründet, dass wichtige Studien mit Einsatz von ARB wie RENAAL, IDNT, OPTIMAL und insbesondere die VALUE-Studie, in der allein 15 245 Patienten eingeschlossen wurden, nicht in die Analyse eingegangen sind. Weiterhin wurden lediglich 3 (Telmisartan, Losartan, Candesartan) von insgesamt 7 verfügbaren Sartanen untersucht.

Als Reaktion auf die beschriebene Meta-Analyse führten Bangalore et al. (7) eine umfassendere Untersuchung zum Krebsrisiko unter der antihypertensiven Therapie mit ARB, ACE-Inhibitoren (ACE-I), Beta-Blockern, Calciumantagonisten (CCB) und Diuretika durch. Ihre Analyse umfasste insgesamt 324 168 Patienten aus insgesamt 70 kontrollierten randomisierten Studien. Die Autoren führten eine konventionelle Meta-Analyse durch - mit direkten paarweisen Vergleichen der jeweiligen untersuchten Antihypertensivaklassen vs. Kontrollen - und darüber hinaus multiple Vergleiche im gesamten Datensatz als Netzwerk-Meta-Analyse. Zusätzlich benutzten die Autoren eine neuere statistische Analysemethode, bei der sequentielle Tests im gesamten Datensatz durchgeführt wurden. In der Netzwerk-Meta-Analyse fanden die Autoren im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Krebsrisiko (angegeben als Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervallen) für ARB (1.01; 0.93-1.09), ACE-I (1.00; 0.92-1.09), Beta-Blocker (0.97; 0.88-1.07), CCB (1.05; 0.96-1.13) und Diuretika (1.0; 0.90-1.11). Allerdings fanden die Autoren ein signifikant erhöhtes Krebsrisiko (1.14; 1.02-1.28) für die Kombinationstherapie aus ARB plus ACE-I. In der konventionellen Meta-Analyse mit direkten Gruppenvergleichen wurde für ACE-I, BB und Diuretika ebenfalls kein erhöhtes Risiko berechnet. Auch hier wurde für die Kombination ARB plus ACE-I ein erhöhtes Risiko (1.14; 1.04-1.24;  $p=0,004$ ) gefunden sowie zusätzlich für CCB (1.06; 1.01-1.12;  $p=0.02$ ). In allen Analysen wurde kein erhöhtes Risiko für die krebsbedingte Sterblichkeit berechnet. Mit der sequentiellen statistischen Analyse konnten die Autoren eine relative Risikoerhöhung von 5-10% für neu diagnostizierte Krebsfälle und Krebs als Todesursache für alle untersuchten individuellen Antihypertensivaklassen ausschließen. Dies traf wiederum für die Kombinationstherapie mit ARB und ACE-I nicht zu. Für diese ergab die statistische Auswertung einen starken Hinweis auf eine Erhöhung des Krebsrisikos um mindestens 10%. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine 5-10%ige Erhöhung des Krebsrisikos oder für krebsbedingten Tod für ARB, ACE-I, Betablocker, CCB und Diuretika ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz dazu konnten sie ein erhöhtes Malignomrisiko für die Kombinationstherapie mit ARB und ACE-I nicht ausschließen.

In der Zwischenzeit wurden weitere Studien zum Krebsrisiko, die sich auf den Einsatz von ARB als Antihypertensiva fokussierten, publiziert. So analysierte die ARB Trialists Collaboration 15 Studien mit insgesamt 138.769 Patienten, wobei 51.878 Patienten mit Telmisartan, 14.859 mit Irbesartan, 44.264 mit Valsartan, 18.566 mit Candesartan und 9.193 mit Losartan behandelt waren (8). Das Auftreten von Tumoren konnte bei 97,2 % der Patienten beurteilt werden. Die Autoren fanden in der Gesamtauswertung keine Evidenz für ein erhöhtes Krebsentstehungsrisiko. Bei einer Krebsentstehungsrate von 6.16 % (4.549 von 73.808 Fällen) in der ARB-Gruppe verglichen mit 6.31% (3.856 von 61.106 Fällen) in der Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Odds Ratio 1.00; 0.95-1.04; p=0.886). Auch bei Subgruppenanalysen für einzelne Wirkstoffe fanden sich für Telmisartan, Irbesartan, Valsartan, Candesartan oder Losartan keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollen. Es wurde weder ein Unterschied bei der Kombination von ARB plus ACE-Hemmer (5.33 %) vs. ACE-Hemmer alleine (5.26 %) noch bei der Kombination (5.64%) vs. ARB alleine (5.56 %) festgestellt.

Eine weitere von Huang et al. (9) veröffentlichte Studie zum Einfluss von ARB auf die Krebsentstehung konnte die Daten der ARB Trialists Collaboration bestätigen. Die Autoren identifizierten 109.002 Patienten mit neu diagnostiziertem Bluthochdruck aus der Datenbank der nationalen taiwanesischen Krankenkasse. Von diesen Patienten wurden 40.124 (36.8%) mit einem ARB behandelt und mit 68.878 Hypertonikern, die keine ARB-Behandlung erhielten, verglichen. Die Beobachtungsdauer lag bei 5.7 Jahren. In dieser Studie traten sogar signifikant weniger neu diagnostizierte Krebsfälle unter ARB-Therapie gegenüber einer Kontrollgruppe auf (3.082 = 7.7% für ARB vs. 5.985 = 8.7% für Kontrollen, p<0,001). Der Unterschied blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und weitere antihypertensive Medikationen erhalten (Hazard Ratio 0.66; KI 0.63-0.68). Allerdings ist die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf die Gesamtheit der Hypertoniker eingeschränkt, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten hauptsächlich um Menschen chinesischer



Abstammung handelt, so dass ein spezifischer Effekt in dieser ethnischen Gruppe der Hypertoniker nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine weitere Arbeit von Pasternak et al. (10) untersuchte ein dänisches Register mit 107.466 ARB-Behandelten und fand ebenfalls keinen Zusammenhang zur Gesamtkrebsentstehung (Hazard Ratio 0.99; 0.9-1.03) bzw. zu Lungenkrebs (Hazard Ratio 0.92; 0.82-1.02). Bei einer Subgruppenanalyse fanden die Autoren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Krebsarten der männlichen Geschlechtsorgane, wiesen aber darauf hin, dass diese Daten mit Vorsicht zu interpretieren sind.

### **Zusammenfassung**

Die Meta-Analyse von Sipahi et al. (6), bei der ein erhöhtes Krebsrisiko während Therapie mit Sartanen berechnet wurde, ist inkomplett, und ihre Aussagekraft ist zweifelhaft. In der Zwischenzeit wurden mehrere weitere Studien zu der Fragestellung, ob ARB oder andere Antihypertensiva mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind, veröffentlicht. In der Gesamtschau dieser Berichte und Analysen konnte bislang kein erhöhtes allgemeines Krebsrisiko für ARB nachgewiesen werden. Ebenso besteht kein erhöhtes Krebsrisiko bei der Therapie mit ACE-I, Beta-Blockern, CCB und Diuretika. Für die Kombinationstherapie von ARB und ACE-I, die ohnehin nur in Ausnahmefällen indiziert ist, konnte ebenfalls kein konsistenter Nachweis eines erhöhten Krebsrisikos erbracht werden. Es ergibt sich somit keine Veranlassung, den Einsatz der von der Deutschen Hochdruckliga empfohlenen Antihypertensiva der ersten Wahl in der klinischen Praxis zu ändern. Diese Bewertung befindet sich im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Stellungnahme der Food And Drug Administration (FDA; 11).

## Literatur

- 1 Finkle WD, McLaughlin JK, Rasgon SA, Yeoh HH, Low JE. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States. *Cancer Causes Control* 1993; 4:555-558.
- 2 Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001; 22:1343-1352.
- 3 Heinonen OP, Shapiro S, Tuominen L, Turunen MI. Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet* 1974; 2:675-677.
- 4 Kaplan NM. Do calcium antagonists cause death, gastrointestinal bleeding, and cancer? *Am J Cardiol* 1996; 78:932-933.
- 5 Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010; 11:627-636.
- 6 The Boston Collaboration Surveillance Program. Reserpine and breast cancer. *Lancet* 1974; 2:669-671
- 7 Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010; 11:627-636.
- 8 Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomized trials. *Lancet Oncol.* 2010; 12:65-82.
- 9 The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. *J Hypertens* 2011; 29:623-635.
- 10 Huang CC, Chan WL, Chen YC, Chen TJ, Lin SJ, Chen JW, Leu HB. Angiotensin II Receptor Blockers and Risk of Cancer in Patients With Systemic Hypertension. *The Am J Cardiol* 2011; 107:1028-1033.
- 11 Pasternak B, Svanstrom H, Callreus T, Melbye M, Hviid A. Use of Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Cancer. *Circulation* 2011; 123(16):1729-36
- 12 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm>