

Internist 2020 · 61:980–988

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00806-z>

Online publiziert: 22. Juni 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

M. Wehling, Mannheim



Die Diskussion über die optimale Einnahmezeit für Antihypertensiva zeigt wieder einmal, wie gefährlich der unkritische Umgang mit Studiendaten sein kann. Daten einer wissenschaftlichen Studie im *European Heart Journal* [8] wurden geradezu begeistert von der Laienpresse in Print- und Onlinebeiträgen aufgenommen und mit reißerischen Überschriften kommentiert, so etwa mit „Blutdrucksenker am Abend halbieren Herzinfarkt- und Schlaganfall-Risiko“, „Millionen Deutsche schlucken Blutdrucksenker zur falschen Zeit“, *Focus* 26.01.2020, „dass Blutdruckpillen besser wirken, wenn sie abends, am besten vor dem Schlafengehen, eingenommen werden“, „Studie verrät besten Zeitpunkt, um Blutdrucksenker zu nehmen“ (*Focus*, *t-online*, *Stern*, *Neue Zürcher Zeitung*, *ZDF*). Offensichtlich angesteckt davon wurde dies leider auch in ärztlich geführten Veröffentlichungen übernommen (z. B. *Ärztezeitung*, *Herzstiftung*, *MMW*, *apotheken.de*), ohne auf mögliche Risiken hinzuweisen, obwohl die zugrunde liegende Studie zu diesem Zeitpunkt in Fachkreisen schon sehr kritisch diskutiert wurde. Dies hat zu teilweise erheblichen Verwirrungen bei Ärzten und Patienten geführt.

In diesem Beitrag sollen die Probleme und Gefahren einer generellen abendlichen Einnahme von Antihypertensiva aufgezeigt und die oben genannte Studie kritisch diskutiert werden. Grundlage der Diskussionen über den optimalen Zeitpunkt der Einnahme von Antihyper-

J. Schrader¹ · S. Lüders^{1,2} · M. Middeke³¹ Institut für Hypertonie- und Herz-Kreislauf-Forschung (INFO), Cloppenburg, Deutschland² St. Josefs-Hospital Cloppenburg, Cloppenburg, Deutschland³ Hypertoniezentrum München (HZM), München, Deutschland

Antihypertensiva immer abends – bloß nicht oder sinnvoll?

tensiva sind klinische Studien mit ambulanter 24 h-Blutdruckmessung (ABDM). Deshalb werden die wichtigsten Daten der ABDM, die pathophysiologischen Hintergründe, die klinischen Befunde und die daraus resultierenden Empfehlungen für den klinischen Alltag dargestellt.

Ambulante 24 h-Blutdruckmessung

Die Einführung der ABDM war ein wichtiger Meilenstein in der Verbesserung der Diagnostik und individuellen Charakterisierung des Blutdruckverhaltens. Die Tag-Nacht-Rhythmik ( **Abb. 1**) hat in Deutschland große Beachtung erfahren und die Deutsche Hochdruckliga hat als weltweit erste Fachgesellschaft Empfehlungen zu methodischen Aspekten, zu diagnostischen und therapeutischen Indikationen und zur prognostischen Bedeutung der ABDM veröffentlicht [1]. Die von uns empfohlenen Normwerte für die Tag- und Nachtmittelwerte und die Nachtabsenkung wurden international übernommen und gelten heute noch [1].

» Die ABDM erlaubt eine bessere Abschätzung des kardio- und zerebrovaskulären Risikos

Mit der regelmäßigen Anwendung der ABDM wird die Diagnostik entscheidend verbessert, da eine Praxishypertonie, maskierte Hypertonie oder Störung des nächtlichen Blutdrucks erfasst werden kann. Entscheidend war, dass die ABDM zu einer besseren Abschätzung des kar-

dio- und zerebrovaskulären Risikos als die Praxisblutdruckmessung führt. Dies zeigten erstmals Perloff et al. [22] in einer schon 1983 veröffentlichten Studie mit 1076 Patienten, in der die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses besser mit dem ambulanten Tagesmittelblutdruck korrelierte als mit dem Gelegenheitsblutdruck in der Praxis. Eine Vielzahl weiterer Studien hat mittlerweile die bessere prognostische Aussagekraft der ABDM belegt.

Ein weiterer großer Vorteil der ABDM bei der antihypertensiven Therapie ist die Möglichkeit, den einzelnen Patienten individuell auf sein Blutdruckprofil hin zu beraten und zu behandeln ( **Infobox 1**). Dabei kann der Arzt die Medikation auch an persönliche Besonderheiten anpassen und überflüssige oder nicht ausreichende Therapien erfassen. Zu Recht wurde die ABDM deshalb in den neuesten europäischen und amerikanischen Leitlinien ausdrücklich empfohlen.

Praxishypertonie und maskierte Hypertonie

Praxishypertonie und maskierte Hypertonie sind die beiden häufigsten Gründe einer Fehleinschätzung des wahren Blutdrucks im Alltag und führen zusammen bei 35–40 % zu einer unnötigen bzw. ungenügenden Therapie.

Eine Praxishypertonie ist definiert als erhöhte Blutdruckwerte in der Praxis bei normalen Blutdruckwerten im Alltag außerhalb medizinischer Einrichtungen. Sie kann mithilfe der Blutdruckselbstmessung oder der ABDM erkannt werden. Die Prävalenz schwankt zwischen 12 und 53 %, was durch unterschiedliche

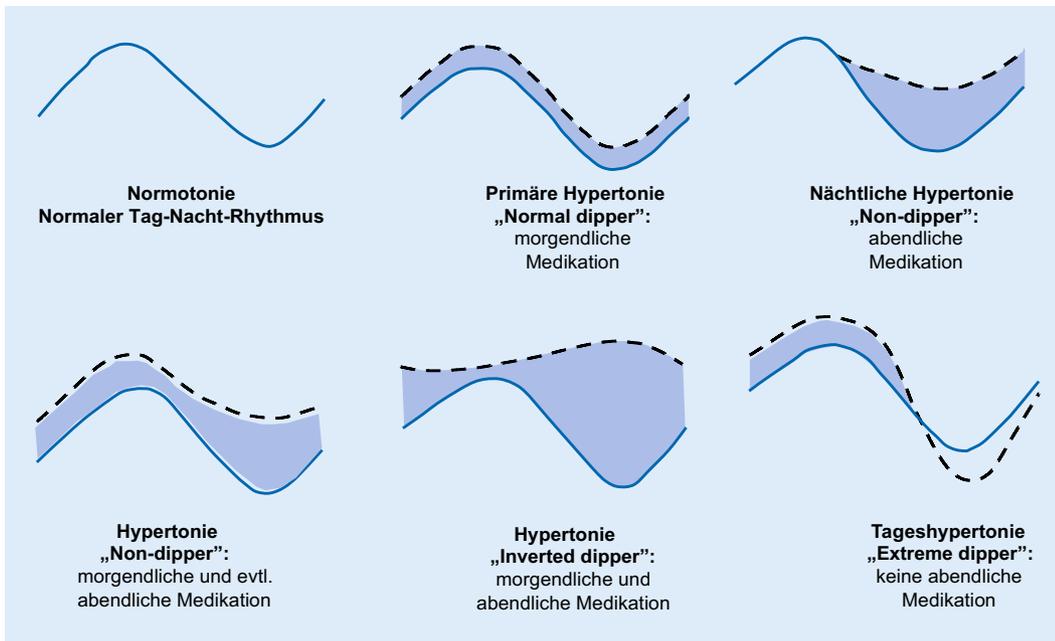


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der Tag-Nacht-Rhythmik und der nächtlichen Blutdrucklast (blau) bei verschiedenen Hochdruckformen mit Empfehlungen zu den Dosierungsintervallen der antihypertensiven Medikation [19]

Definitionen bedingt ist. Für Deutschland und Europa wird die Häufigkeit in Studien zumeist mit 20–25 % angegeben.

Das Risiko der Praxishypertonie liegt vor allem in der häufigen Entwicklung einer manifesten Hypertonie. Deshalb sind regelmäßige Kontrollen mit Selbstmessungen oder ABDM sinnvoll, um den Zeitpunkt einer notwendigen Therapie zu erkennen.

» Bei Praxishypertonie sind nichtmedikamentöse Maßnahmen bzw. Lebensstilverbesserungen anzuraten

Nach den derzeitigen Leitlinienempfehlungen aus den USA 2017 bzw. aus Europa 2018 sollte die Praxishypertonie nicht medikamentös behandelt werden – ausgenommen es liegen bereits Endorganschäden vor. Allerdings sind nichtmedikamentöse Maßnahmen bzw. Lebensstilverbesserungen anzuraten. Dies ist sinnvoll, da die Praxishypertonie langfristig häufiger zu Endorganschäden führt als es bei Patienten mit „echter“ Normotonie der Fall ist, wobei das kardiovaskuläre Risiko besonders von zusätzlichen Risikofaktoren bestimmt wird (Übersichten zur Praxishypertonie in [6, 11, 15, 16, 29]).

Eine maskierte Hypertonie ist definiert als normaler Blutdruck beim Arzt oder in medizinischen Einrichtungen bei erhöhten mit der ABDM gemessenen Blutdruckwerten im Alltag. Ursache ist oftmals vermehrter psychosozialer Stress im Beruf oder im Privatleben. Die Prävalenz der maskierten Hypertonie liegt zwischen 15 und 30 % [1] und wird am besten mit der ABDM in einem repräsentativen Alltag diagnostiziert. In der PHARAO-Studie zeigte sich bei 35,5 % der Patienten mit hochnormalen Praxisblutdruckwerten in der ABDM eine maskierte Hypertonie, eine Praxishypertonie bei 19,9 % [13]. Eine maskierte Hypertonie ist keineswegs harmlos. Hochdruckfolgeschäden sowie kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse treten deutlich häufiger auf [2, 13, 15].

» Die maskierte Hypertonie geht mit einer schlechteren kardio- und zerebrovaskulären Prognose einher

Es ist zu empfehlen, bei Personen mit erhöhter psychosozialer Belastung eine ABDM durchzuführen – besonders wenn eine Prädisposition für eine Hypertonie vorliegt oder hochnormale Blutdruckwerte bestehen. Unter Einsatz der ABDM

während der normalen beruflichen Tätigkeit wurde in der STARLET-Studie eine hohe Zahl von Personen mit nicht ausreichend behandelter Hypertonie erkannt. Dies betraf besonders Personen, die als psychomental belastet eingestuft waren. Der Einsatz der ABDM und die dann folgende Therapie führten zu einer signifikanten Zunahme einer verbesserten Blutdruckeinstellung und zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [14]. Stergiou et al. [28] konnten zeigen, dass eine maskierte Hypertonie bei behandelten wie auch bei unbehandelten Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Dagegen hatten antihypertensiv behandelte Patienten mit Praxishypertonie kein erhöhtes Risiko. Auch ältere behandelte Patienten mit maskierter Hypertonie wiesen ein signifikant höheres Risiko auf als ältere Patienten mit Praxishypertonie [24]. Bei chronischen Nierenerkrankungen fand sich gehäuft eine maskierte Hypertonie, was zu einer schnelleren Progression der Niereninsuffizienz führen könnte [3].

Das Erkennen einer maskierten Hypertonie ist somit wegen der signifikant schlechteren kardio- und zerebrovaskulären Prognose bedeutsam. Sie sollte deshalb antihypertensiv behandelt werden. Die Therapie sollte konsequenterweise auch mit der ABDM unter Alltagsbedin-

gungen überprüft werden [2, 11, 14, 15, 24, 28].

Nächtlicher Blutdruck

Die große klinische Bedeutung des nächtlichen Blutdrucks wurde durch die ABDM schnell erkennbar. Normalerweise fällt der Blutdruck nachts im Schlaf deutlich ab (um 10–20%), wobei das Ausmaß mit den Blutdruckwerten am Tag korreliert [27]. Dieser nächtliche Abfall findet sich bei Personen mit Normotonie und bei den meisten Patienten mit unkomplizierter Hypertonie. Verschiedene Störungen des nächtlichen Blutdrucks wurden definiert (■ Tab. 1). Je nach Zusammensetzung des Studienkollektivs fehlt bei etwa 30% der Patienten mit Hypertonie der normale nächtliche Blutdruckabfall, wobei sich neben einem fehlenden Blutdruckabfall („non-dipping“) auch Patienten mit Blutdruckanstieg in der Nacht finden („inverted dippers“ oder „risers“; [19, 29]). Diese beiden Phänomene treten gehäuft bei Patienten mit sekundärer Hypertonie, Diabetes mellitus, obstruktiver Schlafapnoe, nach Schlaganfällen und bei hypertensiven Endorganschäden auf, finden sich aber auch ohne erkennbare Ursache [4, 13, 25].

Auf der anderen Seite wurden Patienten mit einem besonders starken nächtlichen Blutdruckabfall von mehr als 20% („extreme dippers“) beschrieben. Nach dem normalen und auch dem extremen nächtlichen Blutdruckabfall kommt es in den frühen Morgenstunden zu einem Wiederanstieg. Ein überschießender morgendlicher Blutdruckanstieg war ein weiteres Phänomen, das die ABDM-Forschung als mögliches zusätzliches Risiko identifizierte [15, 23, 30].

» Die Ursache einer nächtlichen Hypertonie sollte abgeklärt werden

Die größte klinische Bedeutung erlangte der fehlende bzw. der ansteigende nächtliche Blutdruck, der diagnostische, prognostische und therapeutische Konsequenzen haben sollte. Eine Abklärung der Ursache der nächtlichen Hypertonie

Internist 2020 · 61:980–988 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00806-z>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J. Schrader · S. Lüders · M. Middeke

Antihypertensiva immer abends – bloß nicht oder sinnvoll?

Zusammenfassung

Die spanische Hygia-Studie hat aufgrund der generellen Empfehlung, Antihypertensiva bevorzugt abends zu verordnen, zu erheblichen Irritationen geführt – insbesondere da die Laienpresse, aber auch medizinische Medien dies geradezu begeistert kommentiert haben. Die Diskussion über die optimale Einnahmezeit für Antihypertensiva zeigt wieder einmal, wie gefährlich der unkritische Umgang mit Studiendaten sein kann. Auf mögliche Risiken wurde dabei nicht hingewiesen. Die Hygia-Studie verglich bei 19.084 Patienten eine morgendliche mit einer abendlichen Einnahme der Antihypertensiva unter Kontrolle einer 48-h-Blutdruckmessung (!). Es zeigte sich eine signifikant bessere Senkung des Blutdrucks und der Rate kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse unter abendlicher Einnahme. Die Daten sind wissenschaftlich wertvoll. Allerdings sind die Schlussfolgerungen aufgrund der Daten nicht nachvollziehbar, widersprechen vielen anderen Studien und sind für bestimmte Patientengruppen gefährlich. Zusätzlich finden sich methodische Mängel. Deshalb

ist eine generelle abendliche Einnahme nicht gerechtfertigt und aufgrund der vielfältigen, individuell sehr unterschiedlichen pathophysiologischen Befunde des nächtlichen Blutdruckverhaltens unsinnig. Grundsätzlich ermöglicht die ambulante 24-h-Blutdruckmessung (ABDM) eine bessere Einschätzung des individuellen kardio- und zerebrovaskulären Risikos und verhindert eine Fehleinschätzung des Blutdrucks und damit eine überflüssige bzw. unzureichende Therapie. Die ABDM bietet statt einer generellen Empfehlung die Möglichkeit einer zeitlich individuell angepassten Therapie. Einer abendlichen Einnahme von Antihypertensiva bei der prognostisch ungünstigen nächtlichen Hypertonie sollte immer eine ABDM vorausgehen, um das Risiko nächtlicher ischämischer Risiken durch zu starke Blutdruckabfälle zu vermeiden.

Schlüsselwörter

Ambulante Blutdruckmessung · Nächtliche Hypertonie · Praxishypertonie · Maskierte Hypertonie · Kardiovaskuläre Erkrankungen

Antihypertensives always evenings—absolutely not or sensible?

Abstract

The Spanish Hygia study has led to considerable irritation due to the general recommendation to prescribe antihypertensives preferably to be taken in the evening, especially since the lay press as well as medical media made enthusiastic comments. The discussion about the optimal time to take antihypertensive drugs shows once again how dangerous the uncritical handling of study data can be. No possible risks were pointed out. The Hygia study compared 19,084 patients with morning and evening intake of antihypertensive drugs under the control of a 48-h blood pressure measurement (!). There was a significantly better reduction in blood pressure and the rate of cardiovascular and cerebrovascular events with evening intake. The data are scientifically valuable; however, the conclusions are incomprehensible based on the data, contradict many other studies and are dangerous for certain patient groups. There are also methodological shortcomings. Therefore, a general evening intake is not justified and nonsensical due to the diverse,

individually very different pathophysiological findings of the nocturnal blood pressure behavior. Basically, the outpatient 24-h blood pressure measurement (ABPM) enables a better assessment of the individual cardiovascular and cerebrovascular risks and prevents an incorrect assessment of the blood pressure and thus unnecessary or sufficient treatment. Instead of a general recommendation, the ABPM offers the option of an individually tailored treatment. Taking antihypertensive drugs in the evening should always be preceded by an ABDM in the case of prognostically unfavorable nocturnal hypertension in order to avoid the risk of nocturnal ischemic risks due to excessive drops in blood pressure.

Keywords

Blood pressure monitoring, ambulatory · Nocturnal hypertension · White coat hypertension · Masked hypertension · Cardiovascular diseases

Infobox 1 Chronotherapie der Hypertonie (Therapiesteuerung mittels ABDM)

- Morgendosis mit dem Aufstehen einnehmen, „auf der Bettkante“, um möglichst frühzeitig eine antihypertensive Wirkung zu initiieren
- Antihypertensiva mit nachgewiesener Langzeitwirkung nach ABDM-Kriterien bei unkomplizierter Hypertonie mit normalem Tag-Nacht-Rhythmus („normal dipper“)
- Morgendliche und abendliche Dosierung bei erhöhtem Tagesblutdruck und unzureichender Nachtabsenkung des Blutdrucks („non-dipper“/„inverted dipper“)
- Antihypertensive Kombinationstherapie und zusätzlich Kalziumantagonist, Alphablocker (z. B. Doxazosin) oder Clonidin als abendliche Dosis bei therapierefraktärer nächtlicher Hypertonie („non-dipper“/„inverted dipper“)
- Eventuell singuläre abendliche Dosis bei nächtlicher Hypertonie und normalem Tagesblutdruck
- Keine abendliche Dosierung bei starker Nachtabsenkung des Blutdrucks („extreme dipper“)
- Einnahmezeitpunkt bei Schichtarbeit berücksichtigen (stets zu Beginn der aktiven Phase)

ist zu empfehlen. In eigenen Untersuchungen fand sich bei etwa 70 % der Patienten mit sekundärer Hypertonie ein aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmus gegenüber nur 10–15 % der Patienten mit unkomplizierter essenzieller Hypertonie. Ein vorhandener nächtlicher Blutdruckabfall schließt aber wegen 30 % falschnegativer Werte (nächtlicher Blutdruckabfall trotz sekundärer Hypertonie) das Vorliegen einer sekundären Hypertonie nicht aus [17].

Eine nächtliche Hypertonie bewirkt eine erhebliche Zunahme der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. O'Brien et al. wiesen bereits 1988 auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko hin [20]. Eine Vielzahl weiterer Studien konnte die ungünstige Prognose der nächtlichen Hypertonie belegen, wobei ein nächtlicher Blutdruckanstieg mit einer noch schlechteren Prognose assoziiert war als nur ein „non-dipping“ [4, 15, 23]. Eine Metaanalyse mit 17.312 Patienten belegte die prognostische Bedeutung des nächtlichen Blutdrucks auch unabhän-

gig vom 24-h-Blutdruckmittelwert [25]. In dieser großen Untersuchung lag der Anteil der „normal dipper“ bei 27–54 %, der „extreme dipper“ (Abfall >20 %) bei 4–20 %, der „non-dipper“ bei 32–46 % und der „inverted dipper“ (nächtlicher Anstieg) bei 5–19 % [18, 25]. Eine nächtliche Hypertonie findet sich gehäuft bei chronischen Nierenerkrankungen und scheint zu einer schnelleren Progression zu führen [12]. Klinisch bedeutsam ist die J-SHIPP-Studie, die den Zusammenhang des nächtlichen Blutdrucks mit milden kognitiven Funktionsstörungen bei älteren Patienten aufzeigt. Hier wiesen sowohl Patienten mit einer nächtlichen Hypertonie („non-dippers“ und „risers“) als auch Patienten mit „extreme dipping“ häufiger kognitive Einschränkungen auf [7].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde als therapeutische Konsequenz schon frühzeitig empfohlen, Antihypertensiva bei aufgehobenem Tag-Nacht-Rhythmus immer auch in einer Abenddosis zu verordnen, um den nächtlichen Blutdruck zu normalisieren. Patienten mit hohem kardio- und zerebrovaskulärem Risiko, etwa mit Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen oder nach Schlaganfällen, zeigen häufig ein Non-dipping-Verhalten. Insbesondere bei ihnen ist die abendliche Gabe für eine normotone Blutdruckeinstellung zumeist unverzichtbar.

» Ältere Patienten mit „extreme dipping“ sollten abends keine Antihypertensiva erhalten

Weniger gut untersucht ist die Situation bei Patienten mit starkem nächtlichem Blutdruckabfall von mehr als 20 % („extreme dippers“). Dieses Phänomen scheint nicht zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu führen – zumindest nicht bei unbehandelten und jüngeren Patienten. Palatini et al. [21] fanden bei „extreme dippers“ unter 70 Jahren keine ungünstige Prognose, während bei über 70-jährigen das kardiovaskuläre Risiko 4-fach erhöht war. Unklar bleibt, ob die antihypertensive Therapie bei diesen Patienten zu nächtlichen kardialen oder

zerebralen Ischämien führen kann. Zumindest bei vorgeschädigten Patienten ist dies sicher vorstellbar [5, 7, 9, 15, 18]. Deshalb sollten ältere Patienten mit „extreme dipping“ abends keine Antihypertensiva erhalten [25]. Kario et al. [10] wiesen auf einen weiteren Aspekt hin. In ihrer Studie hatten ältere Patienten mit „extreme dipping“ häufig am Tag eine orthostatische Hypertonie, während bei „non-dippers“ tagsüber vermehrt eine orthostatische Hypotonie auftrat.

Kontrovers wird der überschießende morgendliche Blutdruck diskutiert. Er kann Zeichen einer unzureichenden Auswahl des blutdrucksenkenden Regimes sein, etwa bei Gabe von kurz oder nur mittellang wirksamen Arzneimitteln, einer Unterdosierung von Arzneimitteln oder keiner bzw. einer zu geringen Verwendung einer Kombinationstherapie. Der klinische Nutzen von blutdrucksenkenden Arzneimitteln mit spezifischen Mechanismen bezüglich des morgendlichen Blutdrucks ist bisher nicht belegt und muss gegen eine zu starke Nachtabsenkung bei gefährdeten Patienten abgewogen werden.

ABDM in der Kontrolle der antihypertensiven Therapie

Die Anwendung der ABDM verbessert die Qualität der antihypertensiven Therapie deutlich und bewirkt besonders in Kombination mit der Selbstmessung eine bessere Blutdruckeinstellung. Wahrscheinlich bewirkt sie auch einen Anstieg der Compliance und Therapieakzeptanz beim Patienten. Viele Patienten verstehen auf Basis des 24-h-Profiles ihre Hypertonie besser und akzeptieren, dass es sich nicht nur um ein Phänomen beim Arztbesuch handelt.

Ein entscheidender Vorteil der ABDM ist die Möglichkeit einer Anpassung der Therapie an das individuelle Blutdruckprofil des jeweiligen Patienten. Der Arzt kann mit dem Patienten das Blutdruckprofil besprechen. Er kann auf die Situation im Alltag eingehen, stressbedingte Blutdruckanstiege erklären, die ausreichende Senkung während des Schlafs feststellen und eine Über- oder auch Unterbehandlung erkennen.

Tab. 1 Definition des nächtlichen Blutdruckverhaltens mit entsprechenden Therapieschemata

Blutdruckprofil	Definition ^a	Therapieschema
„Normal dipper“	10–20 %	Alleinige morgendliche Einnahme einer lang wirksamen Substanz bzw. Kombination bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie meist ausreichend
„Non-dipper“	>0–<10 %	Zunächst Versuch mit einem lang wirksamen ACE-Hemmer, AT ₁ -Blocker oder Diuretikum bzw. einer Kombination; eventuell zusätzliche abendliche Dosis notwendig
„Inverted dipper“	<0 %	Zusätzliche abendliche Dosierung zwingend notwendig. In therapierefraktären Fällen unter Mehrfachkombination eventuell zusätzlich Alphablocker, Kalziumantagonist oder Clonidin zur Nacht
„Extreme dipper“	>20 %	Keine abendliche Dosis; am Tag eventuell nur eine kurz wirksame Substanz oder Kombination

ACE „Angiotensin-converting enzyme“, AT₁ Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1

^aNächtliche Blutdrucksenkung im Vergleich zum Tagesmittelwert (Norm <135/85 mm Hg) der ambulanten Blutdruckmessung.

Wirkdauer und -stärke eines Antihypertensivums sind hiermit besser beurteilbar. Intermittierende hypertone oder hypotone Phasen unter der Therapie lassen sich erkennen; das ermöglicht eine Dosisoptimierung. Eine Überbehandlung mit hypotensiven Phasen kann bei Patienten mit koronaren oder zerebralen Gefäßschäden zu einer kritischen Minderdurchblutung führen (s. Abschnitt „Nächtlicher Blutdruck“).

Die ABDM sollte immer auch bei schwerer oder therapieresistenter Hypertonie mit antihypertensiver Mehrfachkombination eingesetzt werden, bei der eine exakte Diagnostik, Kontrolle und Therapiebeurteilung oft nur mit häufigen Blutdruckmessungen möglich ist. Dies gilt insbesondere für Erkrankungen, bei denen eine sehr sorgfältige Blutdrucksenkung notwendig ist, etwa zur Verhinderung oder Verlangsamung der Progredienz einer Niereninsuffizienz.

Eine Einstellung mit Antihypertensiva auf Basis der ABDM-Ergebnisse gegenüber einer Einstellung auf Basis der Praxiswerte erwies sich in einer früheren Studie über 5 Jahre als überlegen in der Reduktion der Gesamtzahl der Ereignisse [26]. Eine große spanische Studie zu diesem Thema, die 2018 im *New England Journal of Medicine* erschien, wurde zurückgezogen.

Die Hygia-Studie – Antihypertensiva immer abends sinnvoll oder gefährlich?

Die eindeutige Antwort auf diese Frage ergibt sich aus den Ausführungen vor allem in den Abschnitten „Nächtlicher Blutdruck“ und „ABDM in der Kontrol-

le der antihypertensiven Therapie“: Eine generelle Empfehlung für alle Patienten mit Hypertonie ist aufgrund der vielfältigen, individuell sehr unterschiedlichen pathophysiologischen Befunde des nächtlichen Blutdruckverhaltens unsinnig.

Die 2019 im *European Heart Journal* erschienene Hygia-Studie einer spanischen Arbeitsgruppe hat zu erheblichen kontroversen Diskussionen und einem hohen Medienecho geführt. Bei 19.084 Patienten wurde über 6 Jahre die Effektivität einer morgendlichen vs. abendlichen Einnahme der Antihypertensiva untersucht [8]. Es zeigte sich eine signifikant bessere Senkung des Blutdrucks und auch eine sehr deutliche Reduktion der kardio- und zerebrovaskulären Ereignisrate unter abendlicher Einnahme. Die Autoren haben sich verdient gemacht, in einer großen Studie das klinisch sehr wichtige Problem der optimalen Einnahmezeit für Antihypertensiva zu untersuchen. Allerdings sind die aus der Studie resultierenden Schlussfolgerungen und Verallgemeinerungen aufgrund der Daten teilweise nicht nachvollziehbar, widersprechen vielen anderen Daten und sind für bestimmte Patientengruppen gefährlich.

Die untersuchten Patienten sollen repräsentativ aus der spanischen Primärversorgung stammen. Es verwundert, dass 29,4% eine chronische Nierenerkrankung und 23,9% einen Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen. Beides liegt deutlich über der bekannten Prävalenz. Die Diabetesprävalenz lag 2019 in Spanien nur bei 6,9%. Dies ist für die Interpretation besonders bedeutsam, da chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus häufig zu einem „non-

dipping“ führen. Zählt man die Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (4,1%) und die in der Studie aufgetretenen Schlaganfälle ($n = 345$) hinzu, weisen mindestens 59% der Patienten Diagnosen auf, die häufig zu einem „non-dipping“ führen. Bei diesen Patienten wird schon seit Langem eine nächtliche Gabe von Antihypertensiva empfohlen, die einer ausschließlich morgendlichen Einnahme überlegen ist.

» Es hätte dringend einer differenzierten Behandlung nach Dipping-Status bedurft

Ein weiterer Grund für die ungewöhnlich hohe Zahl von „non-dippers“ (49%) zu Beginn der Studie kann der Ausgangsblutdruck sein. Es werden unbehandelte (43%) und behandelte Hypertoniker mit einem initialen Tagesmittelwert von 136/81 mm Hg und einem Nachtmittelwert von 123/70 mm Hg nach einer Langzeitmessung über 48 h (!) beschrieben. Eine Differenzierung der beiden Kollektive wird nicht präsentiert. Ein niedriger Tagesmittelwert zu Beginn der Studie kann zu einer erhöhten Zahl von „non-dippers“ führen, wenn das übliche Kriterium einer Nachtabsenkung von >10% zugrunde gelegt wird. Je niedriger der Tagesblutdruck, umso geringer auch die Nachtabsenkung – insbesondere bei Verordnung von kurz wirksamen Antihypertensiva. Eine deutliche Senkung bzw. Normalisierung eines erhöhten Blutdrucks am Tage mit einer üblichen morgendlichen Dosierung kann so die Tag-Nacht-Differenz vermindern. Es hätte dringend einer differenzierten Behandlung nach Dipping-Status und einer

Hier steht eine Anzeige.



getrennten Auswertung der zuvor un- behandelten und behandelten Patienten bedurft.

Das Studiendesign ist in mehrfacher Hinsicht fragwürdig. 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 mm Hg liegen, kann es sich bei den unbehandelten Patienten nur um Menschen mit einem hochnormalen Blutdruck oder einer milden Hypertonie (Grad 1) handeln, bei den behandelten Patienten mit Hypertonie muss der Blutdruck wiederum zum Teil sehr scharf eingestellt gewesen sein.

Im Follow-up unter morgendlicher oder abendlicher Therapie betrug der Anteil der „non-dipper“ bei morgendlicher Gabe 50 % und bei abendlicher Gabe 37 %. Dieser deutliche Unterschied stellt die Aussage zur Bedeutung für die Prognose des Non-dipping-Verhaltens sehr infrage, da eine therapeutische Reduktion des „non-dipping“ durch die abendliche Gabe in dieser Gruppe automatisch die Prognose verbessert.

Auf der anderen Seite wird über die Häufigkeit einer überschießenden Nachtabensenkung des Blutdrucks („over-dipping“ oder „extreme dipping“) nichts berichtet. Gerade diese in epidemiologischen Untersuchungen gut beschriebene Gruppe ist mit einem erhöhten Ischämierisiko bei koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall verbunden – insbesondere im höheren Alter (s. Abschnitt „Nächtlicher Blutdruck“).

Ein weiteres Problem ist die signifikant unterschiedlich häufige Verordnung bestimmter Wirkklassen von Antihypertensiva. Kalziumantagonisten wurden signifikant häufiger abends, Diuretika und Betablocker signifikant häufiger morgens verordnet. Dabei ist bekannt, dass nachts Kalziumantagonisten besser, Diuretika und Betablocker dagegen weniger stark wirken. Auch kann der Effekt verschiedener Antihypertensiva bei „dippers“ bzw. „non-dippers“ unterschiedlich sein. Auch dies könnte

zumindest einen Teil des Wirkunterschieds erklären [19].

Ungeachtet dessen empfehlen die spanischen Autoren auf Basis ihrer Studienergebnisse, dass alle Antihypertensiva auch in Kombination nur abends verordnet werden sollten. Sie begründen dies mit im Mittel weniger Nebenwirkungen bei abendlicher Gabe gegenüber der morgendlichen Einnahme und einem reduzierten kardiovaskulären Risiko. Boshaft könnte man argumentieren, dass die Patienten bei abendlicher Gabe Nebenwirkungen weniger bemerken.

Weiterhin verwundern die großen Unterschiede in der Senkung kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse bei nur geringer Blutdrucksenkung. Insgesamt wurde der 48h-Mittelwert systolisch bei abendlicher Gabe nur 1,3 mm Hg (125,6 vs. 124,3 mm Hg) und diastolisch 0,9 mm Hg (73,1 vs. 72,2 mm Hg) stärker gesenkt. Dies führte aber zu einer Abnahme der Gesamtereignisse um 42 %, der Schlaganfälle sogar um 49 %. Dieser große Unterschied lässt sich nur schwer auf die erreichten Blutdruckunterschiede zurückführen. Leider fehlt auch eine Beschreibung der Endpunktevaluation im offenen Studiendesign dieser Studie. Es werden allerdings keine konkreten Ereigniszahlen präsentiert und somit auch keine Aussage zur absoluten Risikoreduktion. Eine Auswertung in Untergruppen gemäß dem nächtlichen Blutdruck könnte bei dieser großen Zahl von Patienten wertvolle Hinweise geben.

Die Studie weist eine Reihe methodischer Probleme auf. Sie wurde als prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindetem Endpunkt (PROBE) vorgestellt. Es ist aber unklar, ob auch die behandelnden Ärzte nicht wussten, in welche Gruppe die Patienten fielen. Auch ist der Randomisierungsprozess unklar.

Die Studie kann somit nicht als Empfehlung einer generellen abendlichen Einnahme aller Antihypertensiva für alle Patienten akzeptiert werden. Dieses Vorgehen gefährdet viele Patienten, unter anderem durch stumme nächtliche Ischämien. Würde man die Studie tatsächlich ernst nehmen, bräuchten wir auch keine ambulante Langzeitmessung über 24 h (bzw. 48 h!) zur individuellen

Beurteilung der zirkadianen Rhythmik und des individuellen nächtlichen Blutdrucks mehr. Die unkritische Propagierung in den Laienmedien und sogar in einigen medizinischen Zeitschriften hat viele Patienten und Ärzte verunsichert und führt in der Praxis zu erheblichen Problemen.

»» Einer abendlichen Gabe von Antihypertensiva sollte immer eine Langzeitmessung vorausgehen

Die generelle Empfehlung einer Verordnung von Antihypertensiva zu einer vorbestimmten Uhrzeit beraubt die Langzeitmessung einer ihrer größten Stärken – nämlich der individuellen personalisierten medikamentösen Einstellung. Einer abendlichen Gabe von Antihypertensiva sollte immer eine Langzeitmessung vorausgehen, um therapiebedingte nächtliche Ischämien zu verhindern. Auf der anderen Seite sollte der Nachweis einer prognostisch ungünstigen nächtlichen Hypertonie immer zu einer zusätzlichen abendlichen Einnahme von Antihypertensiva führen. Dabei kann es bei einzelnen Patienten sogar sinnvoll sein, verschiedene Medikamente zwischen morgens und abends aufzuteilen.

Fazit für die Praxis

- Einer abendlichen Einnahme von Antihypertensiva sollte immer eine ambulante Langzeitblutdruckmessung (ABDM) vorausgehen.
- Die ABDM ermöglicht eine bessere Einschätzung des individuellen kardio- und zerebrovaskulären Risikos.
- Ein Verzicht auf die ABDM führt zu einer Fehleinschätzung des Blutdrucks und damit sowohl zu überflüssigen Therapien als auch zu einer nicht ausreichenden Behandlung.
- Eine Praxishypertonie sollte wegen der häufigen Entwicklung einer manifesten Hypertonie beobachtet, aber nicht medikamentös behandelt werden.

- Die maskierte Hypertonie verschlechtert die Prognose erheblich und sollte dringend behandelt werden.
- Mögliche Ursachen eines nächtlich erhöhten Blutdrucks sollten abgeklärt werden. Eine Normalisierung ist immer anzustreben.
- Die Therapie des erhöhten nächtlichen Blutdrucks verbessert die Prognose. Dazu sind oft abendliche Verordnungen von Antihypertensiva notwendig.
- Bei „extreme dipping“ kann eine abendliche Einnahme von Antihypertensiva zu nächtlichen Ischämien führen.
- Die Hygia-Studie rechtfertigt keine generelle abendliche Verordnung von Antihypertensiva – die grundsätzliche Empfehlung einer nächtlichen Einnahme negiert völlig die Risiken.
- Ein entscheidender Vorteil der ABDM ist die Möglichkeit einer zeitlich individuell angepassten Therapie. Den Zeitpunkt der Antihypertensivgabe generell festzulegen, würde die ABDM einer ihrer größten Stärken berauben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Schrader

Institut für Hypertonie- und Herz-Kreislauf-Forschung (INFO)
Ritterstraße 17, 49661 Cloppenburg,
Deutschland
prof.dr.schrader@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Schrader, S. Lüders und M. Middeke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Anlauf M, Baumgart P, Franz I, Gotzen R, Krönig B, Meyer-Sabellek W, Middeke M, Schrader J, Schulte K-L, Weber F (1995) Statement on ambulatory blood pressure monitoring by the German Hypertension League. Blood Pressure Measurement Section of the Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e. V. *J Hum Hypertens* 9:777–779

2. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla M, Bello NA, Givens R, Shimbo D (2017) An update on masked hypertension. *Curr Hypertens Rep* 19:94. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0792-4>
3. Babu M, Drawz P (2019) Masked hypertension in CKD: increased prevalence and risk for cardiovascular and renal events. *Curr Cardiol Rep* 21:58. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1154-4>
4. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, De Giorgi A, Grassi G, Mancia G (2017) Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: an updated review. *J Clin Hypertens* 19:713–721. <https://doi.org/10.1111/jch.13023>
5. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G (2019) Extreme dipping: is the cardiovascular risk increased? *J Hypertens* 37:1917–1926
6. Faria J, Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, Silva J, Barbosa L, Polónia J (2019) Long-term cardiovascular risk of white-coat hypertension with normal night-time blood pressure values. *Blood Press Monit* 24:59–66. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000364>
7. Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, Uetani E, Taguchi K, Miki T, Kohara K (2010) Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertens Res* 33:32–36. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.172>
8. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, Sineiro E, Castiñeira MC, Callejas PA, Pousa L, Salgado JL, Durán C, Sánchez JJ, Fernández JR, Mojón A, Ayala DE, Hygia Project Investigators (2019) Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
9. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K (1996) Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27:130–135
10. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K (1998) Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 31:77–82
11. Kario K, Thijs L, Staessen JA (2019) Blood pressure measurement and treatment decisions. Masked and white-coat hypertension. *Circ Res* 124:990–1008. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313219>
12. Lin L, Zhang H, Yang J, Zhang J, Li K, Huo B, Dai H, Zhang W, Yang J, Tan W, He Y (2016) Nocturnal and circadian rhythm of blood pressure is associated with renal structure damage and function in patients with IgAN. *Arch Med Res* 47:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.01.001>
13. Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger Th, Zidek W, Böhm M, Middeke M, Motz M, Lübcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P (2008) The PHARAO-study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure—a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 26:1487–1496
14. Lüders S, Hammersen F, Kulschewski A, Frerichs A, Frieg R, Hahnheiser D, Reich G, Schnieders M, Schrandt G, Schrader J (2006) Stressassoziierte Hypertonie am Arbeitsplatz – Ergebnisse des STARLET-Projekts. *Dtsch Med Wochenschr* 131:2580–2585
15. Mancia G, Verdecchia P (2015) Clinical value of ambulatory blood pressure. Evidence and limits. *Circ Res* 116:1034–1045. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303755>
16. Martin CA, McGrath BP (2014) White-coat hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 41:22–29. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12114>
17. Middeke M, Schrader J (1994) Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 308:630–632
18. Middeke M (2016) Von „normal dipper“ bis „reverse dipper“ – wer ist gefährdet? (Kommentar). *Dtsch Med Wochenschr* 141:847
19. Middeke M (2015) Medikamentöse antihypertensive Therapie. *Internist* 56:230–239. <https://doi.org/10.1007/s0018-014-3570-2>
20. O'Brien SJ, O'Malley K (1988) Dippers and nondippers. *Lancet* 2:397
21. Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y, Kario K, Ohkubo T, Pierdomenico SD, Saladini F, Schwartz JE, Wing L, Signorotti S, Reboldi G (2020) Association of extreme nocturnal dipping with cardiovascular events strongly depends on age. *Hypertension* 75:324–330. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14085>
22. Perloff D, Sokolow M, Cowan R (1983) The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 249:2792–2798
23. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Lapenna D, Porreca E (2017) Prognostic value of nondipping and morning surge in elderly treated hypertensive patients with controlled ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 30:159–165. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw145>
24. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Porreca E (2017) Prognosis of masked and white coat uncontrolled hypertension detected by ambulatory blood pressure monitoring in elderly treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 30:1106–1111. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx104>
25. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC, ABC-H Investigators (2016) Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension* 67:693–670. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981>
26. Schrader J, Lüders S, Züchner C, Herbold M, Schrandt G (2000) Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens* 14:435–440
27. Schrader J, Scheler F (1990) Zirkadianes Blutdruckverhalten mit therapeutischen Konsequenzen. *Internist* 31(1990):662–668
28. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, Boggia J, Johansson JK, Ohkubo T, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA, International Database on Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators (2014) Prognosis of white-coat and masked hypertension: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 63:675–682. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741>

29. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D (2015) Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review. *Am J Med* 128:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.021>
30. Wang JG, Kario K, Chen CH, Park JB, Hoshida S, Huo Y, Lee HY, Li Y, Mogi M, Munakata M, Park S, Zhu D (2018) Management of morning hypertension: a consensus statement of an Asian expert panel. *J Clin Hypertens* 20:39–44. <https://doi.org/10.1111/jch.13140>



Praxis-Finanzrechner für Ärzte Neues Tool auf SpringerMedizin.de

Wie rentabel läuft meine Praxis? Wie stehe ich im Vergleich zu meinen Kollegen im Bundesland? Welche Anschaffungen kann ich mir leisten? Antworten auf diese betriebswirtschaftlichen Fragen liefert künftig ein Tool auf SpringerMedizin.de, indem es aktuelle Versorgungs- und Abrechnungsdaten sowie Analysedaten deutscher Gesundheitsunternehmen zu Grunde legt.

Mit den kostenfreien Praxis-Finanzrechnern können sich vor allem in der Praxis tätigen Ärzte, die sich oft auch unternehmerischen Herausforderungen stellen müssen, interaktiv mit den Themen Controlling und Benchmarking auseinandersetzen:



© mrmohock / stock.adobe.com

- ▶ Mit dem **Controlling-Assistenten** behalten Sie die wichtigsten wirtschaftlichen Praxiskennzahlen immer im Auge.
- ▶ Mit dem Tool **Benchmark** können Sie Ihre Praxis mit anderen Praxen vergleichen.
- ▶ Ihren Praxisstandort – ebenfalls ein wichtiger Faktor für den Erfolg – analysieren Sie mit **Standortcheck** aus verschiedenen Perspektiven.
- ▶ Mit dem **Investitionsassistenten** können sie sehen, ob und wann sich eine Geräteinvestition amortisiert und Sie bekommen auch Anhaltspunkte, welche Einnahmen Sie zu erwarten haben.

Die Praxis-Tools sind ein externes Angebot von Rebmann Research, Partner von SpringerMedizin.de. Sie finden die Praxis-Finanzrechner auf SpringerMedizin.de unter dem Navigationspunkt „Mehr“.

