

Aktuelle Trends im Hypertonie-Management

Die Kombinationstherapie ist einfacher geworden

Was ist beim Einsatz von fixen Kombinationen in der Hypertoniebehandlung zu beachten? Welche Kombinationen eignen sich besonders bei Hochrisikopatienten? Prof. Edouard Battegay, Zürich, Prof. Markus G. Mohaupt, Bern und Prof. Franz H. Messerli, New York, zu aktuellen Fragen und Trends in der Hypertoniedruckbehandlung.

? Was sind aus Ihrer Sicht die wichtigsten Erkenntnisse in der Hypertonie-Behandlung der letzten fünf Jahre?

Prof. Battegay: Eine wichtige Erkenntnis ist, dass auch ältere und alte Personen von einer antihypertensiven Therapie profitieren. Die HYVET-Studie an über 80-jährigen Patienten hat einen klaren Benefit bezüglich Morbidität und Mortalität für Patienten dieser Altersgruppe ergeben. Ausserdem hat sich das Spektrum an Antihypertensiva erweitert, indem – mit den direkten Renin-inhibitoren – nach vielen Jahren erstmals wieder eine neue Substanzklasse hinzugekommen ist. Ausserdem haben wir Einsichten dazu gewonnen, welche Kombinationen sich bei welchen Patienten besonders bewähren.

Prof. Messerli: Wir haben in den letzten fünf Jahren gelernt, dass nicht alle Klassen von Antihypertensiva gleichwertig sind, was die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität angeht. Die Betablocker senken zwar den Blutdruck, haben jedoch keinen positiven Effekt auf die Reduktion von Myokardinfarkt und Hirnschlag. Anders als Kalzium-Antagonisten, Angiotensin-Rezeptorblocker bzw. Sartane oder die ACE-Hemmer. Grosse prospektive randomisierte Studien, darunter ALLHAT, ONTARGET, ASCOT und ACCOMPLISH, haben gezeigt, dass Vertreter dieser Substanzklassen das Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall markant reduzieren. Das Diuretikum Hydrochlorothiazid in der üblichen Dosierung senkt nicht nur den Blutdruck ungenügend, es liegen bislang auch keine Outcome-Daten vor.

Prof. Mohaupt: Bestimmte Erkrankungen, die bei einer Hypertonie als Ursache gesucht werden, haben sich als Indikator für ein hohes kardiovaskuläres Risiko herausgestellt. Das gilt insbesondere für Patienten mit einer Nierenarterienstenose. Bei diesen dachten wir früher, dass wir sie nicht mit einem RAAS-Hemmer behandeln sollten, um die Nierenfunktion nicht zu verschlechtern. Heute wissen wir, dass wir bei diesen Patienten, ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker einsetzen sollten, um die Mortalität zu senken und um die Nierenfunktion zu erhalten – allerdings unter Kontrolle des Kreatinins.

Eine weitere Errungenschaft ist, dass der Stellenwert der 24-Stunden-Blutdruckmessung im Bewusstsein der Hausärzte gestiegen ist.

? Welche Bedeutung hat die 24-Stunden-Blutdruckmessung aus klinischer Sicht?

Prof. Battegay: Es gibt Hinweise, dass der Nachtblutdruck fast besser mit der Prognose korreliert als der am Tag gemessene Blutdruck. Daneben gibt es bestimmte Patientengruppen, die zu einem erhöhten Nacht-Blutdruck neigen, wie zum Beispiel bei einer sekundären Hypertonie, bei Schlafapnoe-Syndrom, bei autonomer Neuropathie (also auch bei Diabetes oder Parkinson). 24-Stunden-Blutdruckmessungen zeigen an, wie stark der Blutdruck gesenkt werden muss bzw. effektiv gesenkt wird. Sie geben dem behandelnden Arzt wichtige Anhaltspunkte für die Optimierung der Therapie.

Prof. Mohaupt: Die 24-Stunden-Blutdruckmessung ist ein sehr wichtiges Werkzeug der Hypertoniebehandlung und wird aus klinischer Sicht immer wertvoller. Dank ihr lassen sich sowohl eine Weisskittelhypertonie als auch eine maskierte Hypertonie identifizieren.

? Es kommen immer mehr Fixkombinationen auf den Markt. Was sind die Vor- und Nachteile?

Prof. Mohaupt: Fixkombinationen bieten die Chance, die Anzahl einzunehmender Medikamente zu reduzieren. Bekanntlich sinkt die Compliance bzw. Therapieadhärenz mit der Zahl der verordneten Medikamente, was gerade bei polymorbiden Patienten ein Thema ist. Im Allgemeinen beträgt die Compliance bei Hypertoniepatienten nach einem Jahr noch rund 60%. Viele Patienten sind aber nicht vollständig non-compliant, sondern lassen einfach bestimmte Tabletten weg, ohne dies mit dem Arzt abzusprechen. Langfristig haben wir, dank der in verschiedenen Wirkstoff- und Dosisvarianten erhältlichen Fixkombinationen, mehr Gewissheit, dass die Medikamente korrekt eingenommen werden.

Prof. Battegay: Fixkombinationen haben die Kombinationstherapie im Praxisalltag stark vereinfacht. Viele der verfügbaren Kombinationspräparate sind so ausgerichtet, dass die einzelnen Wirkstoffe nicht nur eine additive, sondern eine synergistische Wirkung entfalten. Dank der unterschiedlichen Pathophysiologie bzw. Mechanismen heben sich manchmal bestimmte Nebenwirkungen gegenseitig auf. Interessant ist auch, dass die einzelnen Fixkombinationen in niedrigerer Dosierung verwendet werden können, wodurch sich bei oft genügender Wirkung dann doch Nebenwirkungen auch reduzieren lassen. Mit dem



Prof. Dr. med.
Edouard Battegay
Zürich

Trend zu niedrigen Dosierungen wird es gleichzeitig einen Trend zur Behandlung mit mehreren Substanzen gleichzeitig geben. Es kommen sicher weitere Dreierkombinationen auf den Markt und vielleicht auch mal eine Viererkombination.

Prof. Messerli: Ein gewisser Nachteil der Fixkombinationen ist vielleicht, dass man ab und zu ein wenig an Flexibilität einbüsst. Manchmal kommt es auch vor, dass der Arzt nicht mehr vor Augen hat, welche Wirkstoffe in der Fixkombination enthalten sind und welche Nebenwirkungen diese verursachen können. Wenn man sich dessen jedoch bewusst ist, sind sie ein sehr hilfreiches Mittel im Praxisalltag.

Prof. Mohaupt: Eine bestimmte Fixkombination ist natürlich nicht immer die optimale Kombination für alle Patienten. Manchmal muss man wieder einen Schritt zurückgehen und die Kombination verschiedener Antihypertensiva auf individueller Basis neu zusammenstellen. Häufig empfiehlt sich bei älteren Patienten, mit tiefen Konzentrationen in freier Kombination zu beginnen und erst dann auf die Fixkombination zu wechseln, um dann langfristig die Compliance sicherzustellen.

? Empfehlen Sie Fixkombinationen auch als Initialtherapie?

Prof. Messerli: Das hängt ganz von der klinischen Situation ab. Wenn ein 92 Jahre alter Patient mit einem Blutdruck von 180/80 mmHg kommt, würde ich wohl kaum mit einer Fixkombination beginnen. Wenn der systolische Blutdruck um wenigstens 20 mmHg gesenkt werden sollte und der zum Beispiel 40-jährige Patient ansonsten stabil ist, gebe ich eine Fixkombination auch von Anfang an. Eine derart starke Senkung kann man ja nicht anders als mit einer Kombination erreichen.

Prof. Battagay: Fixkombinationen als Initialtherapie empfehlen sich grundsätzlich ab Stadium zwei oder drei der Hypertonie, und ich füge als persönliche Meinung hinzu, erst nachdem die Hypertonie in einer 24-Stunden-BDM bestätigt wurde. Falls eine Weisskittelhypertonie nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, sollte man mit einer Fixkombination als Initialtherapie vorsichtig sein. Man sollte unbedingt vermeiden, den Blutdruck versehentlich zu tief zu senken.

? Die ACCOMPLISH-Studie ist die erste kontrollierte Studie, die zwei Fixkombinationen bezüglich Senkung kardiovaskulärer Ereignisse miteinander vergleicht. Bedeuten die ACCOMPLISH-Ergebnisse einen Paradigmenwechsel in der Hypertonie-Behandlung?

Prof. Messerli: Die ACCOMPLISH-Studie wurde ja vorzeitig beendet, weil die Kombination des ACE-Hemmers Benazepril mit Amlodipin eine 20% stärkere Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erbrachte als die Kombination Benazepril/HTCZ. Dies hat viele Ärzte sehr überrascht. Denn traditionell wurde ein ACE-Inhibitor mit einem Diuretikum kombiniert. Jetzt haben wir gesehen, dass die Kombination mit einem Kalziumantagonisten viel wirksamer ist. Meiner Meinung nach, sollten wir viel öfter die Kombination eines RAAS-Inhibitors mit einem Kalziumantagonisten verwenden, da diese ganz offensichtlich ein besseres Outcome erzielt. Diuretika sollten wir statt dessen eher als Third-



**Prof. Dr. med.
Markus G. Mohaupt**
Bern

line- denn als Second-line-Antihypertensivum einsetzen.

Prof. Mohaupt: Die ACCOMPLISH-Studie hat erneut den Stellenwert der ACE-Hemmer in Kombination mit Kalziumantagonisten bestätigt, den wir schon aus früheren Studien kannten, der jedoch mit der Zeit etwas verloren ging. Eine neuere Subanalyse der ACCOMPLISH-Studie hat gezeigt, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer Kombination aus ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist langsamer voranschreitet als mit einer Kombination ACE-Hemmer plus HCTZ. Amlodipin wirkt also stärker nephroprotektiv als HCTZ. Zudem haben wir gelernt, dass man auch beim Einsatz von Fixkombinationen die Therapie individualisieren muss. Wir sollten diejenigen Patienten identifizieren, die vielleicht eher ein Thiaziddiuretikum oder eher einen Kalziumantagonisten als Kombinationspartner benötigen.

Prof. Battagay: In der Schweiz war lange Zeit die Kombination eines Beta-Blockers mit einem Diuretikum die verbreitetste Kombination, dann die eines ACE-Hemmers mit einem Diuretikum und schliesslich die eines Sartans mit einem Diuretikum. Die in den USA schon länger verwendete Kombination aus ACE-Hemmer mit Amlodipin und vielleicht auch anderen Dihydropyridinen (das ist aber nicht in grossen Studien überprüft), ist eine, die sich mit Sicherheit auch hier in der ganzen Breite der Hypertonie durchsetzen wird. Aber dennoch: Diuretika sind keineswegs out. Ohne den Einsatz eines Diuretikums würde häufig eine Therapieresistenz resultieren.

Prof. Battagay: In der Schweiz war lange Zeit die Kombination eines Beta-Blockers mit einem Diuretikum die verbreitetste Kombination, dann die eines ACE-Hemmers mit einem Diuretikum und schliesslich die eines Sartans mit einem Diuretikum. Die in den USA schon länger verwendete Kombination aus ACE-Hemmer mit Amlodipin und vielleicht auch anderen Dihydropyridinen (das ist aber nicht in grossen Studien überprüft), ist eine, die sich mit Sicherheit auch hier in der ganzen Breite der Hypertonie durchsetzen wird. Aber dennoch: Diuretika sind keineswegs out. Ohne den Einsatz eines Diuretikums würde häufig eine Therapieresistenz resultieren.

? Lassen sich die ACCOMPLISH-Erkenntnisse auch auf andere Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems übertragen?

Prof. Messerli: Man kann sagen, dass ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorblocker, also ARBs oder Sartane, über eine vergleichbare Wirksamkeit verfügen und bezüglich Wirksamkeit quasi austauschbar sind. Normalerweise bin ich sehr skeptisch, wenn die Benefits einer Substanzklasse auf eine andere übertragen werden, ohne die Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Ich würde jedoch die gleichen Ergebnisse auch für andere RAAS-Inhibitoren erwarten. Die Sartane jedoch sind zweifellos die am besten verträglichste Klasse an Blutdrucksenkern, weshalb sie auch sehr breit verwendet werden. Ich zögere nicht, einen Kalziumantagonisten mit einem Sartan zu kombinieren.

Prof. Mohaupt: Sartane sind sicherlich in ihrer Wirkung den ACE-Hemmern gleichzustellen, nach allem, was wir über die beiden Klassen wissen, gerade auch was die Herzinsuffizienz betrifft. Zudem scheinen Sartane ein insgesamt geringeres Nebenwirkungspotenzial zu haben als ACE-Hemmer. Allerdings wurden in letzter Zeit Daten zur Sicherheit von Sartanen diskutiert, so dass ich eher mit einer Kombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist beginnen würde, da hierzu die entsprechenden Daten vorhanden sind.

Prof. Battegay: Ich denke auch, dass man die ACE-Hemmer und Sartane wechselseitig ersetzen kann. Ein grosser Vorteil ist die geringere Nebenwirkungsrate, ein Nachteil der höhere Preis des Medikaments.

? Bei welchen Patienten zeigen sich spezifische Behandlungsvorteile einer Kombination aus Sartan und Kalziumantagonist wie Amlodipin?

Prof. Messerli: Typische Kandidaten für eine Kombination aus Sartan und Kalziumantagonist sind Patienten mit Metabolischem Syndrom bzw. Patienten mit hohem Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln. Also Patienten, bei denen wir primär kein Diuretikum einsetzen, da diese die Entstehung eines Diabetes begünstigen können. Sobald klar ist, dass sie Morbidität und Mortalität genauso reduzieren wie die ACE-Hemmer, sollten Sartane bei Hochrisikopatienten den ACE-Hemmern vorgezogen werden. Ich verwende die Kombination Kalziumantagonist-Sartan auch in ganz normalen Fällen von Bluthochdruck, also wenn keine spezifische Indikation vorliegt. Ganz einfach, weil sie so extrem gut vertragen wird.



**Prof. Dr. med.
Franz. H. Messerli**
New York

Prof. Battegay: Die Kombination aus einem Sartan und Amlodipin ist sicher bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie von Vorteil. In Studien mit sowohl weichen Surrogatendpunkten als auch harten Endpunkten haben Sartane bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie im EKG gegenüber Atenolol einen Vorteil bei der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie beim Rückgang der Hypertrophie gezeigt. Ähnliche Daten sind auch zur Progression einer Niereninsuffizienz bzw. für die Proteinurie verfügbar, in dieser Indikation sind Sartane besser dokumentiert bei Hypertonie als die ACE-Hemmer. Betreffend Diabetes sind die Schlüsse nur indirekter Art, aber auch hier sind Kombinationen aus Kalzium-Antagonisten und Sartanen sowie ACE-Hemmern gut etabliert.

Prof. Mohaupt: Bei Hochrisikopatienten kann man aus meiner Sicht klar von einem Vorteil der Kombination Sartan-Kalziumantagonist ausgehen, weil hier eine Nebenwirkung, die erst nach langer Zeit auftritt, geringer ins Gewicht fällt. Zurückhaltend wäre ich dagegen bei jungen Patienten mit einem niedrigen oder allenfalls mittleren Risikopotenzial. Eine Kombination aus Sartan und Kalziumantagonist erweist sich ansonsten natürlich als grosser Vorteil bei Patienten mit ACE-Hemmer-Nebenwirkungen.

? Was empfehlen Sie zum Management der Nebenwirkungen der Kalziumantagonisten?

Prof. Messerli: Wenn man mit Ärzten über Kalziumantagonisten spricht, bleibt das Thema periphere Ödeme nie aus. Natürlich gibt es diese. Aber erstens sind sie dosisabhängig und lassen sich zu einem

gewissen Grad steuern. Zweitens ist inzwischen klar dokumentiert, dass man einen Rückgang der Unterschenkelödeme erreicht, wenn man dem aber einen RAAS-Blocker hinzufügt. Drittens sind nicht alle Kalziumantagonisten diesbezüglich gleich beschaffen. Die Take-home-Message ist klar: wenn Ihr Patient unter Kalziumantagonisten Ödeme hat, geben Sie nicht ein Diuretikum, sondern einen RAAS-Inhibitor hinzu.

Prof. Battegay: An sich sollte man die Nebenwirkung eines Medikaments ja nicht mit einem anderen Medikament behandeln. Wenn aber ein ACE-Hemmer, ein Sartan oder ein DRI diese Nebenwirkung a priori verhindern kann, ist dies natürlich sinnvoll. Die Pathophysiologie der Entstehung der Unterschenkelödeme spricht auch klar dafür. Inzidenz und Ausmass von Unterschenkelödem können durch Kombination von Kalziumantagonisten mit einem RAAS-Hemmer um etwa 50% gesenkt werden.

? Welchen Nutzen bringt ein Diuretikum als zusätzlicher Partner zu einem Sartan und einem Kalziumantagonisten?

Prof. Battegay: Ein Diuretikum trägt wahrscheinlich nicht dazu bei, durch Kalziumantagonisten bedingte Unterschenkelödeme zu reduzieren. Man sollte in diesem Sinne auch erwähnen, dass Diuretika das RAAS-System maximal aktivieren und damit zur Entstehung der Ödeme indirekt beitragen können. Diuretika sind aber grundsätzlich sicher nicht out. Sie sind eine der möglichen Initialtherapien, einzeln oder in Kombination. Diuretika in einer Dreierkombination verwenden wir alleine deswegen, weil die Definition einer Therapieresistenz das Austesten einer maximal dosierten Dreierkombination inklusive eines Diuretikums vorsieht.

Prof. Mohaupt: Dreierkombinationen mit einem Diuretikum sind auch interessant, weil es Patienten gibt, die ganz spezifisch davon profitieren. Das sind Patienten mit einer Herzinsuffizienz oder einer Volumenüberladung etwa im Rahmen einer Niereninsuffizienz, und eben auch Patienten, die ein erhöhtes Frakturrisiko haben, typischerweise postmenopausale Frauen. Bei ihnen können Thiaziddiuretika das Knochenfrakturrisiko deutlich reduzieren und so in einer Langzeitbehandlung der Hypertonie einen Vorteil ausspielen.

Prof. Messerli: Manchmal benötigt man die Gabe von Spironolacton als vierte Substanz neben einem RAAS-Hemmer, einem Kalziumantagonisten und einem Thiazid-Diuretikum. Der wieder etwas mehr hervorgetretene Stellenwert der Aldosteronhemmung ist eine weitere wichtige Erkenntnis der Hypertonie-Behandlung der letzten Jahre.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**