

Blutdruckziele und wie man sie erreicht

Hochdruckkranke werden in der Schweiz erfolgreich behandelt

Die in aktuellen Guidelines vorgegebenen Blutdruckziele, wichtige Gesichtspunkte bei der Wahl der Antihypertensiva in Monotherapie und Kombinationspräparaten sowie die Vorteile der Chronopharmakotherapie für gewisse Hochdruckpatienten waren Themen an den Medidays 2015 in Zürich.

Halid Bas

Gemäss ESC/ESH-Guidelines liegt eine Hypertonie vor bei Blutdruckwerten über 140/90 mmHg (gemessen in der Praxis) oder 135/85 mmHg (bei Heimmessung). Bei Langzeitblutdruckmessungen liegt die Schwelle zur Hypertonie bei 130/80 mmHg für das 24-Stunden-Mittel, bei 135/85 mmHg für das Tagesmittel und bei 120/75 mmHg für das Nachtmittel (1), wie Prof. Dr. med. Benedict Martina, Basel, erinnerte.

Ehrgeizig, aber nicht zu ehrgeizig

Die Therapieschwellen und -zielwerte werden in Europa, in den USA, aber auch in Grossbritannien etwas unterschiedlich angesetzt (*Kasten 1*) und sind immer vor dem Hintergrund des individuellen Risikos zu sehen. Einerseits wird man bei Jüngeren tiefere Blutdruckziele anstreben und bei Älteren weniger aggressiv behandeln. Allerdings soll auch rüstigen Älteren eine wirkungsvolle Blutdrucksenkung nicht vorenthalten werden. Ehrgeizigere Therapieziele (< 140/90 mmHg) werden bei Diabetes sowie Niereninsuffizienz gefordert. Allerdings hat die ACCORD-Studie gezeigt, dass eine aggressive systolische Blutdrucksenkung (durchschnittlich 119 anstatt 133 mmHg) nicht zu weniger kardiovaskulären Ereignissen führte, aber mit mehr Nebenwirkungen verbunden war (4). Deshalb wird heute keine allzu starke Blutdruckreduktion mehr empfohlen.

In Europa sind sich Kardiologen und Hypertoniespezialisten beim Therapieziel im Alter einig, in den USA sehen die neuen Guidelines im Alter einen etwas weniger tiefen Zielwert vor, eine Minderheit möchte aber das frühere Ziel von 150/90 mmHg beibehalten (5). Schweizer Autoren haben versucht, einen Minimalkonsens zu Therapieschwelle und Therapiezielwerten zu formulieren (6) (siehe *Kasten 1*: «Therapiebeginn und Blutdruckzielwerte in europäischen, amerikanischen und britischen Hypertonie-Guidelines und ein Minimalkonsens»). Sie betonen aber auch, dass Therapieziele immer indi-

viduell definiert werden sollen, unter Berücksichtigung des körperlichen und geistigen Zustands des einzelnen Patienten. Für den Erfolg der medikamentösen Blutdrucksenkung sind Nebenwirkungen, Patientenpräferenzen, individuelles Ansprechen, Complianceprobleme und andere Resistenzursachen entscheidend. Daneben ist auch wichtig zu eruieren, wie der Blutdruck gemessen wurde sowie ob Endorganschäden und weitere Risikofaktoren vorliegen. Einen (positiven) prognostischen Wert hat auch der Nachweis eines Absinkens in Ruhe («Dipping»). Wie die Zahlen der schweizerischen Hausarzt-Hypertonie-Datenbank in einer Verlaufsbeobachtung über drei Jahre zeigen, werden Hochdruckkranke hierzulande recht erfolgreich behandelt. So sank der in der Praxis gemessene Blutdruck systolisch (von 145 ± 17 auf 139 ± 16 mmHg) und diastolisch (von 85 ± 12 auf 82 ± 11 mmHg) signifikant, und das Körpergewicht nahm über diesen Zeitraum nicht zu. «Solche Blutdruckwerte werden im übrigen Europa nicht erreicht», lobte Martina, «und auch für den Body-Mass-Index zeigen alle anderen Studien eine Zunahme, die hier nicht stattfand.»

Wichtige Gesichtspunkte zur Wahl der Antihypertensiva

In ihren Guidelines 2015 zur Blutdrucksenkung unterscheidet die Schweizerische Gesellschaft für Hypertonie (SGH) nur vier antihypertensive Wirkstoffklassen: Hemmer des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (RAAS), Kalziumantagonisten, Diuretika als erste Wahl und – als Alternative für die Initialtherapie – Betablocker, wie PD Dr. med. Lukas Zimmerli, Chefarzt Medizinische Klinik, Kantonsspital Olten, erläuterte (7). Dies ist eine Vereinfachung gegenüber den ESC/ESH-Guidelines 2013, die noch mit einem Sechseck (Angiotensinrezeptorblocker [ARB], ACE [angio-

MERKSÄTZE

- ❖ Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-(RAAS-)Blocker, Betablocker, Kalziumantagonisten oder Diuretika sind zur Mono- oder Kombinationstherapie in amerikanischen und europäischen Guidelines empfohlen.
- ❖ In der Regel ist eine Kombinationstherapie notwendig.
- ❖ Mit Blick auf die Compliance sind Fixkombinationspräparate vielversprechend.
- ❖ Vor allem bei täglich einmaliger Dosierung ist auf eine ausreichend lange Wirkdauer zu achten.
- ❖ Vor allem bei therapierefraktärer Hypertonie ist die Chronopharmakotherapie zu beachten.
- ❖ RAAS-Blocker zeigen eine höhere Effektivität bei Einnahme am Abend.

Kasten 1:

Therapiebeginn und Blutdruckzielwerte in europäischen, amerikanischen und britischen Hypertonie-Guidelines und ein Minimalkonsens

	Therapieschwelle	Therapieziel
ESC/ESH 2013		
Junge und rüstige («zwäge») Ältere	≤ 140/90 mmHg	< 140/90 mmHg
< 80 Jahre	≤ 160/90 mmHg	< 140–150/90 mmHg
> 80 Jahre, sofern rüstig	≤ 160/90 mmHg	< 140–150/90 mmHg
Diabetes	> 140/90 mmHg	< 140/85 mmHg
Niereninsuffizienz ohne Proteinurie	> 140/90 mmHg	> 140/90 mmHg (systol. < 130 mmHg mit Proteinurie)
JNC 8 2014		
18–59 Jahre	> 140/90 mmHg	< 140/90 mmHg
> 59 Jahre	> 150/90 mmHg	< 150/90 mmHg
Diabetes und Niereninsuffizienz	> 140/90 mmHg	< 140/90 mmHg
NICE (Grossbritannien) 2011		
< 80 Jahre		< 140/90 mmHg (Hochrisikopat. 135/85 mmHg)
≥ 80 Jahre		< 150/90 mmHg (Hochrisikopat. 145/85 mmHg)
«Minimalkonsens» aus der Schweiz (nach [5])		
Bis 60 Jahre, inkl. Diabetes und Niereninsuffizienz	≥ 140/90 mmHg	< 140/90 mmHg
über 60 Jahre (v.a. > 80 Jahre)	≥ 150–160/90 mmHg	< 140–150/90 mmHg

tensin-converting enzyme]-Hemmer, Kalziumantagonisten, Thiazid diuretika sowie Betablocker und «andere» Antihypertensiva) arbeiteten (1). Grundsätzlich haben die Betablocker in den neueren Guidelines ein Revival erlebt, so Zimmerli. Dies hat auch mit der Erkenntnis zu tun, dass nicht alle Betablocker gleich sind und gewisse Wirkstoffe, zum Beispiel Nebivolol, gegenüber anderen Vorteile bieten. Die Schweizer Guidelines befürworten bei leichtem bis mässigem Risiko und eher geringer systolischer und/oder diastolischer Blutdruckerhöhung eine Monotherapie, sehen aber in hohem und sehr hohem Risiko sowie bei ausgeprägter Blutdruckerhöhung (systolisch ≥ 160 mmHg, diastolisch ≥ 100 mmHg) eine Indikation für den Wechsel zu einer Kombinationstherapie oder für eine initiale Kombinationsbehandlung. Aus verschiedenen grossen Studien ist zudem bekannt, dass eine Monotherapie meist nicht ausreicht, daher kann es auch sinnvoll sein, gleich mit einem Kombinationspräparat zu beginnen. Im Detail divergieren die verschiedenen Guidelines hinsichtlich der empfohlenen Kombination zwischen zwei Wirkstoffklassen. So hat das britische Na-

tional Institute for Health and Care Excellence (NICE) Thiazide und thiazidähnliche Diuretika aus der Initialtherapie verbannt, während die anderen Gremien an ihnen festhalten. Das NICE setzt zudem voll auf ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten. Aufgrund der Resultate der ACCOMPLISH-Studie müsste die Kombination eines RAAS-Hemmers mit einem Kalziumantagonisten viele klinische Endpunkte deutlich besser beeinflussen als die Kombination mit einem Diuretikum (8). Zur unter Hochdruckspezialisten kontrovers diskutierten Frage, ob ein ARB oder ein ACE-Hemmer vorzuziehen ist, gibt es verschiedene Untersuchungen. So fand eine Metaanalyse randomisierter Studien nur für ACE-Hemmer eine signifikante Senkung der Mortalität, nicht aber für ARB (9). Eine andere Studie berechnete für die Verhinderung eines Todesfalls eine NNT (number needed to treat) von 67 für ACE-Hemmer, aber von 335 für ARB (10). «Die Bücher sind hier sicher noch nicht geschlossen, die Zukunft wird zeigen, in welche Richtung es geht», meinte Zimmerli. Für ACE-Hemmer spricht auch der verminderte Bradykininabbau, der zu einer verbesserten Endothelfunktion

führt, wie Zimmerli erklärte. Bei ARB könnte ungünstig sein, dass die nicht blockierten Angiotensin-II-Rezeptoren stimuliert werden, was in Experimenten Gefässwachstum, Entzündung und Fibrose förderte.

Fixkombinationen bieten Vorteile

Die NICE-Guideline 2011 empfiehlt bei einer Indikation für eine Diuretikatherapie explizit, einen thiazidähnlichen Wirkstoff einzusetzen (Chlortalidon [Hygroton®], zurzeit als Monopräparat in der Schweiz nicht mehr im Handel), 12,5 bis 25 mg/Tag, oder Indapamid [Fludex® oder Generika], 1,5 mg/Tag bei verzögerter Freisetzung oder 2,5 mg/Tag). In diesem Zusammenhang erinnerte Zimmerli daran, dass es keine gute Evidenz für einen Therapienutzen von niedrig dosierten Thiaziden im Vergleich zu Placebo gibt und dass niedrig dosierte Thiazide in einigen Studien anderen Antihypertensiva unterlegen waren. Für Thiazide in hoher Dosierung sowie für Indapamid und Chlortalidon gibt es hingegen gute Evidenz für einen kardiovaskulären Nutzen (siehe auch *Kasten 2*: «Chlortalidon als Kombinationspartner wieder gefragt»).

Kasten 2:

Chlortalidon als Kombinationspartner wieder gefragt

Diuretika spielen in vielen Guidelines zur Hypertoniebehandlung seit Langem eine wichtige Rolle, daran erinnerte Prof. Dr. med. Thomas Lüscher, Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich. Es existieren heute viele verschiedene Diuretika:

- ❖ Thiazide (Hydrochlorothiazid, 12,5–25 mg)
- ❖ Schleifendiuretika (Furosemid [Lasix® oder Generika], 10–50 mg; Torasemid [Tozem® oder Generika] 5–200 mg)
- ❖ kaliumsparende Diuretika (z.B. Amilorid [in Moduretic®])
- ❖ thiazidähnliche Diuretika (Indapamid [Fludex® oder Generika] 1,5 mg; Chlortalidon [Hygroton®], 12,5–25 mg)
- ❖ Aldosteronantagonisten (Spironolacton [Aldactone® oder Generika] 12,5–50 mg; Eplerenon [Inspra®] 12,5–50 mg).

Diuretika sind wirksame Antihypertensiva. Sie reduzieren die Häufigkeit von Hirnschlägen und weniger ausgeprägt von Herzinfarkten. Hemmer des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems potenzieren die Wirkung von Diuretika. Am besten belegt sind Chlortalidon in grossen randomisierten Studien bei Hypertonie und Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz.

Chlortalidon hat im Vergleich zu Hydrochlorothiazid (6–15 h) eine wesentlich längere Halbwertszeit von durchschnittlich 50 Stunden. Dies bietet einen Vorteil, wenn einmal die Tabletteneinnahme vergessen wird. In einer Vergleichsstudie bewirkte Chlortalidon zudem eine bessere Senkung des Blutdrucks über 24 Stunden als Hydrochlorothiazid. Diese beruht hauptsächlich auf der stärkeren Blutdrucksenkung während der Nacht. Als Monotherapie ist Chlortalidon seit einiger Zeit in der Schweiz nicht mehr im Handel. Es gibt aber neu ein Kombinationspräparat von Chlortalidon mit dem Angiotensinrezeptorblocker Azilsartan (Edarbyclor®). Die Kombination erzielt eine deutlich ausgeprägtere Blutdrucksenkung als die Einzelsubstanzen, die über eine blosser Addition hinausgeht. In Vergleichsstudien erreichte Azilsartan/Chlortalidon im Vergleich zur Kombination von Azilsartan mit Hydrochlorothiazid bei mehr Patienten den Zielblutdruck. Azilsartan/Chlortalidon wird gut vertragen und zeigt ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil wie Azilsartan/Hydrochlorothiazid.

Quelle: «Hypertoniebehandlung mit Diuretika», Lunchsymposium der Takeda Pharma AG an den Medidays 2015, 4. September 2015 in Zürich.

In Dreierkombinationen sehen europäische, amerikanische und internationale Guidelines einen Platz für Thiazide respektive thiazidähnliche Antihypertensiva. Eindeutige Vorteile für Antihypertensivakombinationen in fixer Dosierung fand eine Metaanalyse sowohl für Compliance und Therapiepersistenz als auch für die Normalisierungsraten bei systolischem und diastolischem Blutdruck (11).

Bessere Behandlung durch Chronopharmakotherapie

Vor allem wenn ein Präparat nur einmal täglich eingenommen wird, hat die Wirkdauer praktische Bedeutung. So eingesetzte Wirkstoffe sollten ein Verhältnis zwischen den Spiegeln von Tal («trough», T)- und Spitzen («peak», P)-Spiegel von mindestens 50 Prozent haben. Dieses T/P-Verhältnis ist besonders hoch für Perindopril (Coversum® oder Generika), Amlodipin (Norvasc® oder Generika), Isradipin (Lomir SRO®),

Nebivolol (Nebilet® oder Generika) sowie Irbesartan (Aprovel® oder Generika) und Losartan (Cosaar® oder Generika) in Kombination mit einem Diuretikum (12).

«Die nächtliche Blutdrucksenkung hat für die kardiovaskuläre Prognose eine besondere Bedeutung», betonte Zimmerli, «und gerade Patienten mit therapieresistenter Hypertonie können von einer abendlichen Einnahme von Antihypertensiva besonders profitieren.» So haben RAAS-Blocker bei abendlicher Einnahme eine höhere Effektivität, da das RAAS in den früheren Morgenstunden eine gesteigerte Aktivität zeigt (13). Bei abendlicher Einnahme von Kalziumantagonisten werden eine stärkere Senkung des Blutdrucks während der Nacht und weniger periphere Ödeme beobachtet. Anders bei Beta-Blockern: Sie sollten tagsüber wirken, da dann der Sympathikus besonders aktiv ist, und daher morgens eingenommen werden. Eine gewisse Vorsicht bei

abendlicher Einnahme ist sicher bei gebrechlichen älteren Patienten geboten, die sonst in der Nacht beim Gang zur Toilette eher stürzen könnten. Hingegen ist bei Diabetikern, die mehr als ein Antihypertensivum einnehmen, die abendliche Verabreichung von einer oder mehreren Substanzen sinnvoll. Dies verbessert gemäss einer Studie die 24-Stunden-Blutdruckkontrolle und vermindert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (14). ❖

Halid Bas

Quellen: Vorträge von Prof. Dr. med. Benedict Martina und PD Dr. med. Lukas Zimmerli an den Medidays 2015, 3. September 2015 in Zürich.

Literatur:

1. Mancia G et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013; 34: 2159–2219.
2. James PA et al.: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507–520.
3. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. www.nice.org.uk/guidance/cg127.
4. Cushman WC et al.: ACCORD Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.
5. Wright JT Jr et al.: Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med* 2014; 160(7): 499–503.
6. Schoenenberger AW, Erne P: What are the current blood pressure targets? *Cardiovascular Medicine* 2015; 18(5):177–178.
7. www.swisshypertension.ch/docs/guidelines_2015_d_leaflet.pdf
8. Jamerson K et al.: ACCOMPLISH Trial Investigators: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2417–2428.
9. van Vark LC et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2088–2097.
10. Brugts JJ et al.: Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: a number-needed-to-treat analysis. *Int J Cardiol* 2015; 181: 425–429.
11. Gupta AK et al.: Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55(2): 399–407.
12. Flack JM et al.: Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 777–787.
13. Schmieder RE et al.: Chronobiologie des Blutdrucks und Chronopharmakotherapie der arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(7): 317–321.
14. Hermida RC et al.: Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(6): 1270–1276.