

1. Einleitung

1.1. Epidemiologische Aspekte

Die kardiovaskulären Krankheiten gehören heute weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Der Hypertonus als Hauptrisikofaktor und häufigste Erkrankung in der westlichen Welt sowie Übergewicht, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und körperliche Inaktivität führen hauptsächlich zur Entstehung und beständigen Zunahme der kardiovaskulären Krankheiten, welche die Lebensqualität und letztendlich die Lebenserwartung in erheblichem Maße beeinflussen (1, 2). Menschen im Alter von über 65 Jahren stellen 60 % der Krankenhausaufenthalte wegen akutem Myokardinfarkt dar, die Hälfte dieser Gruppe besteht aus Patienten im Alter über 75 Jahren. Ältere Patienten sterben auch häufiger an diesen Krankheiten. Die Ein-Jahres-Mortalitätsrate für 65 – 75jährige Personen aufgrund akuten Myokardinfarktes liegt bei 12 %. Für Personen über 75 Jahre beträgt sie 18 % (3).

In den Vereinigten Staaten von Amerika verschlingen die koronaren Herzerkrankungen jährlich etwa 95 Milliarden US-\$ (3). In den USA sind auch heute noch Herzerkrankungen und Hirninfarkte die erst- und dritthäufigste Todesursache und verursachen enorme finanzielle und soziale Lasten. Nach Fischer und Avorn könnte eine Behandlung von Hochdruckpatienten nach evidence-basierten Verfahrensrichtlinien in den USA jährlich etwa 1,2 Milliarden US-\$ Einsparungen erbringen, da Folgekosten gesenkt würden (4). Yosefy et al. (5) ermittelten für 100 israelische Kliniken und 14.800 Hochdruckpatienten, dass bei adäquater Behandlung dieser Patienten netto 977.993 US-\$ eingespart werden könnten und dass 602 Lebensjahre gewonnen werden können. Zwar steigen zunächst die Medikamenten- und Arztkosten, wenn die Patienten intensiver und besser behandelt werden, aber es kommt dann zu einer Senkung der Folgekosten, so dass eine adäquate Hochdruckbehandlung kosteneffektiv ist (6).

Zwischen dem National Health and Nutrition Examination Survey der Jahre 1976 - 1980 und der Jahre 1988 – 1993 stieg der Prozentsatz der US-Amerikaner, die an hohem Blutdruck litten, von 51 % auf 53 %. Unter den Personen mit Bluthochdruck stieg die Zahl der behandelten Patienten im gleichen Zeitraum von 31 % auf 55 %. Diese wachsenden Behandlungszahlen führten zu dramatischen Reduktionen in der Morbidität und Mortalität des Hypertonus. Die altersstandardisierten Todesraten aufgrund von Apoplex fielen um etwa 60 % und an koronarer Herzkrankheit um 53 % in

diesem Zeitraum. Allerdings verlangsamten sich diese erfreulichen Verbesserungen und seit 1993 stiegen die Infarktzahlen wieder an.

Nach He et al. sind etwa 50 Mio. Amerikaner von Hypertonie betroffen, welcher definiert wird als systolischer Blutdruck von > 140 mmHg und/oder diastolischem Blutdruck > 90 mmHg und/oder der Einnahme von Hochdruckmedikamenten (67). Mehr als 26.1 Mrd. Dollar werden jährlich für Medikamente, Arztbesuche und Labortests im Zusammenhang mit Bluthochdruck in den Vereinigten Staaten von Amerika ausgegeben. Auf der Basis der NHANES HI-Daten berichteten Hyman und Pavlik, dass lediglich 27 % der erwachsenen Bevölkerung in der Studie diagnostizierter Hypertoniker Werte unter 140/90 mmHg aufwies (8). Etwa die Hälfte der 42 Mio. Hochdruckpatienten in den USA mit einem Blutdruck von mehr als 140/90 mmHg sind entweder nicht diagnostiziert (13 Mio.) oder diagnostiziert und unbehandelt (7 Mio.) Von den behandelten Patienten sind 58 % unkontrolliert. Von den unkontrollierten Patienten haben 73 % systolische Blutdrücke zwischen 140-160 mmHg und diastolische Blutdrücke von unter 90 mmHg (9). Joffres et al. geben jedoch zu bedenken, dass bei der Interpretation der Prävalenzzahlen die Definition, die der Prävalenzangabe zugrunde liegt, zu berücksichtigen ist (10). So liegen beispielsweise die Prävalenzen von isoliertem systolischem Bluthochdruck nach NHANES III (3rd National Health and Nutrition Examination Survey) in ihrer Studie bei 8 % (11). Hajjar und Kotchen berichteten über 28.7 % Hochdruckpatienten der NHANES-Teilnehmer der Jahre 1999 und 2000. 1999 und 2000 waren 68.9 % der Hochdruckpatienten undiagnostiziert, 58.4 % wurden behandelt (11). Bei lediglich 31 % war der Blutdruck unter Kontrolle. In Großbritannien beträgt die Prävalenz an Bluthochdruck ($> 140/90$ mmHg) bei Erwachsenen zwischen 35 – 64 Jahren 42 % (11a). Hansson et al. erstellten ein Kosten-Krankheitsmodell auf der Basis unterschiedlicher nationaler Gesundheitssysteme, in Frankreich, Deutschland, Italien, Schweden und Großbritannien. Die Basis stellten Literaturstudien und die Ergebnisse der HOT-Studie dar (12). In ihrer Modellrechnung zeigte sich, dass in diesen fünf Ländern etwa 29 Mio. Erwachsene (13 % der Bevölkerung) Bluthochdruck mit Werten über 160/90 mmHg aufwiesen und dass zusätzlich 46 Mio. Erwachsene (21 % der Bevölkerung) Blutdrücke zwischen 140/90 mmHg und 160/ 95 mmHg aufwiesen.

Eine Analyse der Framingham-Studie nach 18 Jahren Nachbeobachtungszeit durch Andersen hat erkennen lassen, dass zwischen der Höhe des systolischen Blutdruckes und der Rate an kardiovaskulären Komplikationen pro 1.000 Patienten pro Jahr eine lineare Beziehung besteht (13). Je niedriger der Blutdruck ist, desto geringer ist das

Risiko einer Komplikation.

Seit Jahren beweisen internationale Studien den Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Bereits Stamler et al. fanden heraus, dass das Risiko eines Bluthochdruckpatienten im Vergleich zum Normotoniker um das Fünffache steigt, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, wenn sein Blutdruck durchschnittlich nicht unter 180/110 mmHg liegt (14). Studien der 80er Jahre wiesen nach, dass bereits eine Blutdrucksenkung von nur 5 - 6 mmHg zur Senkung der koronaren Sterblichkeit von durchschnittlich 14 % und Senkung der Apoplexmortalität von 42 % führt (15). Die Normalwerte der meisten Leitlinien sehen einen Blutdruck von systolisch 120 mmHg und diastolisch 80 mmHg als normal und als Therapieziel bei antihypertensiver Behandlung Werte von unter 140/90 mmHg an (16, 17, 18). Die British Hypertension Society Guideline BHS-IV definiert einen optimalen Blutdruck mit systolisch < 120 mmHg und diastolisch < 80 mmHg. Ein normaler Blutdruck wird definiert mit Werten von systolisch < 130 mmHg und diastolisch < 85 mmHg. Nach diesen Empfehlungen beginnt Bluthochdruck bei einem Blutdruck von 140/90 mmHg (19). Nach den ESH/ESC-Hochdruck-Richtlinien wird der optimale Blutdruck als unter 120/80 mmHg definiert, der normale Blutdruck mit 120 – 129 mmHg systolisch und 80 – 84 mmHg diastolisch und der Bluthochdruck beginnt ab Werten von 140/90 mmHg (16). Auch die JNC VII-Richtlinien definieren Bluthochdruck ab Werten von 140/90 mmHg (18, 20).

Eine Zusammenstellung aus den umfangreichsten epidemiologischen Daten zeigt eine deutliche lineare Beziehung zwischen der Erhöhung des diastolischen Blutdruckes und dem Anstieg des relativen Risikos eines Schlaganfalles oder einer kardialen Komplikation. So steigt etwa mit einer 5-mm-Zunahme des diastolischen Blutdruckes das Schlaganfallrisiko um etwa das Doppelte an, das koronare Risiko erhöht sich um etwa 25 % (15).

Andererseits ist zu bedenken, dass nicht das relative sondern das absolute Risiko einer kardiovaskulären Komplikation von Bedeutung ist. Das absolute Risiko eines Patienten, der lediglich einen Hypertonus und sonst keinerlei Risikofaktoren hat, ist relativ gering. Wie die Daten der MONICA-Studie zeigen, sterben nichtrauchende normotensive Männer ohne Hypercholesterinämie mit einer Häufigkeit von drei Fällen pro 1.000 Personen an koronaren Ereignissen (21). Dieses Risiko erhöht sich bei rauchenden normotensiven Männern ohne Hypercholesterinämie auf das 1.5-fache und steigt bei nichtrauchenden männlichen Bluthochdruckpatienten ohne Hypercholesterinämie auf das 2.7fache, während sie bei nichtrauchenden normotensiven Männern mit einem

Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten oberhalb 5.5 auf das 2.8fache steigt. Rauchende normocholesterinämische Männer mit Hypertonus hingegen haben ein 6.5faches Risiko und Männer mit allen drei Risikofaktoren weisen eine Erhöhung des relativen KHK-Risikos um das 11.1-fache auf. Das Prinzip der Risikopotenzierung für die koronare Morbidität und Mortalität durch eine Zunahme der Risikofaktoren wurde nochmals eindrucksvoll in der INTERHEART-STUDY (22) bestätigt. Trotzdem sind dies bei diesem Maximalrisiko absolut betrachtet etwas über 30 pro 1.000 Personen, die an KHK versterben.

Es gibt eine Reihe von Charakteristika und Lebensstile, die mit einem erhöhten Risiko für eine Koronarerkrankung einhergehen, z.B. eine Ernährung mit einem hohen Anteil gesättigter Fette, Rauchen, exzessiver Alkoholenuss, körperliche Inaktivität, erhöhtes Plasma-Cholesterin und ein niedriges HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride, eine Hyperglykämie bzw. ein Diabetes mellitus, verschiedene thrombogene Faktoren und natürlich ein erhöhter Blutdruck. Darüberhinaus sind auch noch Charakteristika wie Alter, Geschlecht und familiäre Belastung von Bedeutung. Dies alles sollte bei der Berechnung des koronaren Gesamtrisikos berücksichtigt werden (23).

Besonders bei Hochrisikopatienten (Diabetes, Herz- u. Niereninsuffizienz) bewirkt eine Blutdrucksenkung auf 80 mmHg eine zusätzliche Senkung der Mortalität (24).

Die HOT-Studie hat insgesamt gezeigt, dass bei intensiver Senkung des Blutdruckes eine erfreulich niedrige Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen zu beobachten ist, wobei das Phänomen der J-Kurve (Wiederanstieg der Mortalität bei diastolischen Blutdruckwerten < 75 mmHg) nicht zu beobachten war. Nachdem in der Praxis üblicherweise nur ein Teil der Patienten den Blutdruck-Zielwert von 140/90 mmHg erreichen und die anderen Hochdruckkranken ungenügend eingestellt sind, zeigt die HOT-Studie, dass es möglich und wichtig ist nahezu normotensive Werte bei der Blutdruckeinstellung zu erreichen (25, 26). Eine Konsequenz der HOT-Studie ist eine gute, vor allem motivierende, Betreuung des Hypertoniepatienten durch den Arzt. Compliance lässt sich mit möglichst guter Verträglichkeit der Präparate und möglichst wenig einzunehmenden Substanzen verbessern (26).

Dass es für den Blutdruck keinen unteren Schwellenwert gibt, unter dem sich der Effekt auf die Morbidität und Mortalität nicht mehr weiter steigern lässt, wurde in eindrucksvoller Weise durch die HOT-Studie belegt. Sie hat eindeutig gezeigt, dass das Blutdruckziel fast immer erreicht werden kann, wenn konsequent genug behandelt wird. Nur acht Prozent der Patienten in der HOT-Studie konnten den Zielblutdruck nicht erreichen. Dabei wurde aber auch klar, dass fast drei Viertel aller Patienten eine

Kombinationstherapie benötigen, was in der realen Praxis häufig nicht oder nur ungenügend umgesetzt wird. Befürchtungen, dass eine aggressive Blutdrucksenkung die Lebensqualität vermindern könnte, wurden in der HOT-Studie ebenfalls widerlegt. Das Gegenteil war der Fall. Je stärker der Blutdruck abnahm, desto wohler fühlten sich die Patienten (25, 26). Heute gilt in besonderem Maße die Behandlung des Bluthochdrucks sowie von Fettstoffwechselstörungen als Primärprävention der koronaren Herzkrankheit.

1.2. Definition und Einteilung des Hypertonus

Im Jahr 1999 haben die Expertenkommissionen der WHO und der Internationalen Hypertonie-Gesellschaft ihre Richt- und Leitlinien bezüglich Definition und Behandlungsindikation überarbeitet (27).

Nach der Auswertung neuerer Interventionsstudien wie der HOT-Studie musste man feststellen, dass in bisher normal angesehenen Blutdruckbereichen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und Komplikationen bereits spürbar erhöht ist und mit der Blutdruckhöhe korreliert. Daraufhin wurden in Anlehnung an die US-amerikanischen Empfehlungen die Blutdruckgrenzen nach unten korrigiert und der Beginn der Pharmakotherapie vom individuellen Risikostatus des Patienten abhängig gemacht (28). In den letzten Jahren wurden weitere Richtlinien von verschiedenen Komitees verabschiedet, z.B. die ESH/ESC-Hochdruck-Richtlinie sowie die BHS IV/British Hypertension Society Guideline (16, 19). Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen nach JNC VII und ESH/ESC-Richtlinien (16, 18).

Tabelle 1: Amerikanische Empfehlungen zur Klassifikation der Hypertonie und ihrer Schweregrade, entsprechend der Blutdruckwerte von Erwachsenen (JNC VII) des Joint National Committee (18)

Kategorie	systolischer Blutdruck (mmHg)	diastolischer Blutdruck (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prähyperton	< 120 – 139	80 – 89
Hypertonie		
- Stadium I	140 – 159	90 – 99
- Stadium II	≥ 160	≥ 100

Tabelle 2: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen (mmHg) nach ESH/ESC-Richtlinie (16)

Kategorie	systolischer Blutdruck (mmHg)	diastolischer Blutdruck (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	120 – 129	80 – 84
Hochnormal	130 – 139	85 – 89
hyperton:		
- Stadium I	140 – 159	90 – 99
- Stadium II	160 – 179	100 – 109
- Stadium III	≥ 180	≥ 110
- isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Die britische BHS IV-Richtlinie hat analoge Einstufungen (19). Entgegen den europäischen, inclusive der deutschen Leitlinie (17), bezeichnet die amerikanische Einteilung alle Blutdruckwerte ab 120/80 mmHg bis 140/90 mmHg als Vorstufe zur Hypertonie und teilt dann die Hypertonie nur noch in zwei Schweregrade ein.

1.3. Pharmakotherapie des Bluthochdruckes

Sportliche Betätigung, Änderungen der Ernährungsgewohnheiten zur Reduktion des Körpergewichtes sowie Reduktion von Nikotinabusus und Alkoholkonsum sind die primären Anforderungen einer nichtmedikamentösen Therapie eine Normalisierung des Blutdruckes zu erreichen, die jedoch häufig nicht genügen (1, 2). Weitere Probleme sind mangelnde Compliance der Patienten sowie budgetäre Ursachen für die ungenügende Verschreibung von Medikamenten. In Europa und speziell in Deutschland sind weniger als ein Fünftel aller Hypertoniker wirklich normoton eingestellt (29). Jeder Hypertoniepatient sollte individuell nach seinen durchschnittlich gemessenen Blutdruckwerten und seinem kardiovaskulären Gesamtrisiko eingestellt werden. Je höher das Risiko eines Patienten ausfällt, desto frühzeitiger und konsequenter ist sein Blutdruck zu behandeln (1, 2). Nach heutigem Wissensstand sollten Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und/oder Niereninsuffizienz aufgrund ihres hohen kardiovaskulären Risikos bis zu Zielblutdruckwerten von 130/85 mmHg medikamentös behandelt werden. Das Ziel jeder Hochdrucktherapie lautet Prognoseverbesserung durch Risikosenkung und Mortalitätssenkung bei hoher persönlicher Lebensqualität (2).

1.3.1. Antihypertensive Monotherapie und ihre Substanzklassen

Weltweit stehen fünf Substanzklassen für den Beginn der Monotherapie zur Verfügung und zwar Beta-Rezeptoren-Blocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und AT 1-Antagonisten. Es existieren Kriterien, die die individuelle Differentialtherapie der Hypertonie begründen und eine im Hinblick auf Effektivität, Lebensqualität und Organschutz erfolgreiche Therapie erlauben, wie Alter, Kreislaufregulationstyp, Risikokonstellation, Begleiterkrankung und Hypertoniefolgeschäden (30).

Wir haben in unserer Studie ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten in Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt, weswegen diese Substanzklassen im folgenden näher beschrieben werden.

Die Kalziumantagonisten haben einen hohen Stellenwert in der Hochdrucktherapie, da sie zur peripheren Vasodilatation führen und damit effektiv blutdrucksenkend wirken. Dadurch verbessert sich die Organdurchblutung im Organismus. Kalziumantagonisten

blockieren die Kalziumkanäle vom L-Typ. Im offenen Zustand sind diese Kanäle während der Depolarisation der Zellmembran der entscheidende Transportweg, über den Kalzium in die glatten und kardialen Muskelzellen strömt. Dies führt u. a. zur Konstriktion und Zunahme der Inotropie. Es werden drei Hauptgruppen unterschieden: Phenylalkalamine, Benzothiazepine und Dihydropyridin. Alle drei Gruppen bewirken eine Senkung des peripheren Widerstandes über die Weitstellung der Arteriolen, damit eine Reduktion des Afterload und eine Perfusionsverbesserung von Organen, insbesondere des Herzens und der Nieren sowie eine unterschiedlich ausgeprägte Inotropieabnahme des Herzmuskels.

Die Phenylalkalamine und Benzothiazepine senken die Herzfrequenz und wirken antiarrhythmogen. Dies wird zur Behandlung supraventrikulärer tachykarder Rhythmusstörungen genutzt. In der Praxis macht man sich auch die zusätzlichen antiproliferativen, antiaggregatorischen und antiarteriosklerotischen Eigenschaften zunutze. Unbedingt beachtenswert ist auch die Stoffwechselneutralität. Multimorbide Hypertoniker mit chronisch obstruktiver Bronchitis oder Asthma sowie Raucher profitieren zusätzlich von der milden Relaxation der Bronchien und Bronchiolen. Die Dihydropyridingruppe kann dazu noch den Druck im kleinen Kreislauf bei pulmonaler Hypertonie senken.

Pharmakologisch-klinische Differenzierungskriterien für die Anwendung der Kalziumantagonisten sind ihre Vasoselektivität, Wirkungsdauer, Nebenwirkungsprofil, antiarteriosklerotische Potenz und sympathikotone Situation. Kalziumantagonisten sind sehr lipophil, zeigen einen First-Pass-Effekt, haben ein hohes Verteilungsvermögen und werden vorwiegend in der Leber verstoffwechselt.

In Deutschland zählen die Kalziumantagonisten zu den am meisten verordneten kardiovaskulären Therapeutika – dank ihrer hohen antihypertensiven Wirksamkeit, Stoffwechselneutralität, Organprotektion und Verzögerung arteriosklerotischer Veränderungen.

Differenzierungskriterien für die Wahl bestimmter Kalziumantagonisten sind zum einen die unterschiedliche Beeinflussung der Kreislaufregulation, zum anderen Begleit- und Folgeerkrankungen und ihre Wirkungsdauer. Alle Kalziumantagonisten lassen sich gut mit ACE-Hemmern kombinieren (1, 31).

Eine weitere zur Monotherapie in Deutschland zugelassene Stoffgruppe stellen die ACE-Hemmer dar. Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer rufen eine verringerte

Angiotensin II-Bildung sowie eine Erhöhung des Bradykininspiegels im Blut und Gewebe hervor. Bradykinin fördert die Bildung von Prostaglandinen und kann selbst am Endothel eine zusätzliche Vasodilatation bewirken. Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit der ACE-Hemmer und ihrer organprotektiven Effekte wurden seit der Entwicklung und Einführung von Captopril in den 80er Jahren eine Vielzahl weiterer ACE-Hemmer entwickelt. Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Wirkdauer, Vorhandensein von SH-Gruppen, der Hydrophilie und dem Metabolismus. In der Praxis spielt vor allem die Wirkdauer eine entscheidende Rolle. ACE-Hemmer verbessern in weitgehend allen Studien die vaskuläre Compliance (32, 33, 34).

Bei gleicher Drucksenkung sind sie in Hinsicht auf die Organprotektion normalerweise den Diuretika, den Beta-Blockern und in abgeschwächtem Maße auch den Kalziumantagonisten überlegen. Das beinhaltet u. a. den Bereich der strukturellen Normalisierung des Media-Lumen-Verhältnis in der Gefäßperipherie sowie der Verbesserung der Gefäßelastizität und der endothelialen Dysfunktion (32, 35). Ferner wurden signifikante Reduktionen der Intima-media- Dicke sowie der LVH nachgewiesen (32, 36). Dies gilt quasi für alle ACE-Inhibitoren, da positive Studien mit Cilazapril, Perindopril, Sinisopril, Quinapril, Fonisopril, Ramipril und Trandolapril vorliegen (35). Die Verbesserungen hielten auch noch einen Monat nach Absetzen der Medikation an, was die Nachhaltigkeit der Gefäßwandverbesserungen deutlich unterstreicht (32). ACE-Hemmer zeichnen sich des weiteren durch eine sichere blutdrucksenkende Wirkung bei geringen Nebenwirkungen aus. Sie sind Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der Herzinsuffizienz als Spätkomplikation der Hypertonie. Hervorzuheben ist ihre hervorragende Kombinierbarkeit mit anderen Antihypertensiva (37). Das Kardio- und Vaskuloprotektion letztlich zur Mortalitätssenkung und zur Verbesserung der Überlebensraten unter Therapie mit dieser Substanzklasse führen, konnte bisher überzeugend bei Patienten mit Herzinsuffizienz, nach akutem Myokardinfarkt bzw. hohem kardiovaskulären Risiko nachgewiesen werden (55, 56, 57, 58, 74, 75).

1.3.2. Kombinationstherapie

Trotz einer Vielzahl von Antihypertensiva und moderner Methoden zur Erkennung der arteriellen Hypertonie haben zahlreiche epidemiologische (Praxis)-Studien gezeigt, dass insgesamt nur zehn bis 30 % aller Hypertoniker normoton eingestellt sind. Die Gründe dafür sind mannigfaltig und reichen von der mangelnden Patientencompliance

bis hin zur Inkonsequenz der Therapiegestaltung durch den behandelnden Arzt. Bei Nichterreichen der Normalwerte mit einem Antihypertensivum sollte spätestens nach drei Monaten ein Präparat einer anderen Substanzklasse ausgewählt werden oder durch Zugabe eines zweiten Medikamentes eine Kombinationstherapie versucht werden. Vorteile der Zugabe eines zweiten Medikamentes sind nicht nur eine Wirkungsverstärkung, sondern auch die Tatsache, dass die Kombination Nebenwirkungen reduzieren oder sogar aufheben kann. Beispielsweise kann das ‚Herzrasen‘ unter Nifedipin unter Zugabe eines selektiven Beta-Rezeptoren-Blockers oder Ödeme unter dem Beta-Rezeptoren-Blocker durch Zugabe eines Diuretikums vermindert werden. Ziel ist immer das Erreichen der Normotonie.

Zahlreiche Interventionsstudien, wie z. B. HOT, INVEST, AASK u. a. haben belegt, dass im Durchschnitt 2.8 bis 3.8 Antihypertensiva zum Erreichen der Zielblutdruckwerte notwendig waren (6, 26, 44, 45). In der Praxis ist das nicht nur aus budgetären Gründen von der Seite des Arztes her ein Problem, es kommen auch häufig Unsicherheiten des Arztes in der Auswahl der „passenden“ Antihypertensiva zum Kombinieren hinzu und von der Seite des Patienten spielt die hohe Tablettenzahl bei meist fehlendem Leidensdruck eine enorm negative Rolle in der Einhaltung der Compliance.

Einerseits versucht man jetzt von offizieller Seite früher, sogar initial mit Kombinationen zu beginnen, andererseits existieren noch viele Bedenken gegen ein solches Vorgehen. Die Amerikaner empfehlen beispielsweise erstmals die initiale Kombinationstherapie, wenn der Zielblutdruck mehr als 20/10 mmHg unter dem mehrfach gemessenen aktuellen Blutdruckwert liegt (18). Die Europäer und auch die Deutsche Hypertonie-Liga empfehlen diesen Einstieg allerdings mit der Einschränkung, dass die Einzeldosen der Kombinationspartner nur die Hälfte der sonst üblichen Dosierungen in der Monotherapie betragen sollen (16, 17). Die am weitesten verbreiteten Kombinationen in der Praxis sind ACE-Hemmer bzw. AT 1-Antagonisten mit niedrig dosiertem HCT (12.5 mg).

Beta-Blocker plus HCT haben den Nachteil, dass sie die Insulinresistenz verstärken, die ohnehin schon bei ca. zwei Drittel aller Hypertoniker vorliegt (46). ACE-Hemmer plus Kalziumantagonisten entfalten dagegen additive hypotensive Effekte, sind metabolisch absolut neutral bis vorteilhaft und verfügen darüber hinaus über ausgesprochen hohe organprotektive Potenzen.

Derzeit sind vier Fixkombinationen mit ACE-Hemmern plus Kalziumantagonisten auf

dem deutschen Markt zugelassen: Ramipril plus Felodipin (Delmuno[™]), Trandolapril plus Verapamil retard (Tarka[™]), Enalapril plus Nitrendipin (Eneas[™]) und Delapril plus Manidipin (Vivace[™]). Üblicherweise wird die Pharmakotherapie mit einem der beiden Kombinationspartner begonnen und bei zwar vorhandener, jedoch nicht ausreichender Drucksenkung der Kombinationspartner verabreicht. Der Vorteil für fixe Kombinationspräparate besteht zum einen in der Beibehaltung einer Ein-Tabletten-Strategie, was für die Patientencompliance von hohem Wert ist, und zum anderen in der Tatsache, dass die Dosierungen der Partner gewöhnlich in 12-Arm-Studien getestet [erste diesbezügliche Studie von Scholze et al. (47)] und die optimale Version mit dem günstigsten Wirkungs-/Nebenwirkungs-Verhältnis zur Zulassung eingereicht ist. Das erspart dem Hausarzt teilweise problematische, zeitraubende und die Compliance beeinflussenden Einzeltitrationen (30, 47, 48).

1.4. Aufgabenstellung

In der Einleitung wurde ausgeführt, dass der Anteil normotensiv eingestellter Hypertoniker weltweit unter 30 % und in Deutschland noch tiefer liegt. Eine Möglichkeit, diese Situation zu verbessern, könnte der frühzeitige bzw. sogar initiale Einsatz von antihypertensiven Kombinationen sein, da einerseits hiermit der Blutdruck signifikant stärker gesenkt wird und sich andererseits häufig zusätzliche synergistische organprotektive Effekte ergeben. Eine Kombination aus Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern hat in der HOT-Studie bereits ihre hohe antihypertensive Potenz im Erreichen von Normwerten bei gleichzeitig vergleichsweise niedriger Morbidität und Mortalität unter Beweis gestellt (26).

Neben einer additiven Blutdrucksenkung fällt vor allem die metabolische Neutralität bzw. Verbesserung bezüglich der Insulinresistenz und der Lipide ins Gewicht (47, 84).

In allen Outcome-Studien mit ACE-Hemmern plus Kalziumantagonisten, wie z. B. INVEST oder ASCOT-BPLA war die Diabetes-Neuerkrankungsrate um ein Viertel niedriger als unter der Kombination von Beta-Blockern plus Diuretika (44, 49).

Die bisherigen Interventionsstudien basierten auf der schrittweisen Zugabe eines Kombinationspartners, welcher im vorgegebenen Studiendesign von den Prüfarzten auch so realisiert wurde. Damit könnten die Nebenwirkungen jeweils relativ konkret auch den jeweiligen Substanzen zugeordnet werden und die Gefahr von Hypotensionen war mit diesem Vorgehen minimiert.

Legt man den internationalen Paradigmenwechsel im Therapieregime mit Beginn einer antihypertensiven Kombinationstherapie zugrunde, um die Hochdruckeinstellung

insgesamt zu verbessern, so bleibt die Frage der Sicherheit bei einem derartigen Vorgehen im konkreten Fall der (Fix-)Kombination bisher ungelöst (16, 19).

Ziel der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Pilotstudie war es zu überprüfen, ob der initiale Einsatz einer Fixkombination, bestehend aus Ramipril 2.5 mg plus Felodipin ER (2.5 mg) im Vergleich mit der Monotherapie von 2.5 mg Felodipin ER für den Patienten ungefährlich und sicher ist. Ausgemacht wurde das Hauptzielkriterium an der maximalen Drucksenkung nach Einnahme in Verbindung mit Orthostasesymptomen (symptomatischen sowie asymptomatischen Hypotensionen) und der Erfassung aller unerwünschten Arzneimittelreaktionen in den ersten 24 Stunden nach Tabletteneinnahme.

Sekundäre Ziele beinhalteten die antihypertensive Wirksamkeit und die Beeinflussung der Blutfette und des Blutzuckers sowie die Nebenwirkungsrate über den gesamten Studienverlauf.

Die gesamte Studie verglich in jeweils drei randomisierten Gruppen die jeweiligen Monotherapien [Ramipril (= Delix^R), Felodipin (= Munobal^R)] mit der Fixkombination [Ramipril plus Felodipin (= DelmunoTm)].

Meine Aufgabe bestand im Vergleich der Fixkombination mit dem Kalziumantagonisten.

Die Medikamentenkonstellation wurde deshalb aus allen zur Verfügung stehenden Fixkombinationen (ACE-Hemmer plus Kalziumantagonisten) ausgewählt, weil neben der Volldosis mit jeweils 5 mg auch in der Fixkombination ein Präparat mit der halben Volldosis (jeweils 2.5 mg) zur Verfügung steht, was den Kriterien der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur initialen Kombinationstherapie weitgehend entspricht. Außerdem wurden nur Patienten mit den Hypertonieschweregraden II und III berücksichtigt, die per definitionem einen Blutdruck aufweisen, der mindestens 20/10 mmHg über dem Zielblutdruck liegt.

Schwerpunkt der Arbeit lag auf der genauen Überwachung des Blutdruckes mittels ABDM (Ambulantes Blutdruck-Monitoring) und Registrierung aller subjektiven Beschwerden in den ersten 24 Stunden nach Medikamenteneinnahme.

Asymptomatische orthostatische Reaktionen waren per definitionem systolische Blutdruckabfälle größer 30 mmHg bei gleichzeitigem Anstieg der Herzfrequenz von mehr als 20 Schlägen/min innerhalb der ersten sechs Stunden nach Medikamenteneinnahme. Symptomatische orthostatische Hypotensionen lagen dann vor, wenn neben diesen aufgeführten Blutdruckkriterien temporäre subjektive Beschwerden sowie Schwindel, Synkope, Übelkeit, Palpitationen etc. auftraten.