



Chronotherapie der Hypertonie

Antihypertensiva nicht generell abends einnehmen

Blutdrucksenkende Medikamente werden häufig einmal täglich eingenommen. Aber welcher Zeitpunkt ist optimal? Nach den Ergebnissen der HYGIA-Studie sollte dies am Abend sein. Doch deutsche Experten haben erheblich Zweifel am Studiendesign und warnen vor Verallgemeinerung.

Seit einiger Zeit werden sogenannte chronotherapeutische Studien aus Spanien zur Behandlung der Hypertonie (1–3) in Laien- und Fachkreisen diskutiert und haben teilweise zur Verwirrung geführt. Die Behandlungsempfehlung aus MAPEC und HYGIA, dass alle Antihypertensiva (einschließlich einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Wirkstoffen) generell abends eingenommen werden sollten – und zwar unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit und ohne Berücksichtigung des nächtlichen Blutdrucks – kann nicht unkommentiert bleiben. Die Studiendesigns sind in mehrfacher Hinsicht fragwürdig.

In die HYGIA-Studie wurden insgesamt 19 084 Patienten mit Bluthochdruck (davon 43 % unbehandelt) eingeschlossen, die nach einer Langzeitmessung über 48 Stunden einen initialen Tagesmittelwert von 136/81 mmHg und einem Nachtmittelwert von 123/70 mmHg

aufwiesen. Danach wurden die Teilnehmer in 2 Gruppen randomisiert: Die Hälfte nahm die Antihypertonika abends, die Übrigen nach dem Aufwachen ein.

Kollektive nicht differenziert

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 Personen mit einem hochnormalen Blutdruck oder einer nur milden (Grad 1) Hypertonie handeln. Bei den behandelten Hypertonikern muss der Blutdruck wiederum sehr scharf eingestellt sein. Eine Differenzierung der beiden Kollektiven 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 Kri-

terium 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 beziehungsweise Normalisierung eines erhöhten Blutdruckes am Tag mit einer üblicherweise morgendlichen Dosierung wird automatisch die Tag-Nacht-Differenz vermindern.

Auf der anderen Seite ist eine überschießende Nachtabenkung des Blutdruckes („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-dipping“ (> 20 %) bezie-

hungsweise einer zu starken Blutdrucksenkung in der Nacht auftreten (7, 8). In HYGIA wird diese Dipping-Form gar nicht beschrieben.

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.

Cross-Over-Studien fehlen

Zahlreiche chronopharmakologische Studien mit verschiedenen Antihypertensiva sind bereits in den 1990er Jahren im cross-over-Vergleich morgens vs. abends durchgeführt worden, 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 Nachtabsenkung und sie waren in dieser Hinsicht anderen Substanzen überlegen. Es konnte auch gezeigt werden, dass verschiedene Gruppen von Antihypertensiva, wenn sie separat (als Monotherapie) untersucht wurden, unterschiedlich bei Dippern beziehungsweise Non-Dippern am Tag oder in der Nacht wirken können. Leider liegen solche vergleichenden Cross-Over-Studien zu Kombinationstherapien mit verschiedenen Antihypertensiva nicht vor.

Nichtdestoweniger 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 zeigen; allerdings werden keine absoluten Ereignisse berichtet und daher gibt es keine Aussage zum absoluten Risiko!

Diese Empfehlung negiert die eindeutigen Risiken einer verstärkten nächtlichen Druckabsenkung, die bei einzelnen Hochdruckpatienten insbesondere unter Kombinationstherapien auftreten können. Dies gilt insbesondere für Hypertoniker mit einer überschießenden Nachtabsenkung („over-dipper“).

Die Ergebnisse von HYGIA und deren potenzielle Relevanz für die klinische Praxis müssen vor dem Hintergrund folgender schwerwiegender Defizite der Studie 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 fragwürdig.
- Es erfolgte keine differenzierte Behandlung nach Dipping-Status.
- Unbehandelte und behandelte Patienten wurden nicht getrennt ausgewertet.
- Die 1:1-Randomisierung ohne entsprechende Angabe stringenter Kriterien im Studienprotokoll ist fragwürdig (2).
- Es fehlt die Beschreibung der Endpunktevaluation im offenen Studiendesign.

Die Studien HYGIA und MAPEC 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) 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 gefährdet viele Patienten unter anderem durch (stumme) nächtliche Ischämien.

Unkritische Propagierung

Würde man die Studienergebnisse ernst nehmen, wäre eine ambulante Langzeitmessung mehr über 24 Stunden (bzw. 48 Stunden) zur individuellen Beurteilung der zirkadianen Rhythmik und der individuellen Nachtabsenkung unnötig. Die Absurdität ist offensichtlich. Die unkritische Propagierung dieses Vorgehens 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 der 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).

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Hypertoniezentrum München

Prof. Dr. med. Björn Lemmer
Direktor em. Institut für Pharmakologie & Toxikologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Prof. Dr. med. Reinhold Kreutz
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin
President European Society of Hypertension

Prof. Dr. med. Joachim Schrader
Med. Klinik St.-Josefs-Hospital Cloppenburg

Dieser Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit/???
oder über QR-Code.

Zusatzmaterial Heft XY, zu:

Chronotherapie der Hypertonie

Antihypertensiva nicht generell

Literatur

- Hermida R, Ayala D, Mojoin A, Fernaindez J: Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629–51.
- 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 Project. *Chronobiol Int* 2016; 33 (7): 906–36.
- 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. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.
- 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 (7): 1627–34.
- 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 (4): 323–30.
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Lapenna D, Porreca E: Circadian blood pressure changes and cardiovascular risk in elderly-treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2016; 39 (11): 805–11.
- Kario K, Matsuo T, et al.: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 27 (1): 130–5.
- Pillunat KR, Spoerl E, Jasper C, et al.: Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2015; 93 (8): e621–6.
- 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, New York: Humana Press 2007; 410–35.
- Middeke M: Antihypertensive Chronotherapie. Beachtung der „inneren Uhr“. *Dtsch Arztebl* 2017; 114 (45): [26]. DOI: 10.3238/PersKardio.2017.11.10.06.
- Middeke M: Drug effects on blood pressure rhythm in secondary hypertension. *Annals NY Academy of Science* 1996; 783: 270–7.
- Middeke M: Risk factor nocturnal hypertension. Causes and consequences. *Cardiovasc Risk Factors* 1998; 7: 214–21.
- Lemmer B: *Chronopharmakologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2012.
- Lemmer B: The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. *Pharmacol Ther* 2006; 111 (3): 629–51.
- Lemmer B: Signal Transduction and Chronopharmacology of Regulation of Circadian Cardiovascular Rhythms in Animal Models of Human Hypertension. *Heart Failure Clin* 2017; 13: 739–57.
- Middeke M: Chronopathologie der Hypertonie und antihypertensive Chronotherapie. *Akt Kardiol* 2013; 2: 183–88.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al.: Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46 (1): 156–61.

Weiterführende Literatur

- Anlauf M, Baumgart P, Franz I, et al.: 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* 1995 (9): 777–9.
- Middeke M, Schrader J: Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994; 308: 630–2.