

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## **DFP: Kombinationstherapie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie**

Watschinger B

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2010; 14*

*(3), 7-16*

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2010; 14*

*(Sonderheft 1), 2-11*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner  
leichter  
leiser\*



**BOSCH  
+SOHN**

**boso**

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät  
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

\*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen  
erhalten Sie unter [boso.at](http://boso.at)

boso TM-2450 | Medizinprodukt  
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG  
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

# Kombinationstherapien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie

B. Watschinger



**Kurzfassung:** Zur Therapie der arteriellen Hypertonie steht eine große Anzahl von Medikamenten zur Verfügung. Diese erlaubt eine Vielfalt von Kombinationsmöglichkeiten, die klinisch eingesetzt werden können, um den Blutdruck in den Zielbereich zu senken. Da bei vielen Patienten die Blutdruckkontrolle unzureichend ist, rücken Kombinationstherapien zunehmend ins Zentrum therapeutischer Überlegungen. Neue Studien belegen ihre Wirksamkeit sowie Vorteile gegenüber antihypertensiver Monotherapie und in der Verhin-

derung von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen.

**Schlüsselwörter:** Arterielle Hypertonie, Blutdruckkontrolle, Kombinationstherapie

**Abstract: Combination Therapy for the Treatment of Arterial Hypertension.** An increasing number of drugs are available for the treatment of arterial hypertension, providing the option for an even greater number of possible combinations in

order to reach the treatment targets for blood pressure. As hypertension is still not well-controlled in the population, combination therapies are now the focus of therapeutic considerations. Recent evidence from controlled studies suggests that combination therapies are superior to monotherapies in preventing cardiovascular events and mortality. **J Hyperton 2010; 14 (3): 7–16.**

**Key words:** Arterial hypertension, blood pressure control, combination therapy

## ■ Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist in fast allen Regionen der Erde weit verbreitet. Sie ist mit einer dramatischen Erhöhung kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen und Mortalität verbunden und hat sich deshalb weltweit zu einem der bedeutendsten Gesundheitsprobleme entwickelt. Im Vergleich zu anderen Regionen der Erde ist in Europa die Anzahl der durch Bluthochdruck verursachten Todesfälle mit 35 % am höchsten [1]. Ein weiteres bedeutendes Problem stellen die durch Hypertoniekomplikationen (z. B. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder zerebraler Insult) verursachten Lebensjahre mit Behinderung dar. Diese bedeuten sowohl für den betroffenen Patienten als auch für das Gesundheitssystem eine beträchtliche Belastung.

Die Sinnhaftigkeit einer Behandlung hypertoner Blutdruckwerte ist heute unbestritten [2] (Tab. 1). Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsreduktion, gesunde Lebensführung und vermehrte körperliche Aktivität führen oft nicht zur angestrebten Blutdruckreduktion. Deshalb ist eine medikamentöse Therapie zur Blutdruckkontrolle meist unverzichtbar. Durch eine konsequente Behandlung können kardiovaskuläre und renale Komplikationen in einem signifikanten Ausmaß reduziert werden (Abb. 1). Der Erfolg einer medikamentösen, antihypertensiven Therapie ist durch eine große Zahl von Studien abgesichert [2].

Die eindeutigen Ergebnisse dieser kontrollierten Studien haben in den vergangenen Jahrzehnten zu einer Absenkung der Blutdruckzielwerte unter antihypertensiver Therapie geführt. In die Therapieüberlegung wird heute auch das gesamt-kardiovaskuläre Risiko eines Hypertonikers aufgenommen und ist mitentscheidend für die Zielwerte, die angestrebt werden sollen. Die derzeit gültigen Empfehlungen zu Blutdruckziel-

**Tabelle 1:** Einteilung des Blutdrucks: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (2007). Aus [3].

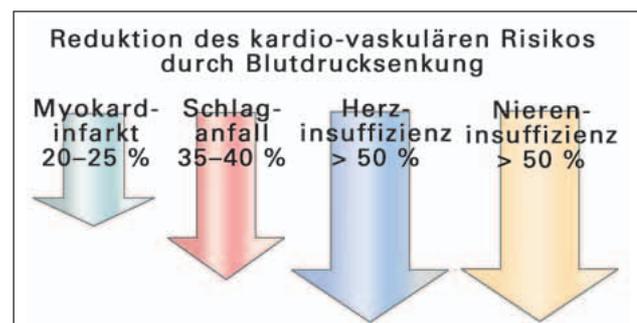
Einteilung	mmHg
Ideal	< 120/80
Normal*	120–129/80–84 mmHg
Noch normal*	130–139/85–89 mmHg
Hypertonie-Stadium 1	140–179/90–109 mmHg
Hypertonie-Stadium 2	≥ 180/110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140/< 90 mmHg

\* Druckwerte von 120–139/80–89 mmHg werden gemäß den JNC7-Empfehlungen auch als Prähypertonie definiert.

werten und Therapie sind in nationalen und internationalen Guidelines publiziert [3–5].

In der klinischen Praxis werden die Blutdruckzielwerte aber häufig nicht erreicht. Bei etwa 2 von 3 Patienten liegt der Blutdruck trotz Behandlung oberhalb des Zielbereichs [6].

Häufig ist ein Medikament für eine suffiziente Blutdruckkontrolle nicht ausreichend. Besonders bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder mit bereits bestehenden Endorganschäden können die empfohlenen Blutdruckwerte durch eine Monotherapie oft nicht erzielt werden. In der ALLHAT-Studie (vorwiegend Patienten mit einer Hypertonie Grad 1, i.e. RR-Werte 140–159/90–99 mmHg) konnten die



**Abbildung 1:** Ergebnisse aus Therapiestudien. Mod. nach [4].

Eingelangt am 26. April 2010; angenommen nach Revision am 18. Mai 2010  
Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: bruno.watschinger@meduniwien.ac.at

Blutdruckwerte mit einer Monotherapie langfristig bei nur 38 % der Patienten kontrolliert werden [7]. In der HOT-Studie (Patienten mit einer Hypertonie, RR-Werte > 160/100 mmHg) war eine Monotherapie nur bei 25–40 % der Patienten erfolgreich [8]. Im „ASCOT Trial“ benötigten 78 % der Hypertoniker  $\geq 2$  Antihypertensiva, um den Zielblutdruck (< 140/90 mmHg bei Nichtdiabetikern, < 130/90 mmHg bei Diabetikern) zu erreichen [9].

Auch in vielen anderen kontrollierten Studien waren  $\geq 3$  Substanzen erforderlich, um mittlere systolische Blutdruckwerte zwischen 128 und 144 mmHg zu erzielen (Abb. 2).

Diese Beobachtungen erklären, warum das Thema „antihypertensive Kombinationstherapie“ zunehmend in den Mittelpunkt therapeutischer Überlegungen rückt [11–14].

### ■ Einsatz einer Kombinationstherapie

Eine antihypertensive Kombinationstherapie ist erforderlich, wenn die Blutdruckzielwerte durch eine Monotherapie in voller Dosis nicht erreicht werden. Bei Einsatz einer antihypertensiven Kombinationstherapie sollte auf eine sinnvolle Ergänzung der Wirkmechanismen der unterschiedlichen Medikamente geachtet werden.

Eine Hochdrucktherapie kann entweder mit einer Einzelsubstanz begonnen werden, deren Dosis bei Nicht-Erreichen des Blutdruckziels gesteigert wird, und die schließlich durch ein weiteres Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus erweitert werden kann. Alternativ kann bereits zu Beginn eine niedrig dosierte Kombinationstherapie eingesetzt und ihre Dosis dann in Abhängigkeit vom gewünschten Therapieeffekt erhöht werden. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, bestehendem Endorganschaden oder ausgeprägter Hypertonie wird ein Therapiebeginn mit einer Kombinationstherapie empfohlen (Abb. 3).

### ■ Vor- und Nachteile einer Kombinationstherapie

Verschiedene Argumente sprechen für den Beginn einer antihypertensiven Behandlung in Form einer Kombinationstherapie. Durch die Verwendung zweier Medikamente mit unter-

schiedlichem Wirkungsmechanismus wird die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Blutdrucksenkung erhöht. Vor Kurzem wurde in einer Metaanalyse der Effekt einer Kombinationstherapie anhand der Daten von 42 Hypertoniestudien mit 11.000 Patienten analysiert. Die Kombination von 2 Substanzen hatte einen additiven Effekt auf den systolischen Blutdruck. Dieser war etwa 5x höher als durch die Verdopplung der Dosis von einem Medikament zu erwarten ist [15]. Bei Hypertonikern mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko bzw. bei Patienten, deren Ausgangsblutdruck > 20/10 mmHg über dem Zielblutdruck liegt, ist eine Kombinationstherapie besonders wichtig, da hier anzunehmen ist, dass mit einer Monotherapie keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt werden kann.

Der Zielblutdruck kann durch eine Kombinationstherapie rascher erreicht werden. Vorteile für ein schnelles Erreichen der Blutdruckzielwerte wurden in der VALUE-Studie nachgewiesen [16]. Bei älteren Patienten und bei Hypertonikern mit geringerem kardiovaskulären Risiko kann die Blutdrucksenkung langsamer erfolgen. Wenn die Kombinationspartner in niedriger Dosierung gegeben werden, ist auch die Rate von Nebenwirkungen gering [13].

Beginnt man die antihypertensive Behandlung mit einer Kombinationstherapie, besteht allerdings die Möglichkeit, dass ein Patient mit einem nicht wirksamen und daher überflüssigen Medikament belastet wird. Deshalb werden manchmal die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Einzelsubstanzen durch die Verordnung von z. B. 2 Tabletten mit jeweils nur einem Wirkstoff geprüft und nach Feststellung der bestwirksamen Dosis auf eine Fixkombinationstablette umgestellt. Die Verfügbarkeit von Fixkombinationstabletten mit unterschiedlichen Dosierungen erlaubt aber mittlerweile für viele Kombinationen auch eine Titrationsphase mit nur einer Tablette. Von dieser Therapievariante, die eine Reduktion der Anzahl der täglich notwendigen Tabletten ermöglicht, ist eine höhere Einnahmetreue für die verordneten Antihypertensiva zu erwarten [17].

In einer kanadischen Studie, die in Allgemeinpraxen durchgeführt wurde, konnten durch den vereinfachten Therapiestart mit einer niedrig dosierten Kombinationstherapie und anschließender Dosissteigerung deutlich mehr Patienten in den Blutdruckzielbereich gebracht werden [18].

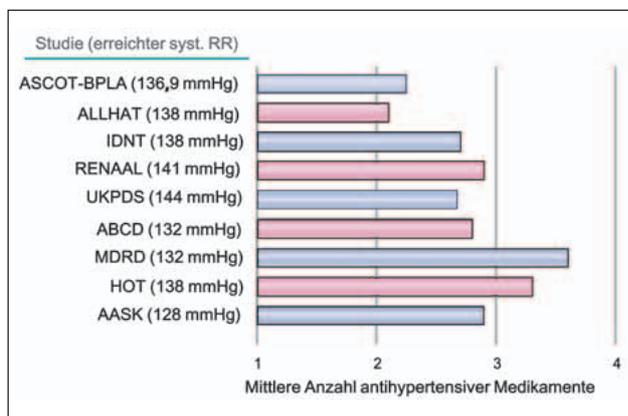


Abbildung 2: Anzahl antihypertensiver Medikamente, die in kontrollierten Studien notwendig waren, um Blutdruckzielwerte zu erreichen. Erstellt nach Daten aus [9, 10].

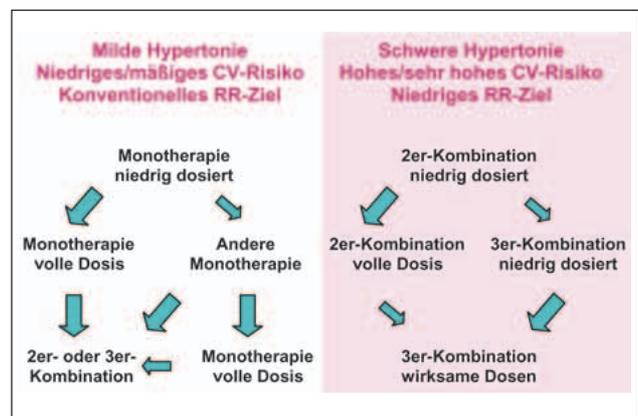


Abbildung 3: Empfehlungen der europäischen Gesellschaften für Hypertonie (ESH) und Kardiologie (ESC). Mod nach [5].

## ■ Häufig verwendete Kombinationstherapien

Die Vielzahl der am Markt befindlichen Antihypertensiva ermöglicht verschiedenste Kombinationsmöglichkeiten. Eine grobe Darstellung von Kombinationsvarianten ist in Abbildung 4 dargestellt. Im Folgenden werden häufig verwendete Kombinationstherapien besprochen, die in kontrollierten Studien untersucht wurden.

### Betablocker und Diuretika

Für die Kombination von Betablockern mit Diuretika gibt es lange Erfahrungen. In zahlreichen frühen Interventionsstudien wurden Betablocker gemeinsam mit einem Diuretikum verwendet [19].

Neuere Endpunktstudien an Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko demonstrieren aber im Vergleich zu anderen antihypertensiven Kombinationsvarianten eine Unterlegenheit von Betablockern und Diuretika. In der ASCOT-Studie kam es unter Perindopril plus Amlodipin im Vergleich zu einer Betablocker-Diuretika-Kombination zu einer Mortalitätsreduktion, obwohl mit beiden Schemata eine vergleichbare Blutdrucksenkung erreicht wurde [9].

Sowohl für Betablocker als auch für Diuretika sind ungünstige metabolische Effekte bekannt, die durch eine Kombination beider Substanzgruppen möglicherweise noch verstärkt werden. Besonders bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus wird daher alternativen Kombinationen mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil der Vorzug gegeben.

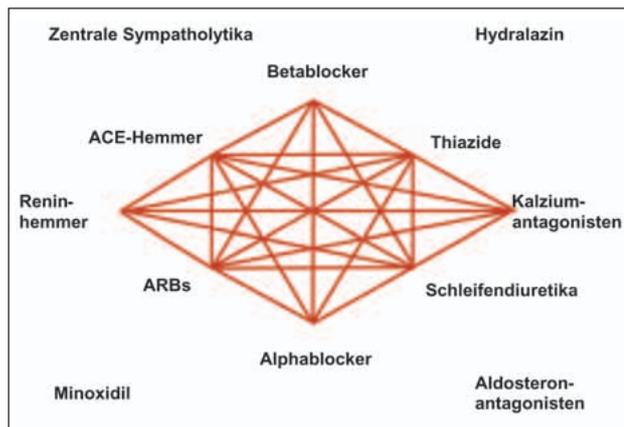
### Betablocker und RAAS-Hemmer

Weniger häufig und pathophysiologisch nicht als erste Wahl in der Kombinationstherapie anzusehen ist die Kombination von Betablockern und Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). In der GEMINI-Studie („Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertension“) wurden hypertensive Typ-2-Diabetiker untersucht, die bereits eine ACE-Hemmer- oder Angiotensin-Rezeptorblockertherapie erhielten. Bei gleicher Blutdrucksenkung zeigten sich in Hinblick auf die Stoffwechsel- und Gewichtskontrolle Vorteile für Carvedilol [20, 21].

### ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten

Neben der häufigen Kombination von RAAS-Hemmern mit Diuretika steht auch die Möglichkeit einer Kombination von RAAS-Hemmern mit Kalziumantagonisten zur Verfügung. Für beide Substanzklassen gibt es aus experimentellen und klinischen Studien deutliche Hinweise für eine gefäßprotektive Wirkung. Im Tierexperiment an der Ratte konnte eine synergistische Wirkung in Hinblick auf eine NO-stimulierende Wirkung und eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion gezeigt werden [22].

Diese Befunde bildeten die Grundlage für eine große prospektive Studie (ACCOMPLISH), in welcher die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Kalziumantagonisten (i. e. Benazepril und Amlodipin) einer ACE-Hemmer-Diuretika-Therapie gegenübergestellt wurde [23]. Bei 11.506 Patienten mit hohem kardiovaskulären Ausgangsrisiko zeigte sich nach einer mittleren Laufzeit von 3,8 Jahren (bei vergleichbarer



**Abbildung 4:** Mögliche Kombination für eine antihypertensive Behandlung (häufig verwendete Kombinationen sind durch Linien verbunden). Ergänzungen durch Reserve-medikamente sind in Einzelfällen erforderlich.

Blutdrucksenkung) im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität ein signifikanter Vorteil für die diuretikafreie Therapie, weshalb die Untersuchung aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen wurde. 60 Prozent der inkludierten Patienten wiesen einen Typ-2-Diabetes und 50 % eine Adipositas auf. Für Patientengruppen mit metabolischen Störungen bestehen offenbar Vorteile einer diuretikafreien Therapie. AT<sub>1</sub>-Blocker und ACE-Hemmer stellen insgesamt eine günstige stoffwechselneutrale Therapieform dar [24]. Erwähnen sollte man aber bei der Interpretation der Daten der ACCOMPLISH-Studie, dass Patienten mit Herzinsuffizienz, die sicherlich von einem Diuretikum profitieren, nicht in die Studie inkludiert waren, weshalb die Ergebnisse für diese Patientengruppe nicht gültig sind. Nur 37 % der bereits vorbehandelten Hypertoniker (= 97 % der Studienpopulation) wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns Blutdruckwerte < 140/90 mmHg auf. Nach 6-monatiger Therapie waren 73 % der Patienten durch die Fixkombination im Zielbereich (im Mittel 132 ± 16/74 ± 10 mmHg). Bei nur 1,8 % der Patienten kam es während dieser Zeit zu schweren hypotensiven Episoden. Aus diesen Daten geht hervor, dass durch eine Kombinationstherapie die Blutdruckkontrolle deutlich verbessert werden kann [25]. In der ASCOT-Studie wurde gezeigt, dass bei vergleichbarer Blutdrucksenkung der zentrale Blutdruck, der gut mit Endorganschäden korreliert, durch die Kombination Perindopril und Amlodipin besser verringert wurde als unter Betablocker-Diuretika-Therapie [9].

Fixkombinationen von ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten (Nitrendipin/Enalapril) sind bereits im Handel. Auch ein Präparat mit langer Kalziumantagonisten-Halbwertszeit, Lercanidipin/Enalapril, ist für den klinischen Einsatz verfügbar [26].

Neben einer guten Blutdrucksenkung bietet das reduzierte Auftreten von Beinödemen (sonst häufig Anlass zur Beendigung einer Kalziumantagonistentherapie) einen klinisch relevanten Vorteil für die Kombination eines Kalziumantagonisten mit einem RAAS-Hemmer.

### Angiotensin-Rezeptorblocker und Kalziumantagonisten

Angiotensin-Rezeptorblocker sind als First-line-Medikamente für die Behandlung der arteriellen Hypertonie anerkannt

und können auch bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit erfolgreich und sicher eingesetzt werden [27]. Eine den ACE-Hemmern vergleichbare kardioprotektive Wirkung ist z. B. für Telmisartan in der ONTARGET-Studie nachgewiesen [28]. Vergleichssubstanz in dieser großen prospektiven Studie war der ACE-Hemmer Ramipril, für welchen bereits in der HOPE-Studie kardioprotektive Eigenschaften nachgewiesen wurden [29]. Auch andere Studien weisen auf eine additive protektive Wirkung von Angiotensin-Rezeptorblockern bei antihypertensiv behandelten kardiovaskulären Risikopatienten hin (z. B. Valsartan in der „Jikei Heart Study“ [30]).

Viele Angiotensin-Rezeptorblocker haben eine verlässliche 24-Stunden-Wirksamkeit. Angiotensin-Rezeptorblocker und Kalziumantagonisten zeichnen sich neben ihrer guten Verträglichkeit durch spezifische Vorteile und bevorzugte Indikationen auf. Sie stehen mittlerweile auch als Fixkombinationen mit unterschiedlichen Wirkstärken der Einzelkomponenten zur Verfügung. Eine gemeinsame Gabe von Angiotensin-Rezeptorblockern und Kalziumantagonisten ist pathophysiologisch sinnvoll. Während Kalziumantagonisten das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und den Sympathikus aktivieren, verringern Angiotensin-Rezeptorblocker die Wasser- und Salzretention und setzen den Sympathikotonus herab. Die Zugabe eines Angiotensin-Rezeptorblockers bewirkt eine Reduktion der Häufigkeit der typischen peripheren Ödeme, die unter Kalziumantagonisten auftreten können.

Eine dosisabhängige synergistische Wirkung der Fixkombination von Angiotensin-Rezeptorblockern und Kalziumantagonisten wurde auch für die Fixkombinationen Olmesartan/Amlodipin sowie Valsartan/Amlodipin nachgewiesen (Übersicht in [31]).

### Angiotensin-Rezeptorblocker und ACE-Hemmer/ Reninhemmer

ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und Reninhemmer weisen unterschiedliche Wirkungen in Hinblick auf das RAAS auf. Reninhemmer verhindern die Bildung von Angiotensin durch die Blockade der Reninwirkung, welche die Aktivierungskaskade auslöst. Während ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I hemmen (und gleichzeitig den Abbau des gefäßerweiternden Bradykinins vermindern), blockieren Angiotensin-Rezeptorblocker die Bindung von Angiotensin II an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor: Dadurch werden die durch diesen Rezeptor vermittelten Wirkungen (z.B. Vasokonstriktion und Proliferation) gehemmt. Eine gemeinsame Behandlung mit z. B. ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern resultiert in einer Reduktion der Blutdruckwerte um etwa 4–5 mmHg systolisch/3 mmHg diastolisch [32].

In die Kombination von ACE-Hemmern mit Angiotensin-Rezeptorblockern wurde bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko große Hoffnung gesetzt. Diese wurde aber in der ONTARGET-Studie nicht erfüllt. Die Kombination von Telmisartan und Ramipril war nicht nutzbringend und brachte keinen Vorteil gegenüber den Einzelsubstanzen [28]. Deshalb, und auch wegen der erhöhten renalen Neben-

wirkungsrate, kann diese Kombinationstherapie bei dieser Patientengruppe nicht mehr empfohlen werden [33]. Auch wenn Endpunktstudien (Verhinderung eines nierenersatztherapiepflichtigen Nierenversagens) fehlen, wird eine Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern bei Patienten mit Proteinurie weiterhin eingesetzt. Die Kombinationstherapie zeigt gegenüber den Einzelsubstanzen eine effektivere Senkung der Eiweißausscheidung, die als prognostisch ungünstiger Faktor für das Nierenüberleben gilt [34]. In gleicher Indikation wurde in der AVOID-Studie der nephroprotektive Effekt einer Kombinationstherapie des Reninhemmers Aliskiren mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker (Losartan) bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie untersucht. Der Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin (UACR) sank unter der Kombinationstherapie um signifikante 18 % [35].

### ACE-Hemmer und Diuretika

Die Synergie der Wirkprinzipien von ACE-Hemmern und Diuretika führt zu einer verstärkten antihypertensiven Wirksamkeit. Diuretika senken den Blutdruck durch eine verstärkte Natriuresis und eine Verminderung des Plasmavolumens und im Fall der Thiazide durch eine Reduktion des peripheren arteriellen Widerstands. Auch der Anstieg von Angiotensin II, welches aus der durch Diuretika induzierten Volumenreduktion und RAAS-Aktivierung resultiert, kann durch RAAS-Blockade verhindert werden und führt zu einer effizienten Senkung des arteriellen Blutdrucks. Unterschiedliche Wirkungen auf Serum-Elektrolyte, i. e. Kaliumanstiege unter RAAS-Blockade und Absinken des Kaliumspiegels unter Diuretikatherapie, können durch die gemeinsame Gabe beider Substanzen ausgeglichen werden [12]. Der mit Abstand am häufigsten verwendete Kombinationspartner für einen RAAS-Blocker ist das Hydrochlorothiazid (HCTZ).

Eine Multicenter-Studie bei 11.140 Typ-2-Diabetikern (ADVANCE) untersuchte die Bedeutung einer Blutdrucksenkung mit der Kombination aus Perindopril und Indapamid und einer strikten Blutzuckerkontrolle auf makrovaskuläre (nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) und mikrovaskuläre (Aufreten oder Verschlechterung einer Nephropathie, mikrovaskuläre Retinopathie) Ereignisse [36]. Während einer Beobachtungsdauer von im Mittel 4,3 Jahren kam es in der mit der Fixkombination behandelten Gruppe zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität. Bereits früher konnten für diese Medikamentenkombination Vorteile bei der Behandlung von Patienten mit Schlaganfallanamnese gezeigt werden [37].

### Angiotensin-Rezeptorblocker und Diuretika

Angiotensin-Rezeptorblocker und Diuretika stehen heute auch als Fixkombinationstabletten mit unterschiedlichen Wirkstärken der Einzelkomponenten zur Verfügung. Sowohl die Effizienz als auch die Verträglichkeit fixer Kombinationen wurde in mehreren Studien gezeigt. Für Irbesartan/HCTZ konnte in 2 großen, gut kontrollierten Studien unabhängig vom Alter der Patienten oder einer diabetischen Stoffwechsellage ähnliche Blutdrucksenkungen erzielt werden [38]. Typischerweise werden in den Kombinationspräparaten neben un-

terschiedlichen Dosierungen von Angiotensin-Rezeptorblockern nicht > 25 mg HCTZ angeboten. Änderungen gab es zuletzt dahingehend, dass dem Trend von hohen RAAS-Hemmerdosierungen bei kardialen und renalen Erkrankungen folgend, nun auch hohe Angiotensin-Rezeptorblockerdosierungen (Candesartan, Valsartan, Olmesartan) kombiniert mit einem geringeren Thiazidanteil angeboten werden. Auch wenn die Datenlage bei Thiaziden eher für das länger wirksame Chlorthalidon spricht [39, 40], wurde bisher in RAAS-Hemmer-Kombinationspräparaten praktisch nur HCTZ verwendet.

### Reninhemmer und Diuretika

Auch die neue Klasse von RAAS-Hemmern, die Reninhemmer, eignet sich als Kombinationspartner für eine antihypertensive Therapie. In Kombination mit HCTZ ist für Aliskiren eine stärkere Blutdrucksenkung als für die jeweilige Monotherapie gezeigt. Kombinationstabletten des Reninhemmers mit HCTZ sind für den klinischen Einsatz verfügbar. Ergebnisse von Endpunktstudien, die diese Kombination untersuchen, stehen allerdings noch aus.

### Kombinationen von Diuretika: Sequenzielle Tubulusblockade

Diuretikakombinationen werden in der antihypertensiven Therapie primär nicht als Dualtherapie eingesetzt. Lediglich bei Fällen ausgeprägter Hyperhydratation gelangen sie zum differenzierten Einsatz. Welche Diuretikakombinationen gewählt werden und ob diese Thiazide, Kaliumsparer oder Schleifendiuretika beinhalten, entscheiden die jeweiligen Begleiterkrankungen. Aufgrund ihres Wirkorts und -mechanismus werden unterschiedliche Klassen von Diuretika unterschieden. Im proximalen Tubulus wirken Karboanhydrasehemmer und osmotische Diuretika, im aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife Diuretika vom Furosemidtyp („Schleifendiuretika“). Im distalen Tubulus befindet sich der Wirkort der Thiazide. An den Hauptzellen des Sammelrohrs entfalten die Natriumkanalblocker, d. h. Triamteren und Amilorid, bzw. kompetitive Hemmer von Aldosteronrezeptoren, wie Spironolacton oder Eplerenon, ihre Wirkung [41]. Bei Therapieresistenz, d. h. bei unzureichendem Ansprechen bzw. Versagen einer Monotherapie mit ausreichenden Dosierungen, können Schleifendiuretika auch mit Thiaziden im Sinne einer sequenziellen Tubulus- oder Nephronblockade kombiniert werden. Durch die Blockade der Natriumresorption im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife durch Schleifendiuretika gelangt mehr Natrium in den distalen Tubulus und induziert eine Hypertrophie der tubulären Epithelzellen mit einer Vermehrung der thiazidsensitiven Transporter im distalen Tubulus. Dadurch wird Natrium im distalen Tubulus vermehrt (statt 4 % bis zu 18 %) rückresorbiert. Um dies zu verhindern und um die Natriumexkretion weiter zu steigern, kann die Rückresorption im distalen Tubulus durch Thiazide blockiert werden.

Diese diuretische Kombinationstherapie kann in akuten Situationen (z. B. schwere Herzinsuffizienz, ausgeprägte kardiale oder renale Ödeme, Aszites) sehr wertvoll sein. Sie birgt aber die Gefahr einer exzessiven Diurese und schwerwiegender Elektrolytveränderungen (d. h. Hyponatriämie und Hypokaliämie). Deshalb sind klinische und Elektrolytkontrollen unbedingt angezeigt. In früheren Jahren wurden Thiaziddiuretika

oft mit kaliumsparenden Diuretika kombiniert, um eine Hypokaliämie zu vermeiden. Diese Kombination hat durch den heute üblichen Einsatz niedriger Dosen von Thiaziddiuretika an Bedeutung verloren. Dennoch eignen sich kaliumsparende Diuretika bei Neigung zu Hypokaliämien gut als Kombinationspartner und können zu einer Normalisierung der Kaliumwerte bzw. einer Verbesserung der Blutdruckkontrolle beitragen.

### Fixkombinationen

Wie bereits erwähnt ist für eine strikte Blutdruckkontrolle häufig eine Mehrfachtherapie notwendig. Wenn bei einem Patienten die wirksamen und verträglichen Dosen der Einzelsubstanzen ermittelt sind, können Kombinationspräparate eingesetzt werden. In den vergangenen Jahren stieg das Interesse an Fixkombinationen für die antihypertensive Behandlung und eine Reihe unterschiedlicher Medikamente erhielt die Zulassung für den klinischen Einsatz und weitere neue Fixkombinationen stehen vor der Markteinführung [42] (siehe Anhang).

Sinnvollerweise sollten Substanzen mit langen Halbwertszeiten, die eine tägliche Einmalgabe ermöglichen, in einer Tablette kombiniert werden. In den meisten, aber nicht in allen Kombinationspräparaten ist dies sinnvoll verwirklicht. Fixe Kombinationen mit niedriger Dosierung der Komponenten können bei schwereren Hypertonieformen auch für die primäre Therapie verwendet werden (Tab. 2). In weiterer Folge kann die Therapie unter Beibehaltung der Tablettenanzahl durch den Wechsel auf Kombinationspräparate mit höheren Dosierungen der Einzelkomponenten intensiviert werden. Es gibt einige Argumente, die für den Einsatz von Fixkombinationen sprechen. In der ACCOMPLISH-Studie konnte die Ansprechrate unter einer fixen Kombinationstherapie auf 73 % gesteigert werden. Da nicht alle Patienten die maximale Dosierung erhielten, ist anzunehmen, dass eine zusätzliche Dosissteigerung zu einer weiteren Verbesserung der Responderate führen kann [25]. Die Verwendung eines Fixkombinationspräparats vermindert die Zahl der einzunehmenden Tabletten und vereinfacht die Therapie. Bekanntermaßen ist die Reduktion der Medikamentenanzahl auch mit einer Verbesserung der Einnahmetreue verbunden. Aus diesem Grund stehen auch wieder fixe Dreifachkombinationen für die Therapie der arteriellen Hypertonie zur Verfügung oder vor der Markteinführung [43]. Dies erinnert an frühe Zeiten der Hypertoniebehandlung, als Mehrfach-Kombinationspräparate, wenn auch mit damals anderen Wirkstoffen, zur Verfügung standen [42].

**Tabelle 2:** Empfehlungen für eine initiale Kombinationstherapie

Empfehlung	Initiale Kombinationstherapie bei
„7 <sup>th</sup> Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure“	SBP > 20 mmHg oder DBP > 10 mmHg über dem Zielwert
„European Society of Hypertension“ „National Kidney Foundation“	Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko SBP > 20 mmHg über dem Zielwert, entsprechend dem renalen und kardiovaskulären Risiko

DBP: Diastolischer Blutdruck; SBP: Systolischer Blutdruck.

## Zusammenfassung

Für die Therapie der arteriellen Hypertonie steht eine Vielzahl von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Durch die Kombination verschiedener Substanzen mit synergistischer Wirkung gelingt es beim Großteil der Patienten, die Blutdruckzielbereiche zu erreichen. Vor allem bei Hypertonikern mit schweren Hypertonieformen bzw. mit hohem kardiovaskulären Risiko wird schon zu Beginn der Behandlung eine Kombinationstherapie empfohlen, da durch diese eine raschere Blutdruckeinstellung und eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen erreicht werden kann. Die Verfügbarkeit unterschiedlicher Fixkombinationspräparate stellt eine sinnvolle Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten dar und führt zu einer Vereinfachung der antihypertensiven Therapie, die von den Patienten positiv aufgenommen wird und zu einer Verbesserung der Einnahmetreue und damit einer verlässlicheren Blutdruckkontrolle beitragen kann.

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

### Relevanz für die Praxis

Um die Blutdruckkontrolle bei Hypertonikern zu verbessern, ist der Einsatz einer antihypertensiven Mehrfachtherapie sinnvoll.

Kombinationstherapien tragen zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse und von Todesfällen bei. Eine primäre Kombinationstherapie sollte bei Patienten mit schweren Hypertonieformen oder mit hohem kardiovaskulären Risiko erwogen werden. Manche Hypertoniker benötigen eine Kombination von > 2 Antihypertensiva, um den Zielblutdruck zu erreichen. Fixe Kombinationen von ≥ 2 Antihypertensiva können die Behandlung vereinfachen und die Therapietreue erhöhen.

Bei Hypertonikern mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko sollte der Zielblutdruck rascher erreicht werden. Dies macht eine frühzeitige Kombinationstherapie und häufige Dosisanpassungen erforderlich.

### Literatur:

- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513–8.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Magometschnigg D, Mayer G, Slany J, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Schernthaner G, Skrabal F, Silberbauer K, Stoschitzky K, Watschinger B, Zweiker R. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. *J Hypertens* 2007; 11: 7–11.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G,

- Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Poniowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waelder B, Williams B. 2007 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* 2007; 25: 1105–87.
- Keamey PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–9.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH,

- Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM; ALLHAT Collaborative Research Group. 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: 393–404.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 5A): 30S–38S.
- Crawford MH. Combination therapy as first-line treatment for hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 1–6.
- Khanna A, Lefkowitz L, White WB. Evaluation of recent fixed-dose combination therapies in the management of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 477–83.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427.
- Neutel JM. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2389–401.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
- Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 40–6.
- Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SA, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–53.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.
- Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Bangalore S, Holdbrook FK, Lukas MA, Anderson KM, Bakris GL. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007; 120: 610–5.
- Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ,

- Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793–801.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gattin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, Gupta J, Lefkowitz M, Hester A, Shi V, Kjeldsen SE, Cushman W, Papademetriou V, Weber M. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; 16: 80–6.
- Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs* 2007; 67: 95–108.
- Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2002; 347: 145–53.
- Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–9.
- Ram CV. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil or valsartan in combination with amlodipine: a review of factorial-design studies. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 177–85.
- Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–6.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinen K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–53.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.

37. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.

38. Weir MR, Neutel JM, Bhaumik A, De Obaldia ME, Lapuerta P. The efficacy and safety of initial use of irbesartan/hydrochlorothiazide fixed-dose combination in hypertensive patients with and without high cardiovascular risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 23–30.

39. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambula-

tory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–8.

40. Kaplan NM. The choice of thiazide diuretics: why chlorthalidone may replace hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2009; 54: 951–3.

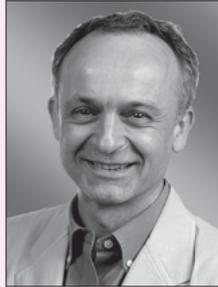
41. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 2153–64.

42. Black HR. Triple fixed-dose combination therapy: back to the past. *Hypertension* 2009; 54: 19–22.

43. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009; 54: 32–9.

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger**

Geboren 1959 in Wien. Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, 1984 Promotion zum Dr. med. univ., 1984–1986 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin, 1986–1991 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der II. Medizinischen Universitätsklinik Wien. Forschungsaufenthalte in New York (Downstate Medical Center, Brooklyn, 1986) und Boston (Harvard Medical School, Brigham Women's Hospital, Renal Division, 1992–1994); 1994 Instructor of Medicine, Harvard University, Boston. Seit 1995 Oberarzt, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, als Leiter der Bettenstation, Ambulanz, Tagesstation, Hämodialyse und Peritonealdialyse sowie als Konsiliararzt tätig. 1994 Habilitation für Innere Medizin, seit 1996 Additiv-Facharzt für Nephrologie.



**Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:**  
Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie



**Lecture Board:**

OA Dr. Peter Grüner, Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany  
Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker



OA Dr. Peter Grüner



Univ.-Prof.  
Dr. Jörg Slany



Univ.-Prof.  
Dr. Robert Zweiker

**DFP online Literaturstudium**

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR HYPERTONIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

**Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten unter: <http://www.meindfp.at>**

**1. Um wie viel Prozent kann das Herzinsuffizienzrisiko durch den richtigen Einsatz von antihypertensiven Medikamenten gesenkt werden?**

1. < 10 %                      2. 10 %                      3. 20 %                      4. 40 %                      5. > 50 %

**2. Für welche Kombinationstherapie ist die Datenlage (in Hinblick auf Outcome und Nebenwirkungen von Hochdruckpatienten) am Schlechtesten?**

1. ACE-Hemmer und Diuretikum  
2. Kalziumantagonist und Angiotensin-Rezeptorblocker  
3. Betablocker und ACE-Hemmer  
4. Angiotensin-Rezeptorblocker und Diuretikum  
5. Kalziumantagonist und ACE-Hemmer

**3. In welcher Situation soll ein Patient bereits von Anfang an mit einer antihypertensiven Kombinationstherapie behandelt werden?**

1. Hohes kardiovaskuläres Risiko                      4. Mäßiges kardiovaskuläres Risiko  
2. Milde Hypertonie    5. Niedriges kardiovaskuläres Risiko  
3. Konventionelles RR-Ziel

**4. Der antihypertensive Effekt einer Kombinationstherapie bestehend aus 2 Substanzen ist:**

1. der Verdopplung der Dosis von einem Medikament äquivalent  
2. etwa 2-mal höher als durch die Verdopplung der Dosis von 1 Medikament zu erwarten  
3. etwa 3-mal höher als durch die Verdopplung der Dosis von 1 Medikament zu erwarten  
4. etwa 4-mal höher als durch die Verdopplung der Dosis von 1 Medikament zu erwarten  
5. etwa 5-mal höher als durch die Verdopplung der Dosis von 1 Medikament zu erwarten

Bitte füllen Sie den Test unter: <http://www.meindfp.at> aus – dort erhalten Sie die DFP-Punkte.



## Anhang: In Österreich zugelassene Kombinationspräparate (Stand: Juni 2010)

Quelle: Warenverzeichnis der Österr. Apotheker-Verlags-gesellschaft m.b.h. (Stand: Juni 2010)

Wirkstoff	Bezeichnung	OP	Box
<b>ZWEIFACH-KOMBINATIONSTABLETTEN</b>			
<b>ACE-Hemmer/Kalziumantagonisten</b>			
Enalapril/Nitrendipin	Cenipres 10/20 mg Tabletten	30	G
Captopril/Verapamil	Veracapt 120/25 Kapseln	20	G
	Veracapt 120/25 Kapseln	50	G
Enalapril/Lercanidipin	Zanipril 10/10 mg Filmtabletten	28	G
	Zanipril 20/10 mg Filmtabletten	28	G
<b>Angiotensin-Rezeptorblocker/Kalziumantagonisten</b>			
Olmesartan/ Amlodipin	Amelior 20/5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Amelior 40/5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Amelior 40/10 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Sevikar 20/5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Sevikar 40/5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Sevikar 40/10 mg Filmtabletten	28	G (IND)
Valsartan/Amlodipin	Exforge 5/80 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Exforge 5/160 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Exforge 10/160 mg Filmtabletten	28	G (IND)
<b>Reninhemmer/Diuretika</b>			
Aliskiren/ Hydrochlorothiazid	Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten	14, 28	G (IND)
	Rasilez HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten	14, 28	G (IND)
	Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Rasilez HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten	28	G (IND)
<b>Angiotensin-Rezeptorblocker/Diuretika</b>			
Candesartan/HCT	Atacand-Plus mite 8 mg/ 12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Atacand-Plus 16 mg/ 12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Atacand-Plus 32 mg/ 12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Atacand-Plus 32 mg/ 25 mg Tabletten	28	G (IND)
	Blopress Plus 8 mg/12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Blopress Plus 16 mg/12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Blopress Plus 32 mg/12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Blopress Plus 32 mg/25 mg Tabletten	28	G (IND)
Eprosartan/HCT	Teveten plus 600 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
Losartan/HCT	Cosaar plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Fortzaar 100 mg/25 mg Filmtabletten	28	G (IND)
Olmesartan/HCT	Mencord Plus 20 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Mencord Plus 20 mg/25 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Mencord Plus 40 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	N
	Mencord Plus 40 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	N

Wirkstoff	Bezeichnung	OP	Box
	Olmetec Plus 20 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Olmetec Plus 20 mg/25 mg Filmtabletten		G (IND)
	Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	N
	Olmetec Plus 40 mg/25 mg Filmtabletten	28	N
Telmisartan/HCT	Micardis Plus 40 mg/12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Micardis Plus 80 mg/12,5 mg Tabletten	28	G (IND)
	Micardis Plus 80 mg/25 mg Tabletten	28	G (IND)
Valsartan/HCT	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Co-Diovan 160 mg/12,5 mg forte Filmtabletten	28	G (IND)
	Co-Diovan 160 mg/25 mg fortissimum Filmtabletten	28	G (IND)
	Co-Diovan 320 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	N
	Co-Diovan 320 mg/25 mg Filmtabletten	28	N
<b>ACE-Hemmer/Diuretika</b>			
Lisinopril/HCT	Acecomb 20 mg/25 mg Tabletten	28	G
	Acecomb mite 20 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Acecomb semi 10 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Acecomb comp. semi 10 mg/ 12,5 mg Tabletten	30	G
	Acecomb comp. mite 20 mg/ 12,5 mg Tabletten	30	G
	Acecomb comp. forte 20 mg/ 25 mg Tabletten	30	G
	Co-Acetan 20 mg/25 mg Tabletten	28	G
	Co-Acetan mite 20 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Co-Lisinostad 10 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Co-Lisinostad 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisihexal comb 20 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Lisihexal comb 20 mg/12,5 mg Tabletten mite	30	G
	Lisihexal comb 10 mg/12,5 mg Tabletten semi	30	G
	Lisinocomp 'Genericon' 20 mg/ 25 mg Tabletten	30	G
Lisinocomp 'Genericon' mite 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G	
Lisinocomp 'Genericon' semi 10 mg/12,5 mg Tabletten	30	G	
Lisinopril+HCT '1A Pharma' semi 10 mg/12,5 mg Tabletten	30	G	
Lisinopril+HCT '1A Pharma' mite 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G	

Wirkstoff	Bezeichnung	OP	Box
	Lisinopril-HCT 'Actavis' 10 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'Actavis' 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'Alternova' 10 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'Alternova' 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril 'Arcana' comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten	14, 28	G
	Lisinopril-HCT 'G.L.' 10 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'G.L.' 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'G.L.' 20 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'Interpharm' 20 mg/25 mg Tabletten	28	G
	Lisinopril-HCT 'Interpharm' 20 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Lisinopril-HCT 'ratiopharm' 20 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'ratiopharm' 20 mg/12,5 mg Tabletten mite	30	G
	Lisinopril-HCT 'ratiopharm' 10 mg/12,5 mg Tabletten semi	30	G
	Lisinopril-HCT 'Sandoz' 10 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'Sandoz' 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lisinopril-HCT 'Sandoz' 20 mg/25 mg Tabletten	30	G
Enalapril/HCT	Co-Mepiril 20 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Co-Renitec 20 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Renitec plus 20 mg/6 mg Tabletten	28	G
	Co-Enac 'Hexal' 20/12,5 mg Tabletten	30	G
	Enac plus 'Hexal' 20 mg/6 mg Tabletten	30	G
	Co-Enalapril '1A Pharma' 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Co-Renistad 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Enalapril/HCT 'ratiopharm' 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Enalapril/HCT 'Sandoz' 20 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Enalapril 'Arcana' comp. 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
Ramipril/HCT	Hypren plus 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Hypren plus forte 5 mg/25 mg Tabletten	28	G
	Tritazide 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	28	G
	Lannapril plus 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Lannapril plus forte 5 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Ramicomp 'Genericon' mite 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Ramicomp 'Genericon' 5 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT '1A Pharma' 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT '1A Pharma' 5 mg/25 mg Tabletten	30	G

Wirkstoff	Bezeichnung	OP	Box
	Ramipril/HCT 'Actavis' 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT 'Actavis' 5 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT 'Hexal' 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT 'Hexal' 5 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT 'Interpharm' 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	28	G
	Ramipril/HCT 'Interpharm' 5 mg/25 mg Tabletten	28	G
	Ramipril/HCT 'ratiopharm' 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT 'ratiopharm' 5 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT 'Sandoz' 2,5 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Ramipril/HCT 'Sandoz' 5 mg/25 mg Tabletten	30	G
Ramipril/Furosemid	Lasitace 5 mg/20 mg Kapseln	28	G
	Lasitace 5 mg/40 mg Kapseln	28	G
Fosinopril/HCT	Fosicomb 20 mg/12,5 mg Tabletten	30	G
	Fosinopril-Natrium/HCT Actavis 20 mg/12,5 mg Tabletten	10, 30	G
	Fosinopril 'Stada'/HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten	10, 30	G
Cilazapril/HCT	Inhibace plus 'Roche' 5 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G
Quinapril/HCT	Accuzide 10 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G
	Accuzide forte 20 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G
	Quinapril/HCT Actavis 10 mg/12,5 mg Filmtabletten	10, 30	R
	Quinapril/HCT Actavis 20 mg/12,5 mg Filmtabletten	10, 30	R
	Quinapril/HCT Actavis 20 mg/25 mg Filmtabletten	10, 30	R
Captopril/HCT	Capozide forte 50 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Captopril-HCT 'ratiopharm' 25 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Captopril-HCT 'ratiopharm' 50 mg/25 mg forte Tabletten	30	G
	Captopril-HCT 'ratiopharm' 25 mg/12,5 mg mite Tabletten	30	G
	Co-Captopril 'Genericon' 25 mg/25 mg Tabletten	30	G
	Co-Captopril 'Genericon' forte 50 mg/25 mg Tabletten	30	G
Perindopril/Indapamid	Preterax 2 mg/0,625 mg Tabletten	30	N
<b>Betablocker/Diuretika</b>			
Atenolol/Chlortalidon	Tenoretic 100 mg/25 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Tenoretic mite 50 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Atenolol 'Genericon' comp. 100 mg/25 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Atenolol 'Genericon' comp. mite 50 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Atenolan comp. 100 mg/25 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Atenolan comp. mite 50 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G
Celiprolol/Chlortalidon	Selecturon 200 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G

Wirkstoff	Bezeichnung	OP	Box
Carvedilol/HCT	Co-Dilatrend 25 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G
Bisoprolol/HCT	Concor plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Bisoprolol-HCT 'Arcana' 5 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Bisostad plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Bisoprolol 'ratiopharm' comp 5 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 30	G
	Rivacor plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Rivacor plus forte 10 mg/25 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Metoprolol/HCT	Seloken retard plus 95 mg/12,5 mg Filmtabletten	20, 50
Metoprolol/HCT	Metoprolol 'ratiopharm' 100 mg/12,5 mg Tabletten compositum	20, 50	G
	Nebivolol/HCT	Nomexor - plus HCT 5 mg/12,5 mg Filmtabletten	28
Nebivolol/HCT	Nomexor - plus HCT 5 mg/25 mg Filmtabletten	28	N
	<b>Kaliumsparende Diuretika/Schleifendiuretika</b>		
Furosemid/ Spironolacton	Lasilacton 20 mg/ 50 mg Kapseln	20, 50	G
	Lasilacton 20 mg/100 mg Kapseln	20, 50	G, N
	Spiro 'Genericon' comp. 20 mg/50 mg Tabletten	20, 50	G
	Spiro 'Genericon' comp. forte 20 mg/100 mg Tabletten	20, 50	G, N
	Furospirobene 20 mg/50 mg Filmtabletten	20, 50	G
	Furospirobene forte 20 mg/100 mg Filmtabletten	20	G

Wirkstoff	Bezeichnung	OP	Box
<b>Kaliumsparende Diuretika/Thiazid-Diuretika</b>			
Amilorid/HCT	Moduretic 5 mg/50 mg Tabletten	20, 50	G
	Loradur 2,5 mg/25 mg Tabletten	20, 50	G
	Loradur 5 mg/50 mg Tabletten	20, 50	G
	Amilorid 'Genericon' comp. 5 mg/50 mg Tabletten	20, 50	G
	Amilostad HCT 5 mg/50 mg Tabletten	20, 50	G
Triamteren /HCT	Dytide H 50 mg/25 mg Tabletten	20, 50	G
	Triamteren 'Genericon' comp. 50 mg/25 mg Tabletten	20, 50	G
Spironolacton/Butizid	Aldactone-Saltucin forte 100 mg/10 mg <sup>1</sup> Hartkapseln	20, 50	G
Spironolacton/ Bendroflumethiazid	Salialdopur 50 mg/2,5 mg <sup>1</sup> Dragees	20, 50	G
	Salialdopur forte 100 mg/5 mg <sup>1</sup> Dragees	20, 30	G
<b>DREIFACH-KOMBINATIONSTABLETTEN</b>			
<b>Angiotensin-Rezeptorblocker/Kalziumantagonisten/Diuretika</b>			
Amlodipin/ Valsartan/HCT	Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten	28	G (IND)
	Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten	28	G (IND)
<sup>1</sup> Kombinationen, die 100 mg Spironolacton enthalten, sind ausschließlich speziellen Indikationen vorbehalten und erfordern ebenso wie solche, die 50 mg enthalten, engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion und der Serumelektrolyte.			
HCT: Hydrochlorothiazid; G: Green Box; G (IND): Green Box mit Indikationsvermerk; N: No Box; R: Red Box			

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)