

Mono- oder Kombinationstherapie? Renale Denervation?

Aktuelles Hypertonie-Management

Die arterielle Hypertonie ist in fast allen Regionen der Erde weit verbreitet. Sie ist mit einer dramatischen Erhöhung kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen und Mortalität verbunden und hat sich deshalb weltweit zu einem der bedeutendsten Gesundheitsprobleme entwickelt.



Dr. med. Dominique Evéquoz
Brig

L'hypertension artérielle est très répandue dans presque toutes les régions du monde. Elle est associée à une augmentation dramatique de maladies cardiovasculaires et rénales et de la mortalité et est devenue l'un des problèmes de santé les plus importants.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie ist in den Industrieländern seit den 1980er Jahren konstant hoch. Sie liegt bei 10–30% der Gesamtbevölkerung, wobei sie mit dem Alter deutlich ansteigt. Über 20 % der Europäer haben systolische Blutdruckwerte über 160 mm Hg, bei den über 80-Jährigen liegt dieser Anteil sogar bei 30%. Damit ist sie eine der häufigsten Krankheiten, welche die Grundversorger beschäftigen muss [1]. Die arterielle Hypertonie wird auch bei Jüngeren diagnostiziert: In der Altersgruppe von 25 bis 30 Jahren: ca. 10% der Frauen und 25% der Männer haben hohe Druckwerte. Nach dem 60. Lebensjahr haben nur ca. 25% der Patienten normale Druckwerte. Das Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern ändert sich mit dem Alter. Während es im jugendlichen Erwachsenenalter 2:3 beträgt, überwiegen bei den 60-Jährigen die Frauen mit etwa 4:3 [2].

Die arterielle Hypertonie verläuft meistens ohne Symptome mit unspezifischen Beschwerden wie morgendlichen Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Nasenbluten und Schlaflosigkeit. Erst bei Organschäden treten Symptome wie Dyspnoe, Angina pectoris und Sehstörungen auf. Entsprechend wird sie häufig „silent killer“ genannt. Dies illustriert die Wichtigkeit der Frühdiagnose und der Behandlung der Hypertonie sowie der optimalen Kontrolle der Druckwerte.

Das Ziel der antihypertensiven Therapie ist die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte sich die Therapie nach dem individuellen Fall richten; ausserdem sollten sich andere Risikofaktoren darunter nicht verschlechtern. Die Zielwerte einer antihypertensiven Therapie sind unter anderem davon abhängig, ob bereits Endorganschäden vorhanden sind. Die Empfehlungen der Blutdrucksenkung werden regelmässig publiziert und adaptiert [3]. Die Schweizerische Hypertonie Gesellschaft veröffentlicht regelmässig ihre Empfehlungen. Mit Rücksicht auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurden 2009 einzelne Zielwerte neu definiert (Abb. 1).

Nicht medikamentöse Massnahmen

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie muss von nichtmedikamentösen Massnahmen begleitet werden. Die wichtigste Massnahme ist die Reduktion des Übergewichts. Eine kochsalzarme Diät (tägliche 5 bis 7 g) hat sehr unterschiedliche individuelle Wirkungen. Eine Diät aus Früchten, Gemüse und wenig Fett senkt den systolischen um ca. 5 und den diastolischen Blutdruck um ca. um

3 mmHg. Eine Reduktion des Alkoholkonsums kann ähnliche Resultate haben. Eine sportliche Aktivität – dreimal 30 bis 60 Minuten pro Woche – senkt den Blutdruck um etwa 5 mm Hg. Wird das Training für mehr als eine Woche unterbrochen, steigt aber der Druck wieder an. Schwimmen, schnelles Gehen und Radfahren sind zu bevorzugen.

Medikamentöse Massnahmen

Der Erfolg der medikamentösen Drucksenkung wurde in multiplen Studien bewiesen. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie muss selbstverständlich das gesamte kardiovaskuläre Risiko des Patienten berücksichtigen. In der täglichen Praxis wird aber festgestellt, dass die Ziele der Drucksenkung häufig nicht erreicht werden: Bei ca. 2 Drittel der Patienten liegt der Blutdruck trotz medikamentöser Behandlung oberhalb des Ziels [4].

Die ALLHAT Studie zeigte 2002, dass nur 38% der Patienten (meistens mit einer milden Hypertonie) mit einer Monotherapie kontrolliert werden konnten [5]. Dies wurde später in anderen Studien bestätigt, wie z.B. in der ASCOT [6] Studie benötigten 78% der Hypertoniker zwei oder mehr Antihypertensiva. Relativ rasch nach dem Beginn einer antihypertensiven Behandlung muss entschieden werden, ob eine Monotherapie genügend sein wird oder ob nicht direkt ein Kombinationspräparat bevorzugt werden sollte. Besonders bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren oder bereits mit Endorganschäden sollte primär an eine Kombinationstherapie gedacht werden [7].

Durch Verabreichung zweier Antihypertensiva mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus wird die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Blutdrucksenkung erhöht. Eine Metaanalyse evaluierte die blutdrucksenkende Wirkung einer Kombinations-

ABB. 1 **Behandlungsziel**

Generell Blutdruck
 $< 140/90$ mmHg

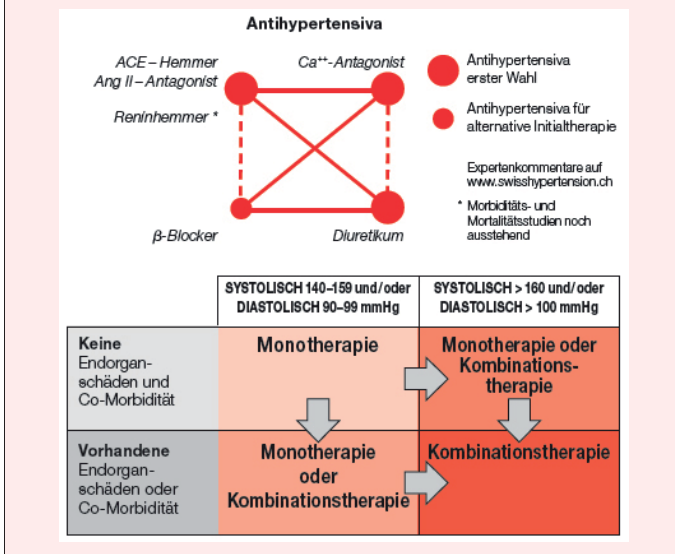
Diabetiker und Nierenpatienten
 $< 130/80$ mmHg

Isolierte systolische Hypertonie*
 < 150 mmHg

* gilt auch für Betagte und Hochbetagte

ABB. 2

Monotherapie und Kombinationstherapie mit Antihypertensiva



therapie von 42 Studien mit insgesamt 11 000 Hypertonikern: Die Kombination von 2 Substanzen ermöglicht einen additiven Effekt auf den systolischen Druck, etwa 5x höher als durch die Verdopplung der Dosis [7]. Mit einer Kombinationstherapie kann der Druck rascher und effizienter gesenkt werden, in der Regel werden auch weniger Nebenwirkungen beobachtet. Fixe Kombinationstabletten haben sich in den letzten Jahren erfolgreich durchgesetzt.

Häufig verwendete Kombinationstherapien

Die Empfehlungen der Schweizerischen Hypertonie Gesellschaft wird in der Abbildung 2 dargestellt.

ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten

Diese beiden Klassen haben sich seit Jahren als Therapie erster Wahl der arteriellen Hypertonie etabliert. Die ACCOMPLISH Studie (Benazepril + Amlodipin oder Hydrochlorothiazid) konnte bei 11 000 Patienten eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität besonders bei Patienten mit metabolischen Störungen zeigen und wurde aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen [8]. Es muss aber erwähnt werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz aus dieser Studie ausgeschlossen worden waren. Die ASCOT Studie (Perindopril und Amlodipin versus Atenolol und Thiazid) ergab ähnliche Resultate [6]. Diese Kombination kann jetzt zuverlässig Hypertoniker behandeln.

Angiotensin II Antagonisten und Kalziumantagonisten

Die Angiotensin II Antagonisten haben sich als Medikamente erster Wahl durchgesetzt und werden häufig bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eingesetzt. Die Fixkombination von diesen Substanzen ist sinnvoll und wirksam. Die Beinödeme (eine häufige Nebenwirkung von Amlodipin) kann von Angiotensin II Antagonisten (ähnlich wie ACE-Hemmer) reduziert werden.

ACE-Hemmer bzw. Angiotensin II Antagonisten und Diuretika

Diese Kombinationen haben sich seit mehr als 10 Jahren etabliert: Die Diuretika stimulieren die Natriuresis mit Blutdrucksenkung aber auch Stimulation des RAAS, welche die ACE-Hemmer bzw.

Angiotensin II Antagonisten erfolgreich verhindern. Perindopril und Indapamid wurden in Fixkombination in der ADVANCE Studie evaluiert und zeigten einen günstigen Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität [10].

Betablocker und Diuretika

Die zwei Substanzen werden schon lange kombiniert, allerdings meistens nicht als Fixkombinationen. Die bereits oben erwähnte Studie [6] zeigte mehr Morbidität verglichen mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten. Die ungünstigen metabolischen Wirkungsprofile dieser beiden Substanzen werden wahrscheinlich verstärkt, so dass diese Kombination nur für schwer einstellbare Hypertonien reserviert werden sollte.

Betablocker und RAAS-Hemmer

Diese Kombination wird nicht als erste Wahl betrachtet.

ACE-Hemmer/Reninhemmer und Angiotensin II Antagonisten

Diese drei Hemmer des RAAS haben unterschiedliche Wirkungsmechanismen: Reninhemmer verhindern die Bildung von Angiotensin, ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I (und gleichzeitig den Abbau des vasodilatatorischen Bradykinins), während die Angiotensin II Antagonisten die Bindung von Angiotensin II an den AT1-Rezeptor blockieren. Die ONTARGET Studie (Kombination von Telmisartan und Ramipril) brachte keinen Vorteil, so dass diese Kombination nicht als Therapie erster Wahl empfohlen wird [9]. Diese Kombination kann aber zur Senkung der Proteinurie eingesetzt werden.

Unkontrollierte und Therapie-resistente Hypertonie

Liegt eine unkontrollierte arterielle Hypertonie vor, dann soll primär an eine «Pseudo-Therapieresistenz» gedacht werden: v.a. technischer Fehler bei der Blutdruckmessung, Mediasklerose, Weisskitteleffekt oder eingeschränkte Compliance in der Medikamenteneinnahme. Als korrigierbare Ursache findet sich am häufigsten die Non-Compliance, typischerweise bei männlichen oder älteren Patienten mit einer grossen Anzahl an Pharmaka. Auch Nebenwirkungen oder subjektives Unwohlsein am Anfang einer Therapie spielen eine wichtige Rolle.

Die therapieresistente Hypertonie wird wie folgt definiert: Ungenügende Blutdruckkontrolle, die trotz ausgeschöpfter, mehrwöchiger Dreierkombination inklusive eines Diuretikums nicht erreicht wird [11]. Die Prävalenz einer therapieresistenten Hypertonie beträgt im Allgemeinen 5 Prozent, an Zentren bis zu 20 Prozent. Obwohl die Definition willkürlich von der Anzahl eingesetzter Antihypertensiva abhängig gemacht wird, beinhaltet der Begriff «therapieresistente Hypertonie» Formen von Bluthochdruck mit korrigierbarer Ursache oder bei denen betroffene Patienten von spezifischen Weiterabklärungen profitieren, bzw. Suche nach sekundärer Hypertonie. Sind eine sekundäre Hypertonie und eine ungenügende Compliance ausgeschlossen dann sollte Spironolactone versucht werden.

Renale Denervation

Die Aktivierung des renalen sympathischen Systems spielt eine Schlüsselrolle in der Genese der arteriellen Hypertonie. Die Hochfrequenzablation der sympathischen Nervenfasern im Bereich der Nierenarterien wird jetzt durchgeführt und hat bisher gute Resulta-

te gezeigt. Es muss aber betont werden, dass die Erfahrungen noch eingeschränkt sind. Diese Therapie sollte idealerweise vorläufig nur bei Patienten mit bewiesener therapierefraktärer Hypertonie und guter medikamentöser Compliance in wenigen Zentren mit genügend Erfahrung durchgeführt werden. Die Patienten sollten alle in einem einheitlichen Register erfasst werden, so dass noch mehr Erfahrungen gesammelt werden können.

Impfung

Ein Impfstoff (CYT006-AngQb) wurde gegen arterielle Hypertonie entwickelt, der sich jedoch noch in der Erprobung befindet. Dieser soll im Patienten die Produktion von Antikörpern bewirken, die spezifisch gegen Angiotensin II gerichtet sind und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vermindern sollen. Insbesondere morgendliche Blutdruckspitzen sollen durch die Behandlung vermieden werden. Die Bedeutung für die Praxis ist unklar, umfangreiche klinische Daten liegen noch nicht vor.

Dr. med. Dominique Evéquo

Spitalzentrum Oberwallis, 3900 Brig
dominique.evequo@hopitalvs.ch

Literatur:

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet* 2008; 371: 1513–8
2. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665
3. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document Giuseppe Mancia, Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei, Ettore Ambrosioni, Michel Burniere, Mark J. Caulfield, Renata Cifkova, Denis Clement, Antonio Coca, Anna Dominiczak, Serap Erdine, Robert Fagard, Csaba Farsang, Guido Grassi, Hermann Haller, Anthony Heagerty, Sverre E. Kjeldsen, Wolfgang Kiowski, Jean Michel Mallion, Athanasios Manolis, Krzysztof Narkiewicz, Peter Nilsson, Michael H. Olsen, Karl Heinz Rahn, Josep Redon, José Rodicio, Luis Ruilope, Roland E. Schmieder, Harry A.J. Struijker-Boudier, Pieter A. van Zwieten, Margus Viigimaa and Alberto Zanchetti. *Journal of Hypertension* 2009, 27:2121–2158
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds KI, Whelton PD, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens* 2004;22:11–9
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 393–404
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906
7. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300
8. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28
9. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. 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: 829–40
11. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (Task Force ESH and ESC), *J Hypert* 2007;25: 1105–1187

Take-Home Message

- ◆ Eine Monotherapie ist nur in weniger als der Hälfte der Patienten genügend
- ◆ Fixe Kombinationstherapien sind bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren Therapie erster Wahl
- ◆ Fixe Kombinationen mit RAAS Hemmer und Kalziumantagonisten haben sich in den letzten Jahren durchgesetzt
- ◆ Die renale Denervation ist viel versprechend sollte aber nur bei therapieresistenten Patienten (≥3 Medikamente und gute Compliance) in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Ein Nationalregister ist notwendig

Message à retenir

- ◆ La monothérapie n'est suffisante que dans moins de la moitié des patients
- ◆ Les thérapies de combinaison à dose fixe sont le traitement de premier choix chez des patients présentant des facteurs de risque multiples
- ◆ Les combinaisons fixes avec des inhibiteurs du SRAA et des inhibiteurs calciques se sont établies ces dernières années
- ◆ La dénervation rénale est prometteuse, mais ne devrait être réalisée que dans le traitement de patients résistants (≥3 médicaments et une bonne adhérence) dans des centres spécialisés. Un registre national est nécessaire