

Keine generelle abendliche Einnahme von Antihypertensiva!

Ein Kommentar zum Beitrag „Sollen alle Blutdrucktabletten vor dem Schlafengehen eingenommen werden?“ von M. Zieschang, AVP 2020; 47: 6-8

Wie in der aktuellen Ausgabe von Arzneiverordnung in der Praxis wird seit einiger Zeit über sogenannte chronotherapeutische Studien aus Spanien (MAPEC 2010, HYGIA 2019) zur Behandlung der Hypertonie (1-3) in medizinischen Journalen berichtet. Die Publikationen werden in Laien- und Fachkreisen diskutiert und haben teilweise zur Verwirrung geführt.

Die Behandlungsempfehlung aus diesen Studien, dass alle Antihypertensiva einschließlich einer Kombinationstherapie verschiedener Substanzen generell abends eingenommen werden sollten, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit und ohne Berücksichtigung des nächtlichen Blutdruckes, kann nicht unkommentiert bleiben. Im Folgenden soll zu diesen Publikationen Stellung genommen werden.

Die Studiendesigns sind in mehrfacher Hinsicht fragwürdig. In HYGIA (2019) werden unbehandelte (43 %) und behandelte Hypertoniker (insgesamt N = 19.084) mit einem initialen Tagesmittelwert von 136/81 mmHg und einem Nachtmittelwert von 123/70 mmHg in der Langzeitmessung über 48 Stunden (!) beschrieben. Im Studienverlauf sollte die Hälfte der Patienten mit diesen Ausgangswerten anschließend alle Antihypertensiva entweder nur abends oder nur morgens einnehmen. Wenn man berücksichtigt, dass die Normgrenze für den Tagesmittelwert und das Einschlusskriterium für die Teilnahme an HYGIA bei 135/85 mmHg liegt, kann es sich bei den unbehandelten Patienten nur um Menschen mit einem hochnormalen Blutdruck oder einer nur milden Hypertonie (Grad 1) handeln. Bei den behandelten Hypertonikern muss der Blutdruck wiederum sehr scharf eingestellt sein. Eine Differenzierung der beiden Kollektive wird nicht präsentiert. Bei diesen (niedrigen) Tagesmittelwerten zu Beginn der Studie verwundert der berichtete hohe Anteil (49 %) von Patienten mit unzureichender Nachtabenkung (Non-Dipping) nicht, wenn das übliche Kriterium einer Nachtabenkung von > 10 % zugrunde gelegt wird. Je niedriger der Tagesblutdruck, umso geringer auch die Nachtabenkung. Streng genommen gilt diese Kalkulation des Dipping-Status zur Charakterisierung der Hypertonieform und des Risikos nur für nicht behandelte Hypertoniker, denn eine deutliche Senkung bzw. Normalisierung eines erhöhten Blutdruckes am Tage mit einer üblicherweise morgendlichen Dosierung wird automatisch die Tag-Nacht-Differenz vermindern.

Auf der anderen Seite ist eine überschießende Nachtabenkung des Blutdruckes (Over-Dipping oder Extreme-Dipping) in epidemiologischen Untersuchungen gut beschrieben und ist mit einem erhöhten Ischämierisiko bei Patienten mit KHK (4) und insbesondere im höheren Alter (5;6) verbunden. Stumme zerebrale Ischämien und retinale Perfusionsstörungen können als Folge eines Extreme-Dippings (> 20 %) bzw. einer zu starken Blutdrucksenkung in der Nacht auftreten (7;8). In HYGIA wird diese Dipping-Form gar nicht beschrieben.

Middeke, M.

Lemmer, B.

Kreutz, R.

Schrader, J.

Literatur

- 1 Hermida R, Ayala D, Mojon A, Fernandez J: Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629-1651.
- 2 Hermida RC: Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019; ehz754.
- 3 Hermida RC, Crespo J, Dominguez-Sardina M et al.: Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019; ehz754.
- 4 Pierdomenico D, Bucci A, Costantini F et al.: Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1627-1634.
- 5 Suzuki Y, Kuwajima I, Aono T et al.: Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-hour blood pressure. *Hypertens Res* 2000; 23: 323-330.
- 6 Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F et al.: Circadian blood pressure changes and cardiovascular risk in elderly-treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2016; 39: 805-811.
- 7 Kario K, Matsuo T et al.: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.
- 8 Pillunat KR, Spoerl E, Jasper C et al.: Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: e621-626.

Unter morgendlicher oder abendlicher Therapie im Parallelgruppenvergleich lag in HYGIA der Anteil der Non-Dipper bei morgendlicher Gabe bei 50 % und bei abendlicher Gabe bei 37 %. Somit stellt sich die Frage, inwieweit bei diesen Kollektiven überhaupt eine Aussage über ein Non-Dipping-Verhalten für die Prognose von Bedeutung ist.

Zahlreiche chronopharmakologische Studien mit verschiedenen Antihypertensiva sind bereits in den 1990er Jahren im Cross-over-Vergleich morgens vs. abends durchgeführt worden und dies sowohl bei Dippern als auch bei Non-Dippern (9). Hieraus konnten wichtige Erkenntnisse zur unterschiedlichen Wirkung verschiedener Substanzgruppen in Abhängigkeit der tageszeitlichen Dosierung gewonnen werden. So führte insbesondere die abendliche Gabe von Kalziumantagonisten bei Non-Dippern zu einer Normalisierung der Nachtabenkung, und sie waren in dieser Hinsicht anderen Substanzen überlegen. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Gruppen von Antihypertensiva, wenn sie separat (als Monotherapie) untersucht wurden, unterschiedlich bei Dippern bzw. Non-Dippern am Tag oder in der Nacht wirken können. Leider liegen solche vergleichenden Cross-over-Studien zu Kombinationstherapien mit verschiedenen Antihypertensiva nicht vor. Nichtsdestotrotz empfehlen die spanischen Autoren aufgrund ihrer Studienergebnisse, dass alle Antihypertensiva auch in Kombination nur abends verordnet werden sollten. Sie begründen dies mit den HYGIA-Ergebnissen, die im Mittel weniger Nebenwirkungen bei abendlicher Gabe gegenüber der morgendlichen Einnahme und ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko zeigten.

Diese Empfehlung negiert völlig die eindeutigen Risiken einer verstärkten nächtlichen Druckabsenkung, die bei einzelnen Hochdruckpatienten insbesondere unter Kombinationstherapien auftreten können. Dies gilt insbesondere für Hypertoniker mit einer überschießenden Nachtabenkung (Over-Dipper).

Die Ergebnisse von HYGIA und deren potenzielle Relevanz für die klinische Praxis müssen vor dem Hintergrund folgender schwerwiegender Defizite der Studie sehr kritisch betrachtet werden:

- Es erfolgte keine Differenzierung zwischen unbehandelten und behandelten Patienten.
- Der Schweregrad der Hypertonie ist nicht bekannt.
- Der ungewöhnlich hohe Anteil von Non-Dippern erklärt sich zum Teil aus der fragwürdigen Kalkulation anhand einer 48-Stunden-Messung.
- Die Anwendbarkeit und Umsetzung einer 48-Stunden-Messung im allgemeinärztlichen Kontext der Primärversorgung in der HYGIA-Studie ist sehr fragwürdig.
- Es erfolgte keine differenzierte Behandlung nach Dipping-Status.
- Es erfolgte keine getrennte Auswertung der unbehandelten und behandelten Patienten.
- Die 1:1-Randomisierung ohne entsprechende Angabe stringenter Kriterien im Studienprotokoll ist fragwürdig (2).
- Es fehlt die Beschreibung der Endpunktevaluation im offenen Studiendesign.

Die HYGIA-Studie und die zuvor publizierte MAPEC-Studie werden inzwischen von internationalen Experten sehr kritisch bewertet. Fragwürdig ist auch das Publikationsverhalten der spanischen Autoren und der entsprechenden Zeitschriften. Die Studien wurden in verschiedenen Variationen nach ähnlichem Muster publiziert. Während in MAPEC (2010)

9 Lemmer B: Chronobiology and chronopharmacology of hypertension: importance of timing of dosing. In: White WB (Hrsg.): Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. 2. Aufl. Totowa, NJ: Humana Press; 2007: 410-435.

empfohlen wurde, bei antihypertensiver Kombinationstherapie mindestens eine Substanz abends zu dosieren, wird in HYGIA (2019) nun empfohlen, alle Antihypertensiva einschließlich der Kombinationstherapie abends zu dosieren. Die Studien entbehren der wissenschaftlichen Begründung dieses Vorgehens und können nicht als Empfehlung für eine generelle abendliche Einnahme aller Antihypertensiva für alle Patienten akzeptiert werden. Dieses Vorgehen ist offensichtlich unsinnig und gefährdet viele Patienten u. a. durch (stumme) nächtliche Ischämien. Wenn man die Studien tatsächlich ernst nehmen würde, brauchen wir auch keine ambulante Langzeitmessung mehr über 24 Stunden (bzw. 48 Stunden!) zur individuellen Beurteilung der circadianen Rhythmik und der individuellen Nachtabsenkung. Die Absurdität ist offensichtlich. Die unkritische Propagierung dieses Vorgehens in den Laienmedien und sogar in einigen medizinischen Zeitschriften hat viele Patienten und Ärzte verunsichert und führt in der Praxis zu erheblichen Problemen.

Ein entscheidender Vorteil der Langzeitblutdruckmessung ist die Möglichkeit einer Anpassung an das individuelle Blutdruckprofil des jeweiligen Patienten. Eine generelle Empfehlung einer Gabe der Antihypertensiva zu einer vorbestimmten Uhrzeit beraubt die Langzeitmessung einer ihrer größten Stärken, nämlich der personalisierten Dosierung. Einer abendlichen Gabe von Antihypertensiva muss immer eine Langzeitmessung vorausgehen, um eine zu starke nächtliche Blutdrucksenkung und therapiebedingte nächtliche Ischämien zu verhindern. Auf der anderen Seite kann der Nachweis einer prognostisch ungünstigen nächtlichen Hypertonie eine zusätzliche abendliche Einnahme von Antihypertensiva indizieren (10).

10 Middeke M: Antihypertensive Chronotherapie: Beachtung der „inneren Uhr“. Dtsch Arztebl 2017; 114(45): Perspektiven der Kardiologie 2/2017: 26-28.

Prof. Dr. med. Martin Middeke, München
Martin.Middeke@gmx.de

Prof. em. Dr. med. Dr. h. c. Björn Lemmer, Frankfurt

Prof. Dr. med. Reinhold Kreutz, Berlin

Prof. Dr. med. Joachim Schrader, Cloppenburg