

Das nächtliche Dipping beeinflussen

Alte und neue Substanzen in der Therapie des Bluthochdrucks

Hypertonie steht in enger Verbindung zu diversen kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen. Neuen Entwicklungen in der Therapie des Bluthochdrucks wurde daher im Rahmen des europäischen Kardiologenkongresses ESC eine eigene Hotline-Session gewidmet. Diesmal mit interessanten Daten zu sehr neuen und sehr alten Substanzen.

LCZ696, die Kombination aus Valsartan mit dem Neprilysininhibitor Sacubitril, ist in den USA und der Schweiz bereits zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen, eine europäische Zulassung wird ebenfalls in Kürze erwartet. Daten der PARAMETER-Studie (Prospective comparison of Angiotensin Receptor neprilysin inhibitor with Angiotensin receptor blocker MEasuring arterial sTiffness in the eldERly) zeigen nun, dass LCZ696 auch ein gutes Antihypertensivum sein dürfte. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck von über 150 mmHg sowie einer hohen Pulsamplitude von mehr als 60 mmHg zunächst für 4 Wochen randomisiert mit 1-mal täglich LCZ696 200 mg oder Olmesartan 20 mg behandelt. Anschliessend wurde über die nächsten 8 Wochen auf die doppelten Dosierungen titriert, und in den Wochen 12 bis 24 bei Nichterreichen der Zielwerte (140/90 mmHg) die Therapie mit Amlodipin (2,5–5 mg) und falls notwendig noch mit Hydrochlorothiazid (6,25–25 mg) erweitert. Primärer Endpunkt war der zentrale aortale systolische Blutdruck (CASP); der brachiale systolische Blutdruck sowie der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) waren sekundäre Endpunkte.

Günstige Effekte erwartet

Der Neprilysininhibitor Sacubitril gilt als echter Hoffnungsträger in der Kardiologie. Er wird in Fixkombination mit dem AT₁-Rezeptorblocker Valsartan unter dem Codenamen LCZ696 getestet. Neprilysin ist ein Enzym für den Abbau endogener vasoaktiver Hormone wie natriuretischer Peptide, Bradykinin oder Angiotensin I und II. Seine Inhibition führt also zum Ansteigen der Plasmaspiegel dieser Substanzen. Daher ist auch die Kombination mit dem AT₁-Rezeptorblocker erforderlich. Sie verhindert eine verstärkte Stimulation des AT₁-Rezeptors und schaltet so die Wirkung des erhöhten Angiotensinspiegels aus. Von der Inhibition von Neprilysin bei gleichzeitiger AT₁-Blockade wird eine Reihe günstiger Effekte erwartet, wie zum Beispiel eine Senkung der Vor- und Nachlast, Beeinflussung von Fibrosierung sowie Senkung von Sympathikotonus und Aldosteronspiegel. In PARAMETER wurde nun auch eine blutdrucksenkende Wirkung demonstriert. Dazu Studienleiter Dr. Bryan Williams vom University College London: «Unsere Hypothese war, dass LCZ696 bei älteren Patienten mit steiferen Arterien gegenüber anderen Antihypertensiva zusätzliche Vorteile bringt.»

PARAMETER zeigt die Überlegenheit von LCZ696. Der CASP sank unter der Prüfsubstanz um 12,6 mmHg, im Vergleich zu

8,9 mmHg unter Olmesartan. Die Senkung des brachialen systolischen Blutdrucks betrug im LCZ696-Arm 13,7 mmHg im Vergleich zu 9,9 mmHg unter Olmesartan. Williams betonte im Rahmen der Präsentation, dass dieses Ergebnis alleine nur von beschränkter klinischer Relevanz wäre. Allerdings zeige LCZ696 auch einige Besonderheiten. So war die Überlegenheit gegenüber der Vergleichssubstanz in den Nachtstunden ausgeprägter als über Tag. Da eine nächtliche Hypertonie mit einem besonders deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, könnte die Verbesserung des Dippings von grösserer praktischer Bedeutung sein als der Gesamteffekt. Williams: «Das war eine erfreuliche Überraschung.»

Neues zur Behandlung der schweren Hypertonie

Ebenfalls von Williams vorgestellt wurden auch die Ergebnisse der Studie PATHWAY 2, die verschiedene medikamentöse Strategien in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie verglich. Konkret ging es um die Erweiterung von Tripeltherapien durch ein viertes Medikament. In PATHWAY 2 wurde ein unkontrollierter Blutdruck definiert als systolischer Druck von mehr als 140 mmHg für Nichtdiabetiker oder 135 mmHg für Diabetiker in der Messung durch den Arzt beziehungsweise 130 mmHg für alle Patienten in der Selbstmessung, unter Behandlung mit drei Antihypertensiva. Es handelte sich also um eine Population mit äusserst schwer behandelbarer Hypertonie, in der nun verschiedene Substanzen als zusätzliches Add-on zur Tripeltherapie evaluiert wurden. Die besten Ergebnisse wurden dabei mit Spironolacton erzielt, das sich sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu Doxazosin und Bisoprolol als überlegen erwies. Durch Zugabe von Spironolacton zur Tripeltherapie gelang es, fast 60 Prozent der Patienten in den Zielbereich zu bringen, bei fast drei Vierteln wurde eine substanzliche Verbesserung der Werte erreicht.

Diuretika bringen in Kombination stärkste Blutdrucksenkung

Eine Substanzgruppe, die häufig dann zum Einsatz kommt, wenn deutliche Blutdrucksenkungen angestrebt werden müssen, sind die Diuretika, die in der Regel als Kombinationspartner in unterschiedlichen antihypertensiven Regimen verordnet werden. Diuretika sind wirksam, kostengünstig und werden meist gut vertragen. Die Nebenwirkungen sind vom genauen Wirkmechanismus abhängig. Unterschieden wird zwischen Thiaziddiuretika, die eine Kaliumdepletion bewirken

EUROASPIRE IV: Blutdruckeinstellung in Europa noch immer suboptimal

Dass nach wie vor Verbesserungsbedarf in der Therapie der Hypertonie besteht, zeigen nicht zuletzt die Daten des European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes (EUROASPIRE). Dieses Register erlaubt nicht nur eine momentane Bestandsaufnahme, sondern auch die Analyse längerfristiger Trends in der kardiovaskulären Prävention. Die multizentrische Querschnittstudie wird seit 1995 durch die European Society of Cardiology und die European Society of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation in regelmässigen Abständen in verschiedenen europäischen Ländern durchgeführt. Im Rahmen des kürzlich erfolgten vierten Surveys der Studie (EUROASPIRE IV) sollten, so Dr. Kornelia Kotseva vom Imperial College London, die Umsetzung der europäischen Empfehlungen zur Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sowie Verbesserungen in der Praxis der kardiologischen Prävention im Vergleich mit EUROASPIRE I-III untersucht werden. Hinsichtlich der Blutdruckkontrolle sind diese Verbesserungen bescheiden. Sowohl in EUROASPIRE III als auch EUROASPIRE IV lag der Anteil der Patienten, deren Blutdruck in den aktuellen Zielbereich gebracht werden konnte, unter 50 Prozent. Positiv sehen kann man die Daten insofern, als die Ergebnisse in den letzten Jahren (von EUROASPIRE III zu IV) besser wurden. Gegenwärtig sind im europäischen Durchschnitt 35 Prozent der Patienten im Zielbereich, 2008 waren es noch 28 Prozent (2).

und daher angeschuldigt werden, ein erhöhtes Diabetesrisiko zu verursachen, sowie kaliumsparenden Diuretika. Letztere erhöhen zwar das Diabetesrisiko nicht, können jedoch eine gefährliche Erhöhung des Kaliumspiegels bewirken. Die Autoren der britischen Studie PATHWAY 3 stellten die Hypothese auf, dass sich durch Kombination dieser beiden Medikamentengruppen in jeweils reduzierter Dosierung das Verhältnis von Wirksamkeit zu Verträglichkeit verbessern lässt. Und sie behielten recht damit, wie die Präsentation der Daten in der Hotline-Session des ESC-Kongresses zeigte. In PATHWAY 3 wurden die Diuretika Amilorid 10 mg allein, HCTZ 25 mg allein sowie die Kombination der beiden zunächst in jeweils halber Dosis verglichen. Nach 12 Wochen wurden die Dosierungen verdoppelt. Die Studie ergab im Kombinationsarm die deutlichste Blutdrucksenkung. Gleichzeitig wurden unter der Kombination keine Hinweise auf vermehrte Nebenwirkungen gefunden. Die Kombination verursachte im Gegensatz zur HCTZ-Monotherapie keine Verschlechterung im oralen Glukosetoleranztest, und es wurden keine Hinweise auf eine problematische Erhöhung des Kaliumspiegels gefunden.



Take Home Messages

- PARAMETER: LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) senkt den Blutdruck deutlicher als Olmesartan und bewirkt vor allem eine Verbesserung des nächtlichen «Dippings».
- PATHWAY 2: In Vierfachkombinationen zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie erwies sich Spironolacton im Vergleich zu Doxazosin und Bisoprolol als das beste Add-on.
- PATHWAY 3: Die Kombination von Thiaziddiuretika mit kaliumsparenden Diuretika führt zu maximaler Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit.
- ATTEMPT-CVD: Der Angiotensinrezeptorblocker Telmisartan bewirkt eine Verbesserung renaler und kardiovaskulärer Risikoparameter.

Besondere protektive Wirkung durch Angiotensinrezeptorblocker?

Ebenfalls im Rahmen der Hypertonie-Hotline wurden die Ergebnisse der japanischen Studie ATTEMPT-CVD vorgestellt, die die Wirkung des Angiotensinrezeptorblockers Telmisartan mit jener anderer Antihypertensiva im Hinblick auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie das Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR) im Urin und das BNP (Brain Natriuretic Peptide) im Plasma verglich. Die Veränderungen der Biomarker wurden dabei als primärer Endpunkt gewählt. Studienleiter Dr. Hisao Ogawa von der japanischen Kumamoto-Universität unterstreicht die Bedeutung von BNP und Albuminurie für das kardiovaskuläre Risiko. In die Studie, die mittlerweile auch publiziert wurde, waren Patienten mit Hypertonie aus 168 Zentren in Japan eingeschlossen und randomisiert entweder mit Telmisartan (n = 615) oder einem Antihypertensivum mit anderem Wirkmechanismus behandelt worden (n = 613). Im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren ging die UACR im Telmisartan-Arm um 12,2 mg/gCr zurück, im Vergleich zu einer Reduktion um 4,1 mg/gCr im Vergleichsarm (p < 0,001). Das Plasma-BNP stieg unter Telmisartan um 0,5 pg/ml und im Vergleichsarm um 3,8 pg/ml (p = 0,044). Im Telmisartan-Arm fiel auch eine numerische Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auf, die jedoch nicht signifikant wurde. Die Blutdrucksenkung war in beiden Armen vergleichbar, die Patienten waren gemäss aktuellen Guidelines sehr gut eingestellt.

Als sekundäre Endpunkte wurden zahlreiche weitere Biomarker bestimmt – darunter hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP), 8-Hydroxy-Deoxy-Guanosin (8-OHdG) im Urin, Serumadiponectin und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Die Ergebnisse sind widersprüchlich. So wurde im Telmisartan-Arm ein ausgeprägter Rückgang von Adiponectin, dabei jedoch auch eine deutlichere Reduktion der eGFR gesehen als im Vergleichsarm. Dazu hält Ogawa fest, dass eine geringe, aber signifikante Reduktion der eGFR keine ungünstige Prognose bedeute und wahrscheinlich klinisch irrelevant sei, insbesondere zumal die Albuminausscheidung unter dem Sartan zurückgegangen sei. In der folgenden Diskussion wies Prof. Thierry Gillebert von der Universität Gent allerdings auf ein nicht unwichtiges Detail der Studie hin: Im Vergleichsarm wurden nur 12,6 Prozent der Patienten mit einem ACE-Inhibitor behandelt. Die Mehrzahl dieser Patienten erhielt also keine in das Renin-Angiotensin-System eingreifende Therapie. ATTEMPT-CVD liefere daher keine Informationen für einen Vergleich zwischen ACE-Inhibitoren und ARB.

Reno Barth

Referenzen:

1. Ogawa H et al.: A trial of telmisartan prevention of cardiovascular diseases (ATTEMPT-CVD): Biomarker study. Eur J Prev Cardiol. 2015 Aug 31. pii: 2047487315603221. [Epub ahead of print].
2. Kotseva K et al. on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015 Feb 16, pii: 2047487315569401 [Epub ahead of print].

Quellen: «Hot Line IV – Hypertension» und «New challenges in a changing research environment», Sitzungen am ESC-Jahreskongress, 29. August bis 2. September 2015 in London.