

Hexal-Highlights zum 27. ESH-Kongress 2017

Kongress der *European Society of Hypertension* 16. bis 19. Juni 2017 in Mailand, Italien

Vom 16. bis 19. Juni fand in Mailand das 27. Treffen der *European Society of Hypertension* statt. Experten auf dem Gebiet der Kardiologie aus verschiedenen Ländern der Welt präsentierten und diskutierten die aktuellen Erkenntnisse zum Thema Hypertonie und dem Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen.

Hypertonie betrifft weltweit etwa 40 % der Bevölkerung und leistet damit den größten Beitrag zur globalen Krankheitslast und Mortalität [1]. Jährlich sterben etwa 9,4 Millionen Menschen an dieser Erkrankung und die Anzahl der betroffenen Patienten steigt weiter an. Auch die wirtschaftliche Belastung von etwa 192 Milliarden Euro jährlich für Europa ist nicht zu unterschätzen, betonte *Prof. Borghi, Bologna*, in seinem Vortrag. Aufgrund der hohen Prävalenz und der häufigen Assoziation zu Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen stellen die Prävention, die Diagnose und Behandlung sowie die effektive Kontrolle des Bluthochdrucks eine wichtige Herausforderung für den Gesundheitssektor dar [2].

Einfluss der SPRINT-Studie auf das heutige und zukünftige Management von Bluthochdruck

Im Rahmen der SPRINT-Studie [3] wurde der Effekt einer intensiven Blutdrucksenkung auf einen systolischen Blutdruck von 120 mmHg mit dem in den Leitlinien empfohlenen Zielwert von 140 mmHg verglichen. Bei Betrachtung des primären Endpunkts konnte mittels der aggressiveren Blutdrucksenkung ein um 25 % reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen beobachtet werden, die Sterblichkeit sank um 27 %. Daraufhin propagierten die Autoren für alle hypertonen Patienten eine intensiviertere antihypertensive Therapie [3], die auch auf dem diesjährigen ESH-Kongress in vielerlei Hinsicht diskutiert wurde.

Besonders der Transfer der Studienergebnisse in den klinischen Alltag gestaltet sich schwierig, da die in der SPRINT-Studie verwendete automatische Blutdruckmessung (AOBP; *automated office blood pressure*) derzeit nur selten angewendet wird. Zudem erfolgt eine Blutdruckmessung in der Routine weniger standardisiert als in klinischen Studien, sodass Messfehler und Ungenauigkeiten das Ergebnis der Blutdruckmessung verfälschen können [4]. Bei einer manuellen Messung ist deshalb unbedingt auf eine korrekte Durchführung zu achten und Patienten sollten vor der Messung mindestens zehn Minuten ruhen. Auch der „Weißkittel-Effekt“, der durch die Anwesenheit von medizinischem Personal ausgelöst wird, ist nicht zu unterschätzen. Durch eine 24-stündige automatische Messung, die der Patient zu Hause

durchführt (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), kann dieser Effekt deutlich reduziert werden und die Methode daher als Ergänzung bei einer Diagnosestellung dienen [5-7]. Trotz eines erhöhten Bedarfs an finanziellen Mitteln und des Platzes für separate Messräume, in denen die Patienten ungestört sind, sollte auch die AOBP zur Diagnosebestätigung in die Routine integriert werden [8, 9].

Bei der AOBP werden durch multiple Messungen und ohne den „Weißkittel-Effekt“ grundsätzlich niedrigere Blutdruckwerte als durch die konventionellen Messmethoden erreicht [4]. So liegt der mittels AOBP bestimmte Blutdruck durchschnittlich 15/8 mmHg unter dem in der Arztpraxis manuell gemessenen Blutdruck und 10/4 mmHg unter dem zu Hause gemessenen Wert [10]. Der in der SPRINT-Studie angestrebte Zielblutdruck von 125/85 mmHg korrespondiert daher mit einem konventionell ermittelten Wert von 140/90 mmHg [11], sodass eine aggressive Absenkung des Zielblutdruckes nach Vorbild der SPRINT-Studie laut Meinung von *Prof. Jelakovic* nicht für sinnvoll erachtet wird [8]. Auch *Prof. van de Borne, Brüssel*, hält eine starke Absenkung des Zielblutdrucks auf systolisch 120 mmHg nicht für richtig und begründete dies mit den Ergebnissen der HOPE-3-Studie. Hier erwies sich die unspezifische Blutdrucksenkung eines hochnormalen Blutdrucks von durchschnittlich 138/81 mmHg bei moderatem kardiovaskulärem Risiko als ungeeignet zur Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen [12]. Zur Vorsicht ermahnte *Prof. van de Borne* besonders bei Patienten mit Diabetes. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem Ausgangsblutdruck von über 140 mmHg eine antihypertensive Therapie die Mortalität und das kardiovaskuläre Risiko reduzieren kann. Bei einem Ausgangswert von unter 140 mmHg ist eine weitere Blutdrucksenkung allerdings mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, ohne dabei einen weiteren Vorteil zu schaffen [13, 14]. Auch bei älteren hypertonen Patienten (>65 Jahre) ist Vorsicht geboten: eine intensive Blutdruckkontrolle (systolischer Blutdruck <140 mmHg) resultiert zwar in einer Reduktion der kardiovaskulären Risiken und der damit verbundenen Mortalität, allerdings steigt gleichzeitig das Risiko für Nierenversagen, Hypotension, Synkopen und das Auftreten anderer unerwünschter Effekte [15, 16].

Schlechte Blutdruckkontrolle und ihre Gründe

„Eine Senkung des Zielblutdrucks auf systolisch 120 mmHg würde die aktuell schon schlechte Kontrollrate noch weiter verschlechtern“, kritisierte *Prof. Williams, London*, und wies damit auf die aktuelle globale Rate der Blutdruckkontrolle von nur 32,5 % der behandelten Patienten hin [17]. Die Ursachen für die schlechte Erfolgsrate sind vielfältig, wie *Prof. Poulter, London*, erläuterte. Unwirksame Medikamente, resistenter Bluthochdruck, Unklarheiten bezüglich der Leitlinien, hohe Kosten für die Medikamente sowie Nebenwirkungen spielen dabei nur eine

kleinere Rolle. Die größte Herausforderung sei die Überwindung einer schlechten Adhärenz der Patienten und die abwartende Haltung der behandelnden Ärzte (*physicians inertia*). Zeigt eine Therapie keinen Erfolg, behalten 84 % der Ärzte trotzdem die bestehende Behandlung bei. Nur 16 % versuchen durch eine Dosiserhöhung, einen Wechsel des Präparats oder eine duale Therapie eine Kontrolle des Blutdrucks zu erreichen. Auch werden häufig begleitende patientenspezifische Faktoren wie Rauchen, Alkoholgenuss oder eine zusätzliche Medikamenteneinnahme aufgrund von Komorbiditäten nicht umfassend berücksichtigt, deren Einfluss auf die Blutdruckkontrolle ist jedoch nicht zu unterschätzen [18].

Insgesamt 83,7 % der Patienten mit fehlender Blutdruckkontrolle sind nicht-adhärenz [19], folgen also nicht der vom Arzt vorgegebenen Behandlungsstrategie hinsichtlich Zeitpunkt, Dosierung und Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme. Die Adhärenz sei dabei ein dynamischer Prozess, der im Therapieverlauf um durchschnittlich 0,15 % pro Monat abnehme, erläuterte Prof. Tsioufis, Athen [20]. Gleichzeitig kann sich die Adhärenz vor und nach einem Kontrolltermin beim Arzt kurzfristig erhöhen (*white coat adherence*) und so das Erreichen einer effizienten und dauerhaften Blutdruckkontrolle deutlich erschwert werden [21].

Die Gründe für fehlende Adhärenz sind vielfältig und reichen von fehlender Kommunikation zwischen Arzt und Patient über Probleme mit der Therapie (Nebenwirkungen, hohe Komplexität), der Krankheit im Allgemeinen (Schwere der Symptome oder keine Symptome, Komorbiditäten, Depression) bis hin zu patientenspezifischen Parametern wie Vergesslichkeit, mangelndem Vertrauen in die Therapie und dem sozioökonomischen Status (Abbildung 1).

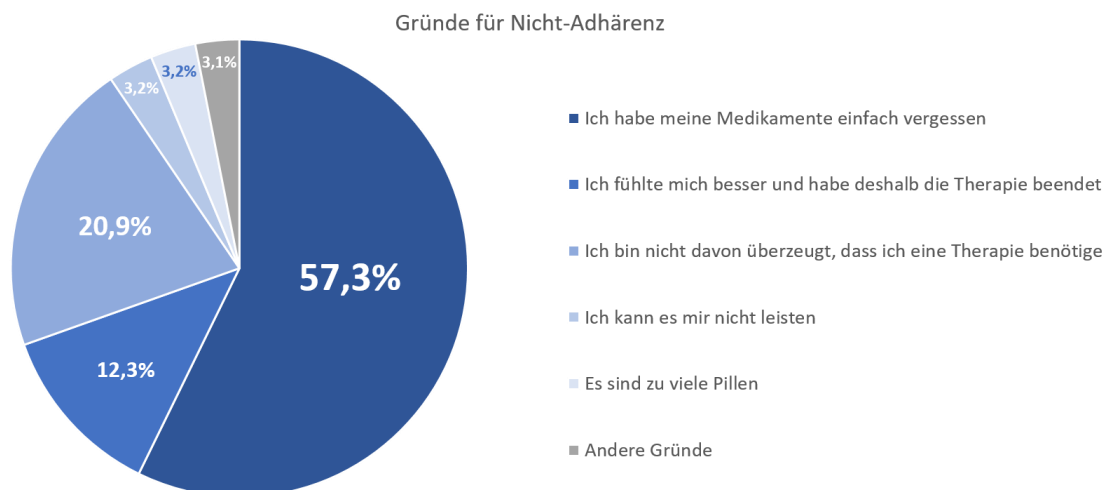


Abbildung 1: Gründe für Nicht-Adhärenz; modifiziert nach [22].

Dem Arzt stehen zur Überprüfung der Adhärenz seiner Patienten nicht-invasive Methoden (z. B. direkte Kommunikation, Patiententagebuch, Fragebögen, retrospektive Analyse der Rezepteinlösungen, Zählen der verbleibenden Pillen) und invasive Methoden wie der biochemische Nachweis von Wirkstoff-Metaboliten im Urin zur Verfügung. Prof. Tomaszewski,

Manchester, empfiehlt unbedingt eine Überprüfung der Adhärenz, da dadurch zum einen eine Erklärung für eine vermeintliche Therapie-Resistenz gefunden werden kann und das Arzt-Patienten-Verhältnis verbessert wird. Zum anderen lassen sich unnötige Therapie-Eskalationen vermeiden, überflüssige Medikamente können möglicherweise abgesetzt und dadurch Kosten eingespart werden [22]. Auch *Prof. Corrao, Mailand*, betonte in seinem Vortrag, wie wichtig eine hohe Adhärenz bei der antihypertensiven Therapie, besonders im Hinblick auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos, sei. Bei einer hohen Adhärenz (>75 %) könne die Rate der Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen um 25 % reduziert werden [23, 24].

Wie kann die Adhärenz verbessert werden?

Der wichtigste Aspekt mit positiver Wirkung auf die Adhärenz ist eine gute Interaktion zwischen Arzt und Patient, erläuterte *Prof. Burnier, Lausanne*. Allein schon die Überprüfung der Adhärenz auf regelmäßiger Basis kann die selbige verbessern, sodass eine intensive Betreuung bis zum Erreichen einer stabilen Blutdruckkontrolle empfohlen wird. Patienten müssen über ihre Krankheit informiert sein, die Ziele, Effekte und besonders auch die Nebenwirkungen ihrer Therapie kennen, sollen motiviert werden und müssen wissen, was erforderlich ist, um ihre Therapieziele zu erreichen. Die umfassende Information wirke jedoch nur positiv, wenn Patienten sie auch verstünden, sodass *Prof. Burnier* eine einfache Sprache, klare Instruktionen und die Verwendung von Broschüren, Websites oder Videos [25] empfahl [26]. So besitzen gut informierte Patienten generell eine positivere Einstellung gegenüber einer Pharmakotherapie und zeigen daher eine höhere Persistenz. Zudem sei es wichtig, den Patienten mit in die Therapieentscheidung einzubeziehen [27], ihn zum Selbst-Management (z. B. eigenständige Blutdruckmessungen) zu ermutigen [28] sowie seinen Sorgen und Ängsten respektvoll und empathisch zu begegnen [29], um eine vertrauensvolle Basis zu schaffen [30].

Es gibt zahlreiche Interventionsstrategien, die darauf zielen, das Patientenverhalten hinsichtlich einer optimalen Adhärenz zu formen oder zu verstärken. Dazu gehören die Ausarbeitung eines einfachen medikamentösen Behandlungsplans, Erinnerungsstrategien wie z. B. telefonische oder elektronische Erinnerungen oder die Wahl einer einfachen Medikamentenverpackung (z. B. Blister). Weiterhin können eine soziale Unterstützung durch Freunde und Familie, Hausbesuche sowie ausführliche Beratungen hilfreich sein [25]. *Prof. Burnier* nannte weiterhin kleine Tipps, die von den Patienten schnell und einfach umgesetzt werden können und dennoch große Wirkung haben. So haben sich die Kopplung der Medikamenteneinnahme an regelmäßige Aktivitäten wie z. B. das morgendliche Zähneputzen,

Ersatzrationen der Medikamente im Auto oder am Arbeitsplatz und Erinnerungshilfen wie Sticker oder ein Pillenkalender gut bewährt [26].

Nutzung neuer Technologien

Auch eine regelmäßige Blutdruckmessung zu Hause kann die Adhärenz zu einer antihypertensiven Therapie deutlich verbessern. So konnte im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie eine um 18 % höhere Adhärenz bei Verwendung eines automatisierten Messgerätes für den Hausgebrauch (HBPM, *home blood pressure measurement*) nachgewiesen werden [31]. Die Kombination des HBPM mit einer automatischen, elektronischen Übermittlung an den behandelnden Arzt steigert die Erfolgsrate noch weiter. Im Rahmen der TeleBPCare-Studie konnte im Vergleich zu einer konventionellen Blutdruckmessung in der Arztpraxis eine um 12 % höhere Blutdruckkontrolle ($<0,05$) erreicht werden. Zudem war seltener eine Anpassung der Medikation nötig (9 vs. 14 %), die Lebensqualität der Patienten war erhöht und Kosten für Medikamente konnten reduziert werden [32]. Diese Methode ist zwar effektiv, jedoch nur schwer in den Alltag von Arzt und Patient einzubetten (hoher Zeitaufwand für beide Seiten, hohe Anschaffungs- und Unterhaltungskosten) [33].

Die Integration von Smartphones in den medizinischen Alltag könnte hier Abhilfe schaffen, erläuterte *Prof. Parati, Mailand*, und stellte die ESH CARE-App vor, die in Zusammenarbeit der Universität Mailand Bicocca, des *Istituto Auxologico Italiano*, der *European Society of Hypertension* und der *Italian Society of Hypertension* entwickelt wurde. Diese App stellt Informationsmaterial für den Patienten zur Verfügung und sammelt Daten zu Blutdruckmesswerten, Körpergewicht und Größe. Durch eine Kopplung dieser App mit einer Internet-Plattform (Misuriamo), auf welcher die Einsicht der Daten für den Arzt möglich ist, kann die Effektivität einer antihypertensiven Therapie deutlich gesteigert werden. Im Rahmen der POST-Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination von HBPM mit der App und Internet-Plattform in 87,5 % der Patienten eine effektive Blutdruckkontrolle erreicht wird (Abbildung 2). Die Integration von Informations- und Kommunikations-Technologien in den klinischen Alltag könnte daher eine Optimierung des Hypertonie-Managements bewirken: Patienten werden stärker in die Therapie involviert, wodurch sich ihre Adhärenz verbessert, während die dynamische Kontrolle des HBPM mittels Internet die abwartende Haltung der behandelnden Ärzte reduzieren kann [33, 34].

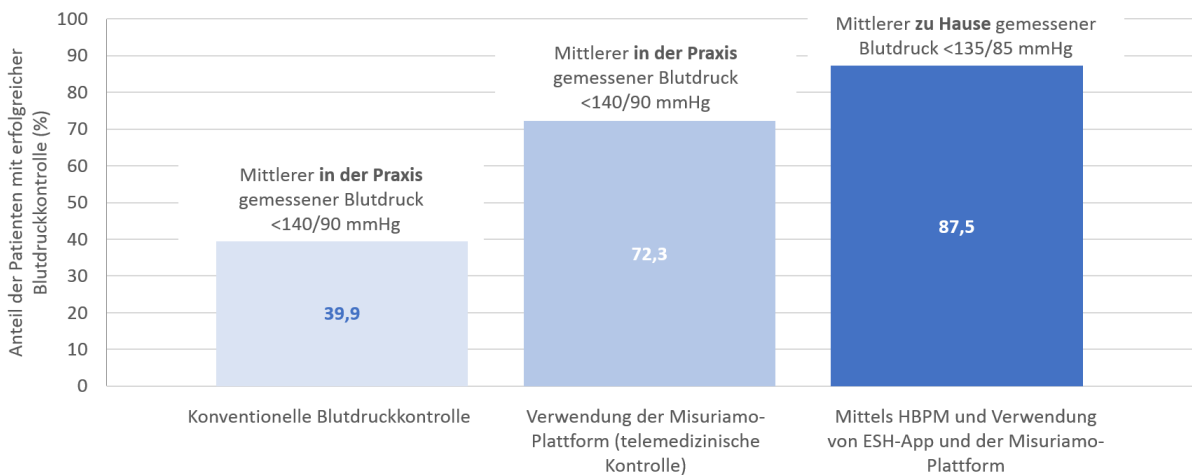


Abbildung 2: Ergebnisse der POST-Studie. Die Verwendung telemedizinischer Unterstützung in Form der ESH CARE-App sowie der Internet-Plattform Misuriamo führt zu einer besseren Blutdruckkontrolle; modifiziert nach [34].

Fixed-Dose-Kombinationen zur Verbesserung der Adhärenz

In den aktuellen Richtlinien wird als initiale Therapie bei leichtem Bluthochdruck eine sequenzielle Monotherapie empfohlen [9], diese Therapieform ist jedoch nur bei wenigen hypertonen Patienten wirksam, sodass in den meisten Fällen der Einsatz von zwei antihypertensiven Medikamenten notwendig ist [35], erklärte *Prof. Volpe, Rom*. Problematisch ist jedoch, dass mit steigender Anzahl der Medikamente die Wahrscheinlichkeit für eine Nicht-Adhärenz deutlich erhöht ist (Abbildung 3) [22, 36].

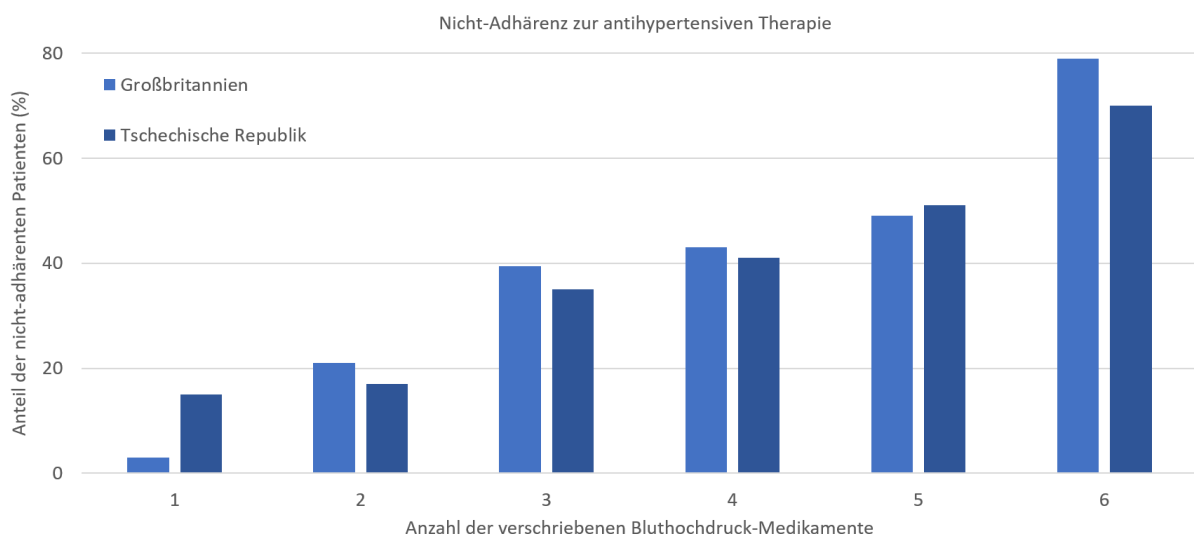


Abbildung 3: Die Nicht-Adhärenz zur antihypertensiven Therapie steigt mit Anzahl der einzunehmenden Medikamente; modifiziert nach [36].

Die Einnahme mehrerer Wirkstoffe in Form einer einzigen Tablette als Fixed-Dose-Kombination (FDC, oft auch als SPC, *single pill combination*, bezeichnet) hat sich – unabhängig von Alter, Komorbiditäten oder der Tablettenanzahl vor der Einführung einer FDC

– zur Verbesserung der Adhärenz gut bewährt, berichtete *Prof. Mancica, Mailand* [37]. So ergab die Meta-Analyse diverser Studien eine deutliche Überlegenheit der FDC gegenüber einer freien Kombination der Monokomponenten. Die Verwendung der FDC erbrachte im Vergleich zur freien Kombination eine um 21 % erhöhte Adhärenz ($p=0,02$) und eine effizientere Blutdruckkontrolle bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen [38].

Mögliche Vorteile bei Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Neben einer nachweislich gesteigerten Adhärenz ist es aufgrund der synergistischen Effekte zudem effizienter, eine bestehende Therapie mit einer anderen Wirkstoffklasse zu ergänzen, als die Dosis der Monotherapie zu erhöhen [39], erläuterte *Prof. Volpe*. Eine antihypertensive Therapie bei höheren Blutdruckwerten oder Hoch-Risiko-Patienten initial mit einer dualen Wirkstoffkombination zu beginnen, wird von den Leitlinien bereits empfohlen und durch diverse Studien unterstützt [9].

Nach Ansicht von *Prof. Feldman, London*, sollten jedoch alle Patienten unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, also auch diejenigen mit nur leicht erhöhtem Blutdruck und geringem/moderatem kardiovaskulärem Risiko, nach dem STITCH-Algorithmus behandelt werden. Dabei handelt es sich um einen vierstufigen Algorithmus, in dem die Therapie direkt mit einer FDC in niedriger Dosierung begonnen und bei Bedarf höher dosiert oder auf eine Dreifach-Therapie aufgestockt wird. Verglichen mit einer Therapie nach Leitlinie [9], wo bei Niedrig-Risikopatienten initial nur eine Monotherapie vorgesehen ist, konnte in der Interventionsgruppe, die eine FDC erhielten, eine bessere Blutdruckkontrolle erreicht werden (64,7 % vs. 52,7 %, $p=0,026$) [40]. Auch die zwei Schlüsselstudien HOPE-3 und SPRINT verwendeten FDC als initiale Therapie und konnten dabei die Überlegenheit der FDC gegenüber Placebo [12] bzw. der aktiven Kontrolle [41] nachweisen [42]. Gleichzeitig erreichte man mit einer initialen dualen FDC eine schnellere Blutdruckkontrolle [43], was mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität einhergehe, betonte *Prof. Feldman*. Dies zeigen die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie, die den frühen Einsatz einer dualen Kombinationstherapie in Form einer FDC oder als freie Kombination mit der Therapiestrategie nach aktueller Leitlinie (initiale Monotherapie, später Therapieeskalation auf duale Therapie) verglich. Die initiale duale Therapie reduzierte das kardiovaskuläre und das Mortalitätsrisiko um 23 % ($p=0,0223$), ein Erfolg, der sich auf das schnelle Erreichen des Zielblutdrucks zurückführen lässt [42, 44].

Auch bezüglich Nebenwirkungen und Unverträglichkeit hat sich die Therapie mit einer FDC gegenüber einer Monotherapie bewährt, da hier geringere Dosen der Monokomponenten verabreicht werden. Durch die synergistischen Effekte der Wirkstoffe wird mit halber Dosierung die gleiche Blutdruckkontrolle wie unter einer kompletten Dosis der Monotherapie erreicht, das

Nebenwirkungsrisiko ist jedoch reduziert (1,6 % SPC vs. 4,9 % für die Monotherapie) [45], erklärte *Prof. Limbourg, Hannover*, anhand einer randomisierten Studie bei Patienten mit mildem bis moderatem Bluthochdruck [46]. Sogar bei einer Reduktion auf ein Viertel der Dosis der Monotherapie werden diese Erfolge erreicht, wie *Prof. Feldman* in seinem Vortrag darlegte. Die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse zeigen eindrucksvoll, dass die Wirksamkeit der FDC bei sehr geringer Dosierung erhalten bleibt und mit der Monotherapie vergleichbar ist, Nebenwirkungen jedoch nicht signifikant häufiger als unter Placebo auftreten [42, 47].

In den aktuellen europäischen Leitlinien werden für eine FDC Wirkstoffe zur Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Angiotensin-Konversions-Enzym-Inhibitoren, ACEi oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ARB) zusammen mit einem Calcium-Kanal-Blocker (CCB, *calcium channel blocker*) oder einem Diuretikum empfohlen. Wichtige Entscheidungshilfen bei der Therapiewahl sind das Sicherheitsprofil und eine schnelle und dauerhafte Wirksamkeit, erläuterte *Prof. Redon, Valencia* [48]. Die initiale Verwendung einer Kombination aus ACEi und CCB hat sich unter den aktuell verfügbaren FDC bewährt, da sie eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist. Gleichzeitig wurde der Stellenwert dieser Fixkombination durch die ACCOMPLISH-Studie weiter gestärkt. Hier war die ACEi/CCB-Kombination einer Kombination aus ACEi plus Diuretikum signifikant überlegen [2, 49]. Auch gegenüber einer schrittweisen Therapie mit ARB zeigt die ACEi/CCB-Kombination eine höhere Effektivität, so lautete das Fazit von *Prof. Laurent, Paris*.

Ramipril und Amlodipin

Zwei moderne antihypertensive Wirkstoffe, die als Monotherapie, aber auch in Kombination eingesetzt werden, sind der ACEi Ramipril und der CCB Amlodipin. Aufgrund ihrer synergistischen Pharmakokinetik zeigt besonders die Kombination (als FDC oder freie Kombination) eine gute und dauerhafte Wirksamkeit (Abbildung 4), wie *Prof. Pall, Debrecen*, anhand einiger klinischer Studien darstellte.

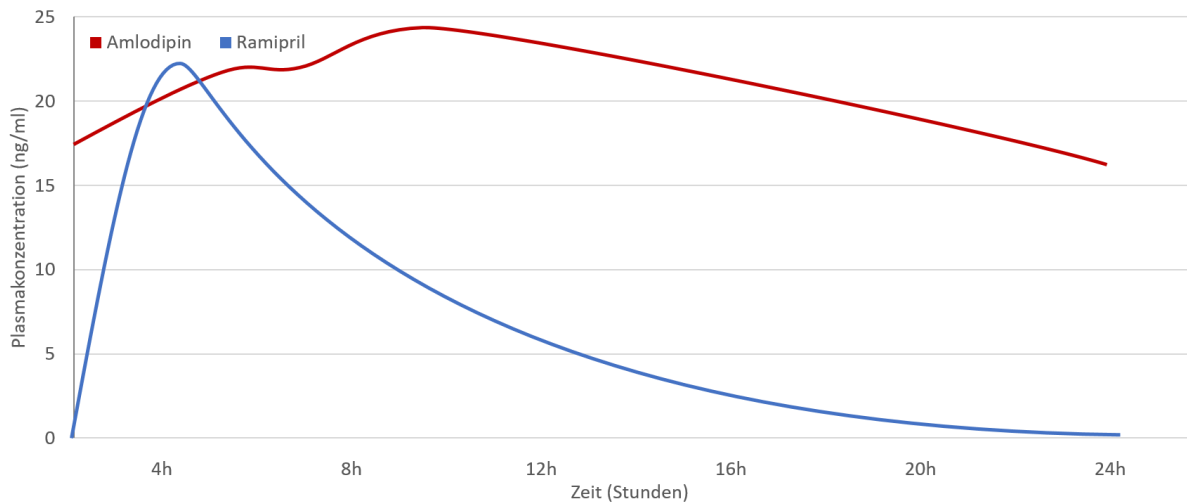


Abbildung 4: Pharmakokinetik von Ramipril und Amlodipin; modifiziert nach [50-52].

Im Rahmen der ATAR-Studie wurde die Ramipril/Amlodipin-FDC mit einer Amlodipin-Monotherapie verglichen. Bei 222 Patienten konnte nach 18 Wochen eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks gegenüber der Monotherapie verzeichnet werden (-27,51 vs. -22,84 mmHg, $p=0,012$). Beide Therapievarianten waren gut verträglich [53]. Auch die RAMONA-Studie konnte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Ramipril/Amlodipin-FDC gegenüber der Monotherapie bei Patienten mit mildem bis moderatem Bluthochdruck nachweisen. Nach vier Monaten hatten 52,4 % der Studienteilnehmer den Zielblutdruck erreicht und außer leichtem Husten und Ödemen traten keine Nebenwirkungen auf. Hinsichtlich der metabolischen Parameter konnte eine neutrale Wirkung festgestellt werden: Cholesterin- und Glucose-Spiegel blieben unbeeinflusst [54]. Da neben Bluthochdruck auch das metabolische Syndrom einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, wurden in die RAMSES-Studie hypertone Patienten mit metabolischem Syndrom eingeschlossen. Bei 9.052 Patienten wurde über sechs Monate der Einfluss der Ramipril/Amlodipin-FDC auf Blutdruck und diverse metabolische Parameter untersucht. Die Kombination war gut verträglich und 63 % der Patienten zeigten eine hohe Adhärenz über den gesamten Studienzeitraum. Das primäre Studienziel, die Reduktion des Blutdrucks, wurde erreicht: der mittlere Blutdruck sank von 158,7/91,9 mmHg auf 131,6/79,8 mmHg ($p<0,001$) und insgesamt 83 % der Patienten mit mildem Bluthochdruck bzw. 69 % der Patienten mit moderatem Bluthochdruck erreichten eine effiziente Blutdruckkontrolle. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte lieferte die Studie positive Ergebnisse: die Werte für Gesamtcholesterin, LDL (*low density lipoprotein*) und Triglyzeride reduzierten sich signifikant, während der HDL (*high density lipoprotein*)-Spiegel bis zum Ende des vierten Behandlungsmonats um 9,5 % anstieg ($p<0,001$) [55]. Besonders hypertone Patienten mit metabolischem Syndrom profitieren daher von einer FDC bestehend aus Ramipril/Amlodipin, resümierte Prof. Pall [56].

Neue Strategie: Initiale Therapie mittels dualem FDC-Regime?

Die Vorteile einer Kombinations- gegenüber einer Monotherapie erscheinen klar und eindeutig: die Behandlung mit einer dualen FDC führt zu einer schnelleren und signifikant größeren Senkung des Blutdrucks sowie zu einer früheren Blutdruckkontrolle verglichen mit der sequenziellen Monotherapie. Die schnell erreichte Blutdruckkontrolle resultiert wiederum in einer kürzeren Titrationsphase, weniger nötigen Arztbesuchen sowie einem früheren Erreichen eines kardioprotektiven Effekts. Gleichzeitig wird durch die Vereinfachung der Therapiestrategie die Tablettenlast reduziert und die Adhärenz erhöht. Jedoch räumen die bisher gültigen ESH/ESC-Leitlinien (2013) bei der Empfehlung der initialen Pharmakotherapie der Monotherapie den gleichen Stellenwert ein wie einer dualen FDC. Anders dagegen lauten die Empfehlungen z. B. in den aktuellen kanadischen Leitlinien. Hier ist eine Therapie mittels FDC bereits bei Patienten mit einem Blutdruck von systolisch >20 mmHg oder diastolisch >10 mmHg oberhalb des Zielwertes indiziert [57] und auch in Lateinamerika wird eine FDC schon bei gering erhöhtem Blutdruck empfohlen [42, 58]. Laut Meinung der Experten auf dem Kongress sollte die allgemeine Strategie zur Blutdruckkontrolle eine einfache Behandlung mit möglichst geringer Tablettenlast vorsehen, die auch schon bei Patienten mit leicht bis moderat erhöhtem Blutdruck Anwendung findet (Abbildung 5) [59].

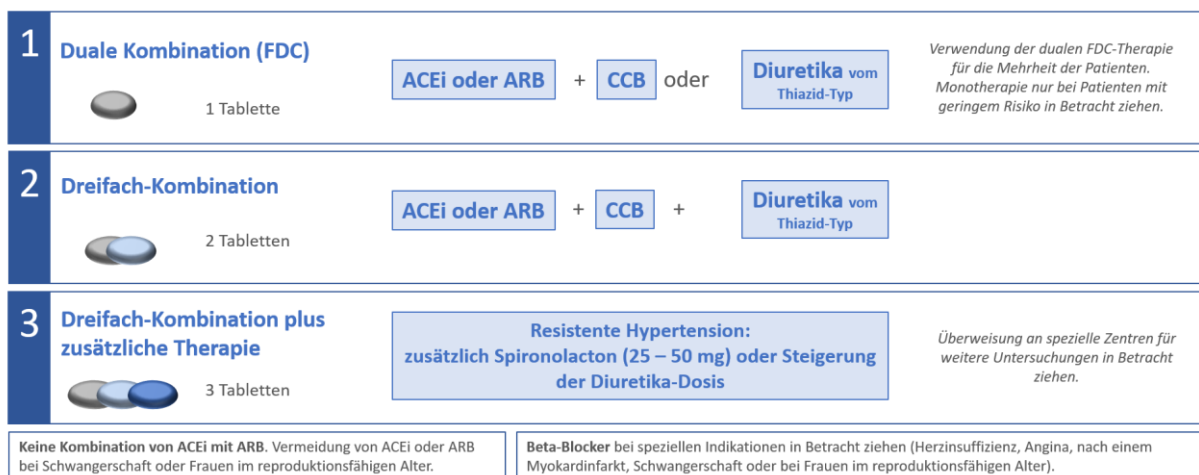


Abbildung 5: Eine Behandlungsstrategie zur Therapie von Bluthochdruck; modifiziert nach [59].

Gleichzeitig zielen diverse Studien auf eine Anpassung des Zielblutdrucks auf ein niedrigeres Niveau. Eine Reduktion auf unter 140 mmHg ist wahrscheinlich, allerdings erscheint die strikte Absenkung auf systolisch 120 mmHg nach Vorbild der SPRINT-Studie nicht realistisch. So wird ein Zielblutdruck von systolisch 130 oder 135 mmHg von den Kongressteilnehmern befürwortet [60]. Im Rahmen des nächsten ESH-Kongresses 2018 wird nun die Veröffentlichung der neuen europäischen Leitlinien erwartet und man darf gespannt sein, welche Empfehlungen hinsichtlich der initialen Therapie sowie des Zielblutdrucks ausgesprochen werden.

Literatur

- [1] Lawes CM, Vander Hoorn S und Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371(9623):1513-8
- [2] Borghi C. Pitfalls in hypertension management: a case study illustration. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [3] Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103-16
- [4] Stergiou GS und Parati G. Should the measurement of blood pressure in the office be redefined? *J Hypertens* 2012;30(10):1906-8
- [5] Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, et al. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens* 2011;24(6):661-6
- [6] Beckett L und Godwin M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5(1):18
- [7] Myers MG und Godwin M. Automated office blood pressure. *Can J Cardiol* 2012;28(3):341-6
- [8] Jelakovic B. Redefining office blood pressure measurement in the post SPRINT era. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [9] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357
- [10] Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2016;25(4):228-34
- [11] Wohlfahrt P, Cifkova R, Movsisyan N, et al. Threshold for diagnosing hypertension by automated office blood pressure using random sample population data. *J Hypertens* 2016;34(11):2180-6
- [12] Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2009-20
- [13] Brunstrom M und Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
- [14] van de Borne P. How should the SPRINT guideline apply to future European guidelines? ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [15] Bavishi C, Bangalore S und Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(5):486-93
- [16] Farsang C. Do we reach the target blood pressure? Review of antihypertensive treatment in Hungary. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [17] Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama* 2013;310(9):959-68
- [18] Poulter NR. Disturbing inventory of the management of hypertension. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [19] Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(4):e5641
- [20] Naderi SH, Bestwick JP und Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125(9):882-7.e1
- [21] Tsioufis C. Practical recommendations for improvement of adherence to antihypertensive therapy in developed and underdeveloped countries. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [22] Tomaszewski M. Biochemical analysis of urine and serum in management of non-adherence to antihypertensive treatment. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017

- [23] Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29(3):610-8
- [24] Corrao G. Treatment persistence and clinical outcome in cardiovascular disease. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [25] Parthan A, Vincze G, Morisky DE, et al. Strategies to improve adherence with medications in chronic, 'silent' diseases representing high cardiovascular risk. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2006;6(3):325-36
- [26] Burnier M. Non-adherence to antihypertensive: what to do after diagnosis? ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [27] Ruddy K, Mayer E und Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59(1):56-66
- [28] Weiner SJ, VanGeest J, Abrams RI, et al. Managing the unmanaged: a case study of intra-institutional determinants of uncompensated care at healthcare institutions with differing ownership models. *Med Care* 2008;46(8):821-8
- [29] Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):331-42
- [30] Qvarnstrom M. Determinants of treatment persistence: the perspective of healthcare providers and patients. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [31] Marquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillen V, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens* 2006;24(1):169-75
- [32] Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27(1):198-203
- [33] Parati G. The impact of adherence on blood pressure control: new insights and practical solutions. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [34] Albini F, Xiaoqiu L, Torlasco C, et al. An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: The Patients Optimal Strategy of Treatment(POST) pilot study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;2016:517-20
- [35] Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. 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(6):393-404
- [36] Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension* 2017;69(6):1113-20
- [37] Mancia G. The future of FDC antihypertensives in the guidelines. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [38] Gupta AK, Arshad S und Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399-407
- [39] Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122(3):290-300
- [40] Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53(4):646-53
- [41] Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials* 2014;11(5):532-46
- [42] Feldman RD. Should all hypertensive patients be treated first-line with a combination of drugs? ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [43] Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004;22(12):2379-86
- [44] Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013;61(2):309-18

- [45] Laurent S, Parati G, Chazova I, et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. *J Hypertens* 2015;33(3):653-61; discussion 62
- [46] Limbourg F. Choosing the right-fixed-dose combination to better manage hypertension from the start. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [47] Bennett A, Chow CK, Chou M, et al. Efficacy and safety of quarter-dose blood pressure-lowering agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2017;70(1):85-93
- [48] Redon J. Fixed-dose combinations: clinical evidence for maximising the benefits of dual combination therapy. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [49] Jamerson K, Bakris GL, Dahlof B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007;16(2):80-6
- [50] Azizi M, Blanchard A, Charbit B, et al. Effect of contrasted sodium diets on the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of renin-angiotensin system blockers. *Hypertension* 2013;61(6):1239-45
- [51] Vaidyanathan S, Valencia J, Kemp C, et al. Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the antihypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1343-56
- [52] Narkiewicz K. Role of FDC in management of hypertension: polish perspective. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [53] Miranda RD, Mion D, Jr., Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther* 2008;30(9):1618-28
- [54] Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: a subgroup analysis of RAMONA trial. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(10):1224-8
- [55] Simonyi G. Monitoring the effectiveness of ramipril-amlodipine fixed combination in metabolic syndrom, a non-interventional trial (the RAMSES study). *Journal of Hypertension* 2016;34:e278
- [56] Pall D. Monitoring the effectiveness of ramipril/amlodipine FDC in hypertensive and metabolic syndrome patients: results of the RAMONA and RAMSES study. ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [57] Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol* 2017;33(5):557-76
- [58] Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens* 2017; 10.1097/hjh.0000000000001418
- [59] Williams B. Einführung zum Symposium: Improving management of hypertension: is early use of combinations the solution? ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017
- [60] Williams B. Ergebnisse einer TED-Umfrage mit 158 Teilnehmern im Rahmen der Session: Should the guidelines favour dual combination therapy in the initial treatment of hypertension? . ESH Mailand, Italien, 16.-19.06.2017