

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Disease Management von Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie: Welche Medikation führt zum Ziel?

Drexel H, Säly CH

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (1), 7-9*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Disease Management von Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie: Welche Medikation führt zum Ziel?

H. Drexel, C. Säly

Kurzfassung: Arterielle Hypertonie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus extrem häufig und beeinflusst ihre Prognose maßgeblich; vor allem wirkt sich ein erhöhter Blutdruck sehr ungünstig auf die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen aus, der häufigsten Todesursache dieser Patienten. Eine konsequente Blutdrucksenkung kann das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes deutlich reduzieren. Allerdings zeigen rezenter Studien, dass eine allzu aggressive Blutdrucksenkung auf Werte < 120 mmHg systolisch bei Diabetes-Patienten keinen Vorteil bringt. Wir schlagen einen systolischen Zielwert von 130 mmHg vor. Für die meisten Patienten mit Diabetes ist ein ACE-Hemmer bzw. ein Angiotensin-Rezeptorblocker eine gute Option für die initiale Therapie. In der Regel sind aber bei Patienten mit Diabetes Kombinationstherapien notwendig. Die Kombination

von ACE-Hemmer und Amlodipin hat sich in der ACCOMPLISH-Studie der Kombination von ACE-Hemmer und Hydrochlorothiazid hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse als überlegen gezeigt.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Ereignisse

Abstract: Disease Management in Type-2 Diabetes and Hypertension: Which Medication Helps to Reach Blood Pressure Goals?

Arterial hypertension is extremely common in patients with diabetes and has a major negative impact on their prognosis. Specifically, the risk of cardiovascular events, the most important cause of death in diabetes, is strongly increased with hypertension. Adequate blood pressure control

reduces cardiovascular risk in diabetes significantly. However, recent trials show that overly aggressive blood pressure lowering to systolic values < 120 mmHg is not beneficial. We suggest a systolic blood pressure target of 130 mmHg. For most patients with diabetes an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is an adequate initial therapy. The majority of diabetic patients require combination therapy for hypertension. In the ACCOMPLISH trial, the combination of an ACE inhibitor with amlodipin was superior to the combination of ACE inhibitor plus hydrochlorothiazide with respect to the incidence of cardiovascular events. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 7–9.**

Key words: type-2 diabetes, arterial hypertension, cardiovascular events

■ Einleitung

Das Thema der Hypertonietherapie bei Diabetes wurde im Rahmen der Sitzung „Diabetes mellitus“ beim Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin 2010 in Salzburg mit dem Thema „Hypertonie – Welche Medikation führt zum Ziel?“ abgehandelt. Es galt, 3 wesentliche Fragen zu beantworten:

1. Was ist das Blutdruckziel?
2. Welche Medikation kommt infrage?
3. Welche Kombination ist zielsicher?

Unsere Antworten darauf lauten:

1. Das systolische Blutdruckziel liegt heute bei 130 mmHg und nicht darunter.
2. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten und Diuretika sind im Allgemeinen als First-line-Therapie gut geeignet.
3. Eine sehr gute Kombination ist ACE-Hemmer/Amlodipin.

■ Blutdruckziel

Die Hypertonie-Studie der „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ hat die Frage des Blutdruckziels bei Patienten mit neu entdecktem Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) untersucht [1]. Es wurden 2 Therapiearme gebildet (mit Zielwert 150/85 mmHg oder 180/105 mmHg). Als primäre Therapie wurde Captopril oder Atenolol verwendet. Insgesamt wurden

1148 hypertensive DM2-Patienten eingeschlossen und über 9 Jahre überwacht. Das Fazit dieser Studie war:

- Erzielter Blutdruck: 144/82 vs. 154/87 mmHg
- Drei oder mehr Antihypertensiva bei 29 % der Patienten in der intensiver therapierten Gruppe
- Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen waren:
 - 24 % weniger diabetesbezogene Endpunkte
 - 32 % weniger diabetesbezogene Todesfälle
 - 44 % weniger Schlaganfälle
 - 37 % weniger mikrovaskuläre Endpunkte

„The Lower the Better“?

In der gleichen Studie konnte gezeigt werden, dass ein fast linearer Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und Diabetes-Komplikationen besteht [2]. Aus dieser Untersuchung könnte, ähnlich wie bei den LDL-Zielwerten, die These „The lower the better“ abgeleitet werden. Allerdings waren dies observationelle Daten und die Frage ist nun, ob die These „The lower the better“ auch für die Hypertonietherapie gültig ist.

Dieser Frage gingen mehrere Studien nach, die unlängst abgeschlossen wurden. In die ACCORD-Studie [3] wurden 4733 Patienten mit DM2 eingeschlossen. Bei diesen wurde nun wesentlich intensiver als zuvor in der UKPDS behandelt: Eine Standardtherapie mit einem Zielwert von < 140 mmHg systolischem Blutdruck wurde einer intensiven Therapie mit < 120 mmHg gegenübergestellt und als primärer Endpunkt eine Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall gewählt. Die Follow-up-Dauer betrug 4,7 Jahre. Das Therapieziel der Blutdrucksenkung wurde erreicht: In der Standardtherapie-Grup-

Eingelangt am 3. März 2011; angenommen nach Revision am 31. Jänner 2012

Aus dem Vivit-Forschungsinstitut, LKH Feldkirch

Korrespondenzadresse: Prim. o. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Heinz Drexel, Vivit-Forschungsinstitut, LKH Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: vivit@lkhf.at

pe wurde ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck von ca. 135 mmHg erreicht, in der intensiven Gruppe ca. 120 mmHg. Enttäuschend war jedoch das klinische Ergebnis: Der kombinierte Endpunkt konnte nicht signifikant gesenkt werden. Außerdem wurden auch die Myokardinfarkte und der Tod durch kardiovaskuläre Ursache nicht gesenkt. Das Ergebnis von ACCORD zeigt also, dass eine Blutdrucksenkung auf < 120 mmHg in der gewählten Population nicht besser ist als eine etwas großzügigere Einstellung auf < 140 mmHg.

Ebenfalls 2010 wurde in der INVEST-Studie [4] untersucht, ob bei Patienten mit Hypertonie, Diabetes und KHK das Blutdruckziel einen Einfluss auf die Prognose hat. Es wurden 6400 Patienten rekrutiert und 3 Zielkategorien des Blutdrucks gebildet:

- < 130 mmHg
- 130–139 mmHg
- > 140 mmHg

Primäre Endpunkte waren Tod, Myokardinfarkt und Insult. Es handelte sich hier um eine observationelle Subgruppenanalyse. Wieder war das Ergebnis enttäuschend. Insgesamt hatte das Blutdruckziel keinen signifikanten Einfluss auf die Ereignisrate. Patienten mit der stärksten Blutdrucksenkung hatten sogar eine signifikant erhöhte Mortalität.

Das Blutdruckziel ist bisher bei Diabetes < 130/80 mmHg, bei diabetischer Nephropathie < 125/75 mmHg entsprechend nationalen [5] und internationalen [6] Guidelines. Allerdings muss betont werden, dass dieser Zielwert eigentlich nicht evidenzbasiert gewählt worden ist. Die revidierten Guidelines der ESH/ESC 2009 geben auch für Diabetes den Grenzwert < 140/90 mmHg an [7]. Auch der Grenzwert von < 125/75 mmHg wurde kritisch hinterfragt. Was ändert sich nun nach ACCORD und anderen Studien? Das Blutdruckziel sollte aus unserer Sicht nicht < 130 mmHg, sondern in etwa bei 130 mmHg liegen. Die Zahl bleibt also gleich, das Zeichen „<“ wird durch das Zeichen „=“ ersetzt.

■ Wahl der Medikation

Die zweite Frage ist nun, welche Antihypertensiva eingesetzt werden sollen. Hierzu gibt es eine neue Empfehlung der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) [5], die mit der Österreichischen Hochdruckliga abgestimmt ist.

Immer gilt, dass sich die Wahl der Antihypertensiva auch an Begleiterkrankungen orientiert, wobei Diabetes, Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt und Angina pectoris grundsätzlich für ACE-Hemmer sprechen. Bei Herzinsuffizienz gehören Betablocker aber natürlich auch zur Therapie; es wurde sogar diskutiert, ob bei Herzinsuffizienzpatienten mit arterieller Hypertonie nicht sogar besser mit einem ACE-Hemmer begonnen werden sollte. Auch bei Angina pectoris und Herzinfarkt ist ein Betablocker sehr sinnvoll, da er anti-anginös und antifibrillatorisch wirkt. Eine allfällige Verschlechterung der Glukosestoffwechselsituation, welche abhängig vom gewählten Betablocker auftreten kann, spielt offenbar für das Outcome keine wesentliche Rolle [8]. Bei Nicht-Verträglichkeit von ACE-Hemmern sind Angiotensin-Rezeptorantagonisten für die meisten Patienten die erste Wahl.

■ Zielführende Kombinationen

Die dritte Frage ist, welche Kombination bei Diabetes zusätzlich zu ACE-Hemmern zu wählen ist. Bisher wurde aufgrund der Wirkungsmechanismen postuliert, dass eine optimale Kombination ACE-Hemmer und Diuretika beinhalten sollte. Erstere bremsen das Renin-Angiotensin-System, während letztere dieses ankurbeln. Über diese theoretischen Überlegungen hinaus gibt es aber nun klare klinische Daten aus der ACCOMPLISH-Studie [9]. In der ACCOMPLISH-Studie wurden 11.500 Patienten mit arterieller Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko behandelt, wobei 60 % Patienten an DM2 litten. Die Studie ist also für DM2 sehr aussagekräftig. Es wurde eine Kombination von ACE-Hemmern/Hydrochlorothiazid einer Kombination von ACE-Hemmern/Amlodipin gegenübergestellt.

Obwohl exakt die gleiche Blutdrucksenkung erreicht wurde, war die Kombination ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist deutlich überlegen. Dies zeigte sich beim primären Endpunkt, einer Kombination von kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichen Myokardinfarkten und Insulten, Reanimation nach plötzlichem Herztod und koronarer Revaskularisierung. Die absolute Risikoreduktion betrug 2,2 %, was eine „number needed to treat“ von 45 ergibt. Das Fazit ist also, dass ACE-Hemmer und Amlodipin eine sehr gute Kombination zur Hypertonietherapie bei Diabetes darstellen. In einer weiteren Auswertung der ACCOMPLISH-Studie zeigte sich, dass diese Kombination besonders bei Diabetes-Patienten mit hohem Risiko der Kombination mit Hydrochlorothiazid überlegen ist.

Bemerkt werden muss, dass viele Hypertoniepatienten mit Diabetes mit einer Zweifachkombination antihypertensiver Wirkstoffe nicht adäquat einstellbar sind. Für diese Patienten ist die Gabe weiterer antihypertensiver Wirkstoffe (Ergänzungs-/Reservemedikamente) entsprechend den aktuellen Leitlinien und ggf. die Abklärung hinsichtlich einer sekundären Hypertonie indiziert.

Die 3 eingangs gestellten Fragen können also dahingehend beantwortet werden, dass

1. das Blutdruckziel heute bei 130 mmHg liegt und nicht darunter,
2. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten und Diuretika als First-line-Therapie gut geeignet sind und
3. ACE-Hemmer und Amlodipin eine sehr gute Kombination bilden.

■ Relevanz für die Praxis

Arterielle Hypertonie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus extrem häufig und bestimmt entscheidend ihre Prognose, vor allem auch hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, der häufigsten Todesursache bei diesen Patienten. Eine adäquate Blutdrucktherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus ist deshalb von größter Bedeutung.

■ Interessenkonflikt

HD erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von Astra-Zeneca, Merck, Pfizer, Takeda und MSD.

CHS erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von Pfizer, MSD, Novartis, Astra-Zeneca, MSD und Genzyme.

Literatur:

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
2. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
3. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
4. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–8.
5. Österreichische Diabetes Gesellschaft. [Diabetes mellitus – guidelines for the practice. Revised and expanded 2007 edition]. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121 (Suppl 5): S1–S87.
6. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1): S11–S61.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
8. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1224–40.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.

Doz. Dr. Christoph H. Säly

Geboren 1975. 2001 Promotion zum Dr. med. univ. an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 2001–2007 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie am Akademischen Lehrkrankenhaus Feldkirch; wissenschaftliche Arbeit am VIVIT-Institut. 2007 Habilitation für das Fach Innere Medizin an der Medizinischen Universität Innsbruck. 2009 Additiv-Facharzt für Endokrinologie und Stoffwechsel, seit 2010 Ausbildung zum Additiv-Facharzt für Kardiologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung