



## Relevanz der Kombinationstherapie für kardiovaskuläre Patienten: Blutdruck- und Cholesterinsenkung im Fokus

Prof. Dr. med. Ralf Dechend, Berlin  
Dr. med. Wolfgang Derer, Berlin

### Zusammenfassung

Hypertonie und Hypercholesterinämie zählen zu den wichtigsten beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren. Gelingt es, diese beiden Risikofaktoren zu kontrollieren, ist das Gesamtrisiko des Patienten deutlich reduziert. Lebensstilinterventionen sind in der Praxis häufig nur von begrenztem Nutzen. Die meisten Patienten benötigen eine Pharmakotherapie, um die empfohlenen Zielwerte zu erreichen.

In der neuen europäischen Leitlinie zum Blutdruckmanagement werden bereits initial zweifach kombinierte Antihypertensiva empfohlen. Bevorzugt sollten dabei Fixkombinationen mit nur einer Tablette täglich eingesetzt werden, um die Therapieadhärenz zu verbessern. Bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten sind ebenfalls häufig zwei Lipidsenker nötig, um Zielwerte beim LDL-Cholesterin  $<70$  mg/dl zu erreichen, idealerweise in einer Tablette (Statin plus Ezetimib). Relativ neu ist das Konzept, indikationsübergreifend Fixkombinationen einzusetzen, um die Therapie zu vereinfachen, also Antihypertensivum plus Statin bei Patienten, die beides benötigen. Das Ziel: umfassende Gefäßprotektion mit nur einer Tablette täglich.

### LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung der Risikofaktoren Bluthochdruck und erhöhtes LDL-Cholesterin,
- ✓ den kardiovaskulären Nutzen einer antihypertensiven bzw. lipidsenkenden Therapie,
- ✓ die Zielwerte beim Management von Blutdruck und LDL-C,
- ✓ die Möglichkeiten der Kombinationstherapie,
- ✓ den Stellenwert von Fixkombinationen zur Verbesserung der Compliance.

### Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

### Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

### Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)



## EINLEITUNG

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache. Von den weltweit 56,5 Millionen Sterbefällen im Jahr 2015 waren knapp 18 Millionen auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. 8,9 Millionen Menschen verstarben an einer ischämischen Herzerkrankung, weitere 6,3 Millionen an den Folgen zerebrovaskulärer Ereignisse [18, 21].

## DIE BEDEUTUNG DER KORONAREN HERZKRANKHEIT (KHK)

Auf Platz eins der Todesursachenstatistik steht in Deutschland die chronische KHK, gefolgt vom akuten Myokardinfarkt, der Herzinsuffizienz und dem Schlaganfall [22]. Das sind Folgen der Atherosklerose und am häufigsten der stabilen KHK.

Das Risiko, an einer KHK zu erkranken, beträgt für gesunde 40-jährige Männer fast 50 % und für Frauen entsprechenden Alters rund 36 %. Die Prognose dieser Patienten ist nach wie vor ungünstig, wie Registerdaten aus den USA bei mehr als 55.000 Patienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung verdeutlichen. Die Rate von kardiovaskulären Todesfällen oder nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen lag bei ihnen im Mittel bei 4,69 % pro Jahr [19]. Das ist ein Patient von 20 pro Jahr. Wenn Patienten wegen einer KHK stationär aufgenommen wurden, stieg die Rate auf 13 %, also rund drei von 20 Patienten pro Jahr.

## RISIKOFAKTOREN

Häufige KHK-Risikofaktoren sind Nikotinabusus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Bewegungsmangel oder Adipositas. Zu den wichtigsten beeinflussbaren Faktoren zählen neben einem ungünstigen Lebensstil Hypertonie und Hypercholesterinämie. Gelingt es, Blutdruck und LDL-Cholesterin möglichst optimal einzustellen, wird eine deutliche Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos erreicht.

Die prognoseverbessernden Möglichkeiten in der Primär- und Sekundärprävention der KHK sind begrenzt. In der ESC-Leitlinie zum Management einer stabilen KHK [13] werden als Medikamente mit erwiesenem Nutzen zur Prävention von Ereignissen bei allen Patienten nur Acetylsalicylsäure (ASS), bei ASS-Intoleranz alternativ Clopidogrel, und Statine genannt. ACE-Hemmer und Angiotensin-I-Rezeptorblocker (ARB) sind bei Patienten mit der Diagnose KHK nur dann prognostisch relevant, wenn ein Hypertonus, ein Diabetes mellitus, eine Herzinsuffizienz oder ein Postinfarkt vorliegt.

## LEITLINIEN

Bei der medikamentösen Therapie von Bluthochdruck und Hypercholesterinämie können Fixkombinationen helfen, die Zielwerte zu erreichen, indem sie die Therapieadhärenz verbessern. Es ist bekannt, dass die Compliance der Patienten zunehmend schlechter wird, je mehr Tabletten sie einnehmen müssen.

In den europäischen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Society of Hypertension (ESH) zum Blutdruckmanagement wird explizit der hohe Stellenwert von Fixkombinationen hervorgehoben, wenn mehrere Antihypertensiva erforderlich sind [20]. Dies ist bei mehr als zwei Dritteln der Bluthochdruckpatienten der Fall. Eine Zweifachkombination wird bereits initial als zu bevorzugende Option genannt, um rasch den Zielblutdruck zu erreichen. Hat ein Hypertoniker zusätzlich ein erhöhtes LDL-Cholesterin, bietet sich auch die Kombination eines Antihypertensivums mit einem Lipidsenker an. Entsprechende Kombinationspräparate, z. B. Amlodipin plus Rosuvastatin, sind mittlerweile verfügbar und können zu einer besseren Gefäßprotektion beitragen.

Der hohe prognostische Nutzen einer Blutdrucksenkung bei Hypertoniepatienten ist in vielen Studien dokumentiert worden. In einer Metaanalyse von 61 prospektiven Studien korrelierte eine Senkung des systolischen Blutdruckes

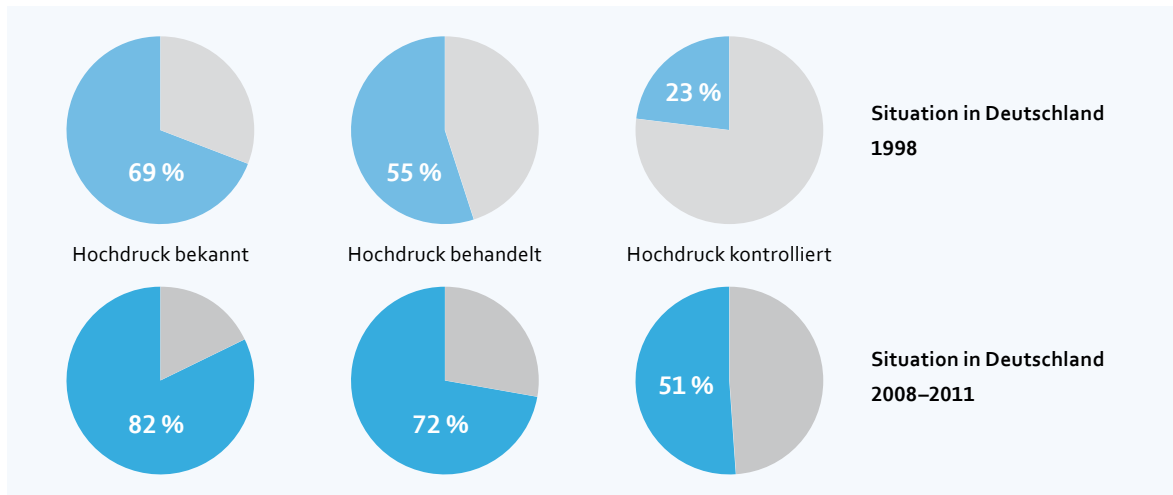
**Jeder zweite gesunde 40-jährige Mann droht an einer KHK zu erkranken.**

**Die Leitlinien empfehlen, bereits initial mit einer anti-hypertensiven Zweifachkombination zu beginnen.**

um 20 mmHg mit einer zweifach niedrigeren Sterberate sowohl aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung als auch von Schlaganfällen [11]. Eine ganz ähnliche Risikoreduktion wurde bei einer Senkung des diastolischen Blutdrucks um 10 mmHg beobachtet.

Seit 1998 gibt es in Deutschland große Fortschritte bei der Hochdrucktherapie. Zum damaligen Zeitpunkt wussten nur 69 % der Hypertoniker von ihrer Erkrankung, 55 % wurden behandelt, und bei 23 % wurde der Blutdruck kontrolliert. Im Zeitraum 2008 bis 2011 hatte sich die Situation bereits deutlich verbessert: 82 % der Betroffenen wussten, dass sie Bluthochdruck hatten, 72 % wurden behandelt, und bei 51 % wurde der Blutdruck kontrolliert [15] (● Abb. 1).

**In den letzten 20 Jahren hat sich die Situation von Hochdruckpatienten in Deutschland deutlich verbessert.**



### ZIELWERTE FÜR DEN BLUTDRUCK

Laut der aktuellen Leitlinie von ESC/ESH ist es das primäre Therapieziel, bei allen Patienten – einschließlich der älteren – einen Blutdruck <140/90 mmHg zu erreichen. Wird die Behandlung gut toleriert, sollten Patienten im Alter ≤65 nach Möglichkeit in den Normalbereich (<130/80 mmHg), aber nicht unter 120 mmHg gebracht werden. Beim diastolischen Blutdruck sollte bei allen Patienten ein Wert <80 mmHg angestrebt werden, unabhängig von Komorbiditäten [20].

Für über 65-Jährige wird abhängig von der Verträglichkeit ein systolischer Zielwert unter 140 mmHg empfohlen. Blutdruckwerte <130 mmHg sollten vermieden werden. Auch bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wird ein systolischer Zielkorridor von 130 bis <140 mmHg empfohlen. Bei Diabetikern und KHK-Patienten werden systolische Blutdruckwerte von 130 mmHg oder niedriger empfohlen, bei Patienten mit zurückliegendem Schlaganfall oder TIA sollten Werte von 120 bis <130 mmHg erwogen werden.

### NUTZEN EINER LDL-C-REDUKTION

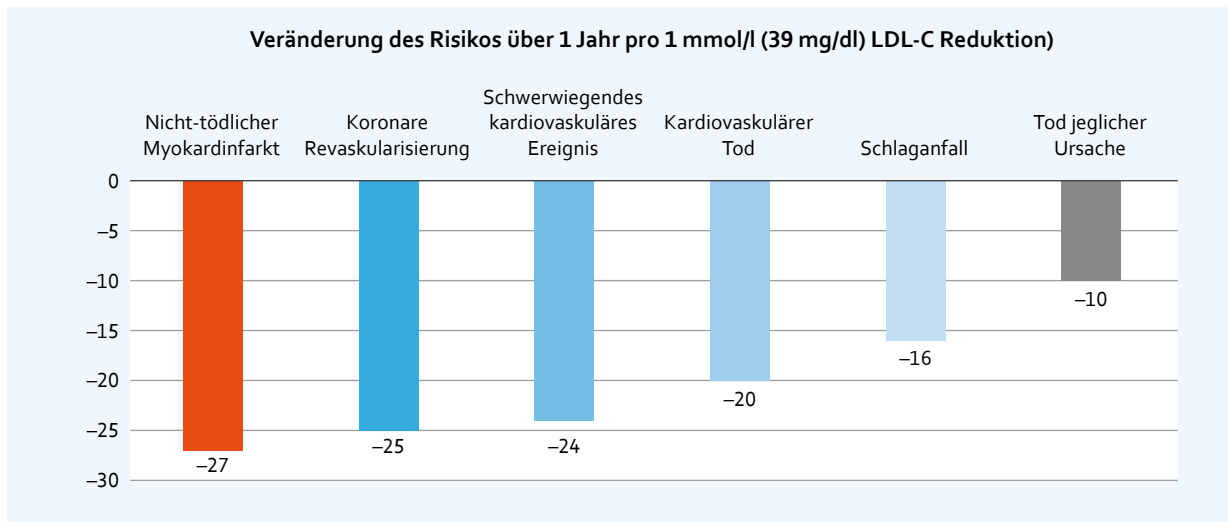
Der prognostische Nutzen einer Senkung des LDL-Cholesterins ist ebenfalls gut dokumentiert. In einer großen Metaanalyse von 26 Statinstudien mit mehr als 170.000 Patienten konnte pro Reduktion des LDL-C um 1 mmol/l (39 mg/dl) über ein Jahr die kardiovaskuläre Mortalität um 20 %, die Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 24 % und die Schlaganfallrate um 16 % verringert werden [5] (● Abb. 2). Die Datenlage zum Nutzen von Statinen insbesondere in der Sekundärprävention ist einzigartig.

Statine sind aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit bei allen Patientengruppen Mittel der ersten Wahl zur Cholesterinsenkung. Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase, ein Schlüsselenzym für die Umwandlung von Acetyl-CoA zu Cholesterin. Außerdem werden unter Statinen LDL-Rezeptoren auf der Leberzelle hochreguliert. Beide Wirkungen sorgen für eine sehr effektive Senkung

### Abbildung 1

Deutliche Fortschritte bei der Blutdruckkontrolle in Deutschland [15]

**Jede LDL-Reduktion um 1 mmol/l (38,7 mg/dl) durch Statine reduziert die kardiovaskuläre Mortalität um 20 %.**



### Abbildung 2

Metaanalyse: Die Datenlage zum Nutzen von Statinen ist einzigartig [5]

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen LDL-C und Atherosklerose-bedingten kardiovaskulären Ereignissen.

Hochrisikopatienten sollten auf LDL-C-Zielwerte <70 mg/dl eingestellt werden.

des LDL-C. Statine sind die einzigen lipidsenkenden Medikamente, für die bei KHK-Patienten eine Senkung der Mortalität nachgewiesen ist [14]. Zudem liegt eine langjährige Erfahrung mit Statinen vor.

Diskutiert wurde lange Zeit, ob für die Prognoseverbesserung durch Statine wirklich die LDL-C-Senkung der entscheidende Mechanismus oder ob pleiotrope Effekte dieser Substanzklasse eventuell von noch größerer Bedeutung sind. Inzwischen wurde durch Metaanalysen von Statinstudien belegt, dass kardiovaskulären Ereignissen umso effektiver vorgebeugt wird, je tiefer das LDL-C gesenkt wird – bis in einen LDL-C-Bereich <30 mg/dl [2]. Solch niedrige Spiegel, wie sie zum Beispiel auch bei Neugeborenen gemessen werden, sind mit keinen ungünstigen Wirkungen verbunden. Das bedeutet: Anders als beim Blutdruck könnte das LDL-C so tief gesenkt werden, wie es abhängig von der Verträglichkeit der Medikamente geht.

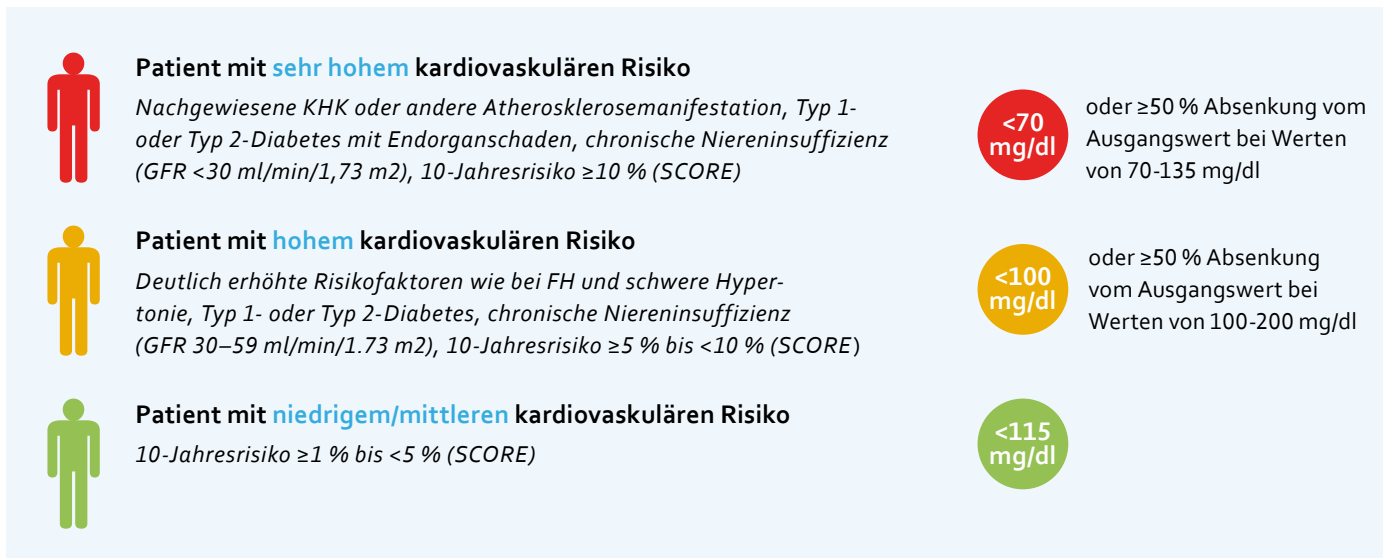
Der Zusammenhang zwischen LDL-C und Atherosklerose-bedingten kardiovaskulären Ereignissen erfüllt die Kriterien der Kausalität, betont die European Atherosclerosis Society (EAS) in einem Konsensuspapier [7]. Das belegen auch übereinstimmend die Ergebnisse genetischer Untersuchungen, prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien und LDL-C-senkender Studien.

Die wichtigsten Erkenntnisse aus Studien zu diesem Zusammenhang:

- Mit steigendem LDL-C nimmt das Risiko für einen koronaren Herztod zu [1].
- Eine starke LDL-C-Senkung ist mit einer Regression der Atherosklerose assoziiert [16].
- Je tiefere LDL-C-Werte unter der Therapie erreicht werden, desto geringer ist das Risiko für schwere vaskuläre Ereignisse [2, 3].

### ZIELWERTE IM WANDEL

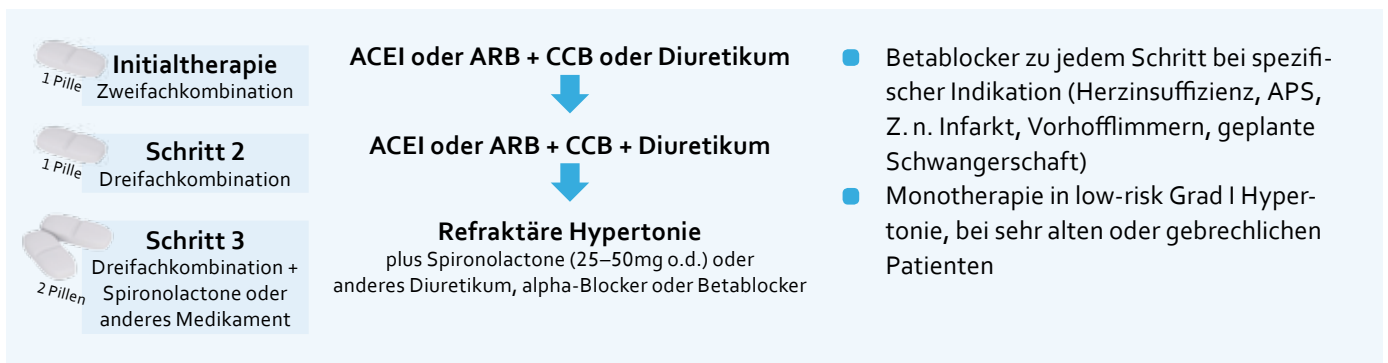
Die LDL-C-Zielwerte wurden in den vergangenen Jahren immer weiter gesenkt und richten sich nach dem kardiovaskulären Ausgangsrisiko der Patienten. Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (u. a. bei nachgewiesener KHK, Carotisstenose oder pAVK, Diabetes mit Endorganschaden oder chronischer Niereninsuffizienz mit GFR <30 ml/min, 10-Jahres-Risiko ≥10 %) empfehlen die ESC/EAS-Leitlinien LDL-C-Zielwerte <70 mg/dl. Bei hohem kardiovaskulären Risiko (familiäre Hypercholesterinämie mit Gesamtcholesterin >310 mg/dl oder LDL-C >190 mg/dl, Hypertonie Grad 2 oder Diabetes ohne Endorganschäden, 10-Jahres-Risiko ≥5 % bis <10 %) lauten die Zielwerte <100 mg/dl, und bei Patienten mit moderatem kardiovaskulären Risiko (10-Jahres-Risiko ≥1 % bis <5 %) werden Werte unter 115 mg/dl angestrebt [4] (● Abb. 3).



**Abbildung 3**  
Empfehlungen für LDL-Cholesterin-Therapieziele [4]

**THERAPIEALGORITHMUS BEI BLUTHOCHDRUCKPATIENTEN**

Bei der Hochdrucktherapie wird bei den meisten Patienten bereits initial eine Zweifachkombination empfohlen [20] (● **Abb. 4**). Zu einer Monotherapie wird nur noch in seltenen Fällen geraten, etwa bei Patienten mit Hypertonie Grad 1 und geringem kardiovaskulären Risikoprofil oder bei sehr alten, gebrechlichen Patienten, bei denen der Blutdruck vorsichtig gesenkt werden soll, um eine Orthostase zu vermeiden.



**Abbildung 4**  
Bereits initial wird für die meisten Patienten eine antihypertensive Zweifachkombination empfohlen [20]

Für die Zweifachkombination werden weiterhin primär ACE-Hemmer oder Angiotensin-I-Rezeptorblocker (ARB) plus Calciumkanalblocker (CCB) oder Diuretikum empfohlen. Wird damit das allgemeine Blutdruckziel <140/90 mmHg nicht erreicht, sollten im nächsten Schritt alle drei Substanzklassen kombiniert werden.

Reicht auch die Dreifachkombination zur Blutdruckkontrolle nicht aus, definitionsgemäß liegt dann eine therapierefraktäre Hypertonie vor, kommt im dritten Schritt zusätzlich ein Aldosteronantagonist, ein Alpha- oder Betablocker infrage. Die zusätzliche Gabe von Spironolacton zum ACE-Hemmer oder ARB im Sinne einer sequentiellen RAS-Blockade erwies sich in einer Vergleichsstudie bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie unter Dreifachtherapie deutlich effektiver als Doxazosin oder Bisoprolol [23]. Oft reichen schon niedrige Dosen von Spironolacton 12,5 mg oder 25 mg einmal am Tag. Unter einer dualen RAS-Blockade sollten unbedingt regelmäßig die Nierenfunktion und die Kaliumspiegel kontrolliert werden.

Betablocker können auf jeder Stufe eingesetzt werden, wenn eine spezifische kardiale Indikation (Herzinsuffizienz, Zustand nach Infarkt, Vorhofflimmern) vorliegt oder Patientinnen eine Schwangerschaft planen.

**Bei der Zweifach- und Dreifachkombination empfehlen die Leitlinien eindeutig Fixkombinationen.**

Bei der Zweifach- und Dreifachkombination gibt es in der Leitlinie eine klare Empfehlung zugunsten von Fixkombinationen und zur Therapie mit nur einer Tablette täglich. Auf Stufe 3 sollten die Patienten möglichst mit zwei Tabletten täglich auskommen, denn mit steigender Tablettenzahl sinkt die Therapietreue. Nonadhärenz ist ein weitverbreitetes Phänomen in der ärztlichen Praxis, vor allem in der Dauertherapie bei Patienten mit chronischen Erkrankungen [6].

Bei den in Deutschland verfügbaren Zweifachfixkombinationen dominieren RAS-Hemmer kombiniert mit HCT oder Amlodipin. Bei den Dreifachfixkombinationen sind es im Wesentlichen Sartane (Olmesartan oder Valsartan) plus Amlodipin und HCT sowie Perindopril/Amlodipin/Indapamid. Zu beachten ist, dass Valsartan-Chargen aus China und Indien wegen Verunreinigungen in der Vergangenheit nicht mehr eingesetzt werden dürfen und es an anderen Produktionsstandorten aktuell zu Engpässen kommen kann. Hiervon sind jedoch nicht alle Hersteller betroffen.

### THROUGH-TO-PEAK-RATIO

Beim Through-to-Peak-Ratio (TPR), das heißt dem Prozentsatz der maximalen Blutdrucksenkung 24 Stunden nach Einnahme des Medikamentes, bieten Sartane Vorteile im Vergleich zu ACE-Hemmern. Bis auf Perindopril (75 % bis 100 %) und eventuell Lisinopril (bis zu 70 %) sind die TPR-Werte bei den meisten ACE-Hemmern zu kurz für eine einmal tägliche Gabe. Da durch Fixkombinationen die Tablettenzahl reduziert werden soll, sind zwei Mal tägliche Gaben kontraproduktiv.

Bei Sartanen sind die TPR-Werte im Allgemeinen höher als bei ACE-Hemmern, insbesondere beim Telmisartan ( $\geq 97$  %) und Candesartan (80 %). Deshalb sind diese Substanzen für die einmal tägliche Therapie besonders geeignet. Der Blutdruck wird über den gesamten Tag wirksam gesenkt.

Vor allem Fixkombinationen von Sartanen und Amlodipin, ein Calciumantagonist vom Nifedipin-Typ (Dihydropyridin), bieten pharmakologische Vorteile: Bei Amlodipin liegt das TPR nahe 100 %, das heißt, der Wirkspiegel ist über den gesamten Tag konstant auf einem sehr hohen Niveau. Wird Amlodipin in niedriger Dosis gegeben (2,5 mg oder 5 mg täglich), kann eine effektive Blutdrucksenkung bei einem gleichzeitig günstigen Nebenwirkungsrisiko erzielt werden. Die Häufigkeit von Ödemen, eine häufige Nebenwirkung von Calciumantagonisten, sinkt durch die Kombination mit einem RAS-Hemmer. Amlodipin-haltige Fixkombinationen mit einem RAS-Hemmer sind gut verträglich, kostengünstig und waren in Studien älteren Fixkombinationen (Betablocker und Thiazid) überlegen.

Eine Studie ist wegen des deutlich besseren kardiovaskulären Outcomes unter Candesartan/Amlodipin versus Betablocker/HCT vorzeitig abgebrochen worden. Zudem war unter der Therapie mit Betablocker und Thiazid die Inzidenz von Diabetes mellitus signifikant höher. Deshalb sollten insbesondere bei übergewichtigen Patienten mit erhöhtem Blutzucker immer RAS-Blocker plus Dihydropyridin bevorzugt werden.

Diese Ergebnisse bestätigten sich in der ACCOMPLISH-Studie, in der Benazepril mit HCT oder CCB kombiniert wurde. Bei fast gleicher Blutdrucksenkung in den beiden Armen war unter Benazepril/CCB die Rate kardiovaskulärer Ereignisse signifikant geringer [10].

### ADHÄRENZ

Die Zahl der täglich eingenommenen Tabletten ist für den Erfolg einer antihypertensiven oder lipidsenkenden Therapie von großer Bedeutung. Denn mit zunehmender Tablettenzahl sinkt die Therapieadhärenz. Die Patienten sollten nach der Tabletteneinnahme gefragt werden. Wenn man die Patienten etwas besser kennt, räumen viele ein, dass sie nicht selten eine Tablette vergessen, vor allem bei der Einnahme mittags oder abends. Diuretika werden hingegen häufig morgens ausgelassen, da die Patienten häufige Toilettengänge fürchten.

**Die TPR-Werte der meisten ACE-Hemmer sind zu kurz für eine einmal tägliche Gabe.**

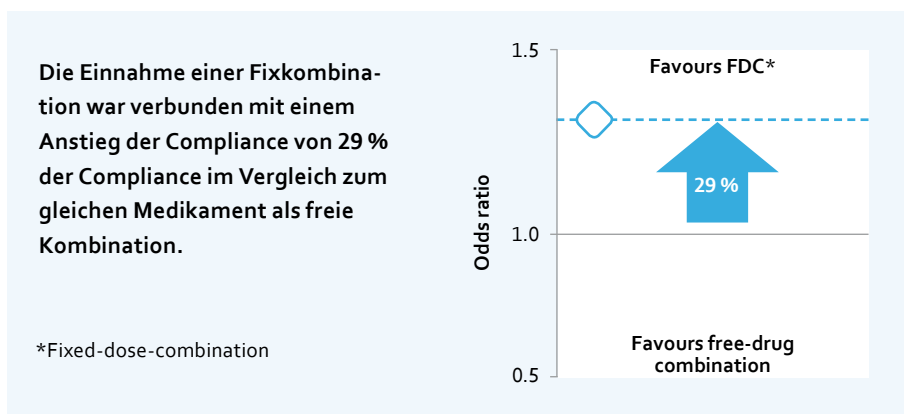
**Die Compliance der Patienten sinkt, je mehr Tabletten sie einnehmen müssen.**

Nonadhärenz ist weitverbreitet und ein häufiger Grund für einen ausbleibenden Therapieerfolg. Geschätzt wird, dass sich in entwickelten Ländern nur etwa die Hälfte der Patienten mit chronischen Erkrankungen adhären verhalten, das heißt die Medikamente wie vom Arzt verordnet einnehmen. Laut einer großen Untersuchung zur Nonadhärenz werden ein Viertel aller ärztlichen Empfehlungen nicht befolgt [6].

Es gibt zahlreiche Faktoren, die eine Nonadhärenz begünstigen können, sowohl auf Arzt- als auch auf Patientenseite. Zum Beispiel haben die Beziehung zwischen Arzt und Patient und die Art der Kommunikation großen Einfluss auf die Therapieerfolge. Fehlende Symptome, Nebenwirkungen der Medikamente und komplizierte Behandlungsschemata beeinträchtigen häufig die Adhärenz. Es gibt jedoch seitens der Patienten Unterschiede in der Resilienz sowie der Krankheits- und Behandlungseinsicht.

Fixkombinationen sind geeignet, die Tablettenzahl zu reduzieren und dadurch die Therapieadhärenz zu verbessern. Eine Metaanalyse von Studien zur antihypertensiven Therapie zeigt, dass fixe Zweifachkombinationen (eine Tablette täglich) im Vergleich zu einer freien Zweierkombination (zwei Tabletten täglich) von den Patienten bevorzugt werden [9].

Selbst beim Vergleich von nur einer Tablette gegenüber zwei Tabletten täglich war die Einnahme einer Fixkombination mit einem Anstieg der Compliance um 29 % verbunden [9] (● Abb. 5).



Zur Reduktion der Tablettenzahl sollte bei multimorbiden Patienten mit Polypharmazie der Medikationsplan genauer angeschaut werden. Nicht selten können Medikamente abgesetzt oder Fixkombinationen anstelle von Einzelsubstanzen verordnet werden.

### FALLBEISPIEL

Eine 66-jährige Patientin wird seit zehn Jahren wegen einer primären arteriellen Hypertonie behandelt. Sie hat außerdem eine linksventrikuläre Hypertrophie. Der Kreatininwert ist normal. Die Patientin nimmt aktuell elf Tabletten ein, darunter Losartan (2 x tgl.), Minoxidil (2 x tgl.), Nifedipin retard (2 x tgl.), Bisoprolol (2 x ½ Tabl. tgl.), Torasemid (2 x tgl.) und Simvastatin (1 x tgl.). Der Blutdruck lag unter dieser Therapie im Mittel bei 166/96 mmHg.

Bei dieser Patientin könnte die Tablettenzahl deutlich reduziert werden. Die folgenden Therapieoptionen sind denkbar:

- Minoxidil könnte abgesetzt werden, da es die meisten Frauen aus Angst vor Bartwuchs ohnehin nicht einnehmen.
- Bisoprolol könnte einmal täglich gegeben werden.

**Nur etwa jeder zweite Patient mit chronischen Erkrankungen ist adhären.**

**Fixkombinationen sind geeignet, die Tablettenzahl zu reduzieren und dadurch die Therapieadhärenz zu verbessern.**

**Abbildung 5**  
Eine statt zwei Tabletten täglich erhöht die Compliance um 29 % [9]



Im Unterschied zur Blutdruckkontrolle gibt es bei der lipidsenkenden Therapie weiterhin größere Defizite.

- Nifedipin, ein älterer CCB, könnte durch ein einmal täglich zu verabreichendes Präparat ersetzt werden.
- Das Gleiche gilt für Losartan.
- Anstelle von Simvastatin könnte ein potenteres Statin eingesetzt werden. Außerdem zu beachten: Simvastatin darf in Kombination mit etlichen CCB, insbesondere Amlodipin, nur bis zu einer Dosis von 20 mg gegeben werden, da es über den gleichen Weg metabolisiert wird und die Rate von Nebenwirkungen wie Myopathien erhöht ist.

#### So wurde die Therapie vereinfacht:

Die Patientin wurde von Losartan und Nifedipin auf die Fixkombination Candesartan (16 mg)/Amlodipin (5 mg) umgestellt. Anstelle von Simvastatin wurde die Fixkombination Rosuvastatin (20 mg)/Amlodipin (5 mg) eingesetzt und auf diese Weise Amlodipin maximal auf 10 mg aufdosiert. Bisoprolol wurde wieder einmal täglich verabreicht, Minoxidil abgesetzt. Die Einnahme von Torasemid 5 mg wurde der Patientin morgens empfohlen, wenn sie nicht aus dem Haus geht bzw. dann, wenn sie zurückkommt. Durch diese Vereinfachungen konnte die Tablettenzahl von elf auf nur noch vier Tabletten täglich reduziert werden. Gleichzeitig konnte der Blutdruck auf einen Mittelwert von 132/85 mmHg gesenkt werden.

#### DEFIZITE BEI DER LIPIDSENKENDEN THERAPIE

Während sich die Blutdruckkontrolle in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat, gibt es bei der lipidsenkenden Therapie weiterhin größere Defizite. Nur bei 20 % bis 25 % der Behandelten werden die LDL-Zielwerte erreicht [8]. Dafür gibt es mehrere Ursachen. Erstens: Es erfolgt zu selten eine Hochdosisstatintherapie. Der LDL-Cholesterin-Wert liegt in Deutschland im Schnitt bei 135 bis 140 mg/dl. Das heißt, bei Hochrisikopatienten ist in der Regel eine 50%ige Senkung nötig, um auf die Zielwerte <70 mg/dl zu kommen. Das gelingt nur mit einer Hochdosis-Statintherapie, also beispielsweise mit Rosuvastatin  $\geq 10$  mg oder Atorvastatin  $\geq 30$  mg. Das meistverschriebene Statin in Deutschland ist allerdings Simvastatin 20 mg, das deutlich weniger effizient ist.

Bei der Wahl des Statins sollten einige Punkte berücksichtigt werden. Neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit können weitere Eigenschaften wie Lipophilie, Halbwertszeit, selektive Wirkung und Metabolisierung einen relevanten Unterschied ausmachen:

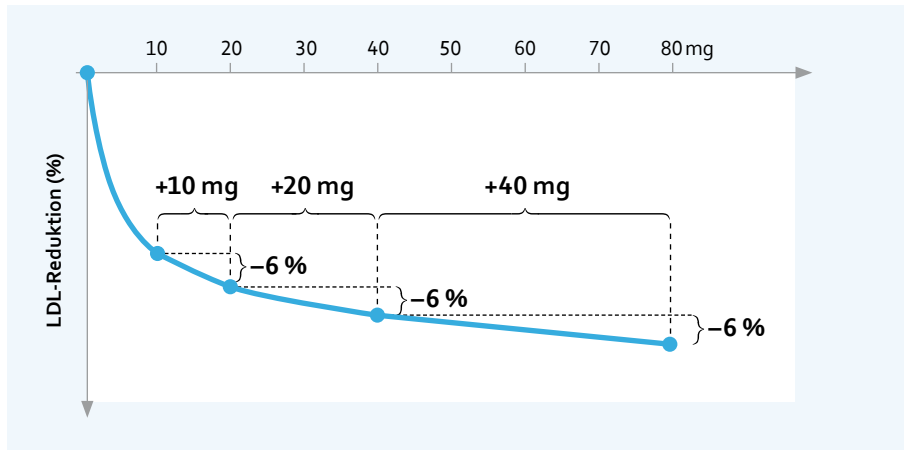
- Das Enzym HMG-CoA-Reduktase wird von den einzelnen Substanzen unterschiedlich stark gehemmt. Rosuvastatin hat den niedrigsten IC50-Wert, das heißt die höchste Potenz. Rosuvastatin und Pravastatin wirken am selektivsten in der Leberzelle.
- Rosuvastatin, Fluvastatin und Pravastatin werden nicht über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert, dem häufigsten Abbauweg von Medikamenten, das bedeutet: das Risiko für Arzneimittelinteraktionen ist bei diesen Statinen gering.
- Rosuvastatin und Atorvastatin haben lange Halbwertszeiten und können morgens eingenommen werden, was für die Adhärenz günstiger ist. Andere Statine müssen abends gegeben werden.
- Pravastatin und Rosuvastatin sind besonders lipophil, was für die Resorption und Bioverfügbarkeit günstig ist.

Insgesamt bietet Rosuvastatin die meisten Vorteile: Die Substanz hat die höchste Potenz, eine lange Halbwertszeit, sie wirkt hepatoselektiv und hat einen unkomplizierten Abbaumechanismus.



## STATINTHERAPIE

Ein weiterer Grund für die in der Praxis häufig unzureichende Wirksamkeit von Statinen ist die nonlineare Dosiswirkungs-Beziehung. Jede Verdoppelung der Dosis führt im Mittel lediglich zu einer zusätzlichen Reduktion des LDL-C von rund 6 % [12] (● **Abb. 6**). Einer Erhöhung der Simvastatin-Dosis von 20 mg auf 40 mg ist daher häufig nicht zielführend. Sinnvoller ist hingegen ein Wechsel von Simvastatin auf ein potenteres Statin.



**Abbildung 6**

Der Einsatz eines hochpotenten Statins bringt mehr als die Dosisverdoppelung eines weniger potenten Statins [12]

Zu beachten ist zudem, dass die Nebenwirkungen von Statinen dosisabhängig sind. Das betrifft sowohl die Erhöhung der Transaminasen, die aber in der Praxis selten das Problem sind, als auch die prodiabetogene Wirkung sowie das Auftreten von Muskelschmerzen. Es überwiegt aber klar der Nutzen von Statinen. Wenn 255 Patienten auf ein Statin eingestellt werden, wird dadurch bei einem Patienten ein Diabetes mellitus ausgelöst, gleichzeitig werden fünf Patienten vor einem Herzinfarkt, einem Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod bewahrt [24]. Muskelschmerzen, von den Patienten oft auch als Gelenkschmerzen beschrieben, werden von etwa 20 % bis 40 % der Patienten unter einer Statintherapie geschildert. Es ist aufwendig, Muskelschmerzen als tatsächliche Nebenwirkung von Statinen zu verifizieren. Es sollte mit der Therapie pausiert und beurteilt werden, ob sich die Schmerzen bessern. Genauso wichtig ist dann die Reexposition, zunächst in niedriger Dosis. Es lohnt sich, die minimal tolerierte Statindosis aufzutitrieren. Auch ein Wechsel des Statins kann die Verträglichkeit der Therapie verbessern.

## KOMBINATIONSTHERAPIE

Wird mit der höchsten noch verträglichen Statindosis der LDL-C-Zielwert nicht erreicht, sollte eine Kombinationstherapie erfolgen. Als erster Kombinationspartner wird in der ESC/EAS-Leitlinie Ezetimib empfohlen (● **Tab. 1**), das die Cholesterinresorption aus dem Darm hemmt [4]. Die Cholesterinbiosynthese in der Leber macht etwa 70 % der Cholesterinkonzentration im Blut aus, die Ernährung und die Resorption aus dem Darm 30 %. Das kann individuell etwas variieren.

Ezetimib hemmt selektiv im Darm den Rezeptor NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like-1-Protein), über den aus dem Darm Cholesterin aufgenommen wird, sowohl Nahrungs- als auch biliäres Cholesterin. Gegenregulatorisch kommt es allerdings zu einer Erhöhung der Cholesterinbiosynthese in der Leber. Aus diesem Grund ist Ezetimib ein gut geeigneter Kombinationspartner für Statine. Das Statin hemmt die Cholesterinbiosynthese – gegenregulatorisch kommt es zu einer Erhöhung der Cholesterinresorption aus dem Darm, die durch Ezetimib gehemmt wird, und umgekehrt. Ezetimib ist sehr gut verträglich, die Nebenwirkungsrate liegt auf Placeboniveau.

Ezetimib wirkt sehr zuverlässig. Unabhängig von den Ausgangswerten wird das LDL-C in Kombination mit einem Statin um zusätzliche 25 % gesenkt [17]. Insofern

**Ezetimib ist ein gut geeigneter Kombinationspartner für Statine.**

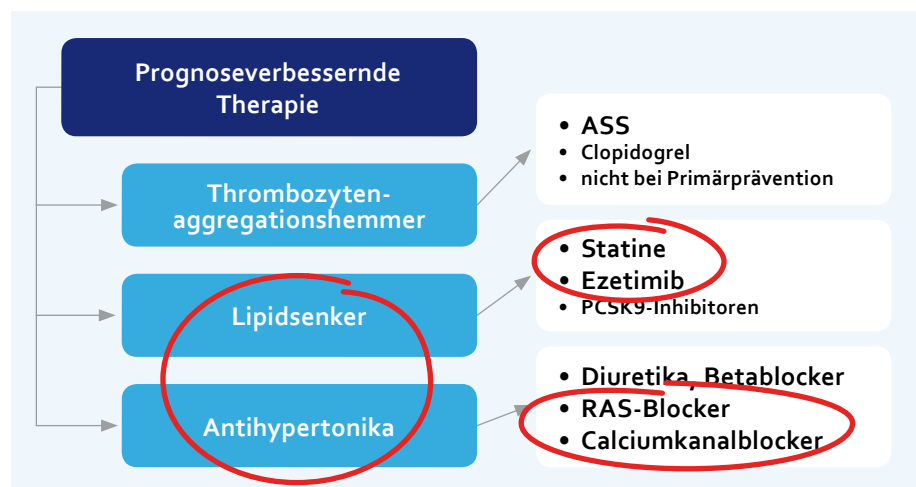
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenzgrad
Statine bis zur höchsten empfohlenen Dosis oder zur höchsten vertragenen Dosis verordnen, um das Therapieziel zu erreichen.	I	A
Bei Statin-Unverträglichkeit sollten Ezetimib oder Gallensäurebinder oder deren Kombination in Betracht gezogen werden.	IIa	C
Wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte die Kombination eines Statins mit einem Cholesterin-Resorptionshemmer erwogen werden.	IIa	B
Wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte die Kombination eines Statins mit einem Gallensäurebinder erwogen werden.	IIb	C
Bei Patienten mit sehr hohem Risiko, mit anhaltend hohem LDL-C trotz Behandlung mit höchster vertragener Statin-Dosis, in Kombination mit Ezetimib oder bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit könnte ein PCSK9-Hemmer erwogen werden.	IIb	C

**Tabelle 1**  
Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung einer Hypercholesterinämie [3]

unterscheidet sich die Behandlung mit Ezetimib deutlich von einer alleinigen Statingabe, auf die Patienten sehr variabel ansprechen können.

In der IMPROVE-IT-Studie wurde belegt, dass durch die zusätzliche LDL-C-Senkung mittels Ezetimib die Prognose der Patienten im Vergleich zu einer Statinmonotherapie verbessert wird: Die Rate für kardiovaskuläre Komplikationen (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Koronarrevaskularisation) und nicht tödliche Schlaganfälle war nach sieben Jahren relativ um 6,4 % und absolut um 2 % reduziert [2].

Neben ASS (nur in der Sekundärprävention) sind Lipidsenker (Statine/Ezetimib) und Antihypertensiva (bevorzugt RAS- und Calciumkanalblocker) die wichtigsten prognoseverbessernden Medikamente in der Primär- und Sekundärprävention. Werden mehrere Antihypertensiva oder Lipidsenker eingesetzt, sollten möglichst die Vorteile von Fixkombinationen genutzt und z. B. zwei oder drei Antihypertensiva oder auch Statin plus Ezetimib in einer Tablette verordnet werden (● Abb. 7).



**Abbildung 7**  
Die Vorteile von Fixkombinationen sollten genutzt werden, wenn Patienten mehrere Medikamente benötigen

Bei Patienten, bei denen sowohl Blutdruck als auch LDL-C gesenkt werden sollen, bietet sich der Einsatz neuer Fixkombinationen mit ein oder zwei Antihypertensiva plus Statin an. Blutdruck und LDL-C sind die beiden großen Targets in der kardiovaskulären Prophylaxe. Die Fixkombination mit beiden Ansätzen ermöglicht eine umfassende Gefäßprotektion.

## ZUSAMMENFASSUNG

Bluthochdruck ist und bleibt weiterhin weltweit der bedeutendste Morbiditäts- und Mortalitätsrisikofaktor. Um rasch den Zielblutdruck zu erreichen, werden in den aktuellen Leitlinien Zweifachkombinationen bereits in der Initialphase der Hochdrucktherapie empfohlen. Fixkombinationen sind eine wichtige Strategie, um die bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, insbesondere bei fehlenden Symptomen, oft schlechte Therapieadhärenz zu verbessern.

Bei der Statintherapie sind nicht etwa pleiotrope Effekte, sondern die effiziente LDL-C-Senkung der entscheidende Mechanismus zur Gefäßprotektion. Durch einer Senkung des LDL-C auf Werte unter 70 mg/dl, wie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten empfohlen, kann der atherosklerotische Prozess zum Stillstand gebracht werden.

Statine sind und bleiben Mittel der ersten Wahl zur LDL-C-Senkung. Eine Therapie mit Simvastatin wird bei den meisten Patienten nicht ausreichen, Rosuvastatin und Atorvastatin sind stärker wirksam. Bei vielen Patienten wird zudem eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erforderlich sein. Für den Cholesterinresorptionshemmer ist genauso wie für Statine eine Verbesserung der kardiovaskulären Prognose dokumentiert worden. Mit Rosuvastatin/Atorvastatin plus Ezetimib können bei den meisten Patienten die LDL-C-Zielwerte erreicht werden. Letzte Option sind PCSK9-Inhibitoren, deren Potenzial derzeit noch nicht abschätzbar ist.

## LITERATUR

1. Abdullah SM et al. *Circulation* 2018;138:2315–2325
2. Boeckholdt M et al. *JACC* 2014;64:485–494
3. Cannon C et al. *N Eng J Med* 2015;372:2387–2397
4. Catapano AI et al. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehw272
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet* 2010;376:1670–1681
6. DiMatteo MR. *Med Care* 2004;42:200–209
7. Ference BA et al. *Eur Heart J* 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
8. Fox KM et al. *Clin Res Cardiol* 2018;107(5):380–388
9. Gupta AK et al. *Hypertension* 2010;55(2):399–407
10. Jamerson K et al. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428
11. Lewington S et al. *Lancet* 2002;360(9349):1903–1913
12. Knopp RH et al. *N Engl J Med* 1999; 341(7):498–511
13. Montalescot G, Sechtem U. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003
14. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. 5. Auflage, Version 1. Registernummer nvl – 004. Stand: 01.04.2019
15. Neuhauser H et al. *J Hum Hypertens* 2015;29:247–253
16. Nicholls SJ et al. *JAMA* 2007;297:499–508
17. Pearson PA et al. *Mayo Clin Proc* 2005
18. Statista, Mai 2018: Todesursachenstatistik weltweit 2015, <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/887022/umfrage/anzahl-von-sterbefaellen-nach-weltregion/>
19. Steg PG et al. *JAMA* 2007;297(11):1197–206
20. Williams B et al. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–3104
21. Roth GA et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):1-25.
22. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland – Fachserie 12, Reihe 4, 2015. Wiesbaden.
23. Williams B et al. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068.
24. Sattar N et al. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

## Autoren

Prof. Dr. med. Ralf Dechend  
Xantener Straße 10  
10707 Berlin

Dr. med. Wolfgang Derer  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
10707 Berlin

## Fortbildungspartner

Aristo Pharma GmbH

## Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

## Bildnachweis

Titelbild: © Leonid – Adobe Stock Photo

## CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



## CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).



? Was ist die häufigste Todesursache in Deutschland?

- Schlaganfall
- Chronisch ischämische Herzkrankheit
- Herzinsuffizienz
- Akuter Myokardinfarkt
- COPD

? Der Bekanntheitsgrad der Hypertonie liegt in Deutschland unter Betroffenen bei ...

- über 80 %.
- knapp 70 %.
- rund 60 %.
- 50 %.
- 40 %.

? Welches Blutdruckziel sollte bei Patienten im Alter bis 65 Jahren angestrebt werden, sofern die Therapie gut vertragen wird?

- <140/90 mmHg
- <140/85 mmHg
- <130/85 mmHg
- <130/80 mmHg
- <120/80 mmHg

? Wie hoch ist der Anteil von Hypertonikern, die für eine Blutdruckkontrolle mehr als ein Antihypertensivum benötigen?

- Ein Viertel
- Fast 50 %
- Mehr als zwei Drittel
- Rund drei Viertel
- Über 80 %

? Welche Strategie ist für die medikamentöse Initialtherapie bei den meisten Hypertonikern vorteilhaft?

- Monotherapie mit ACE-Hemmer oder Angiotensin-I-Rezeptorblocker (ARB)
- Sequenzielle Monotherapie mit ACE-Hemmer und Diuretikum
- Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB plus Betablocker
- Fixe Zweifachkombinationstherapie mit ACE-Hemmer oder Angiotensin-I-Rezeptorblocker (ARB) ist plus Calciumantagonist oder Diuretikum
- Tripeltherapie mit fixer Zweifachkombination plus Betablocker

? Der präventive Nutzen einer Senkung von LDL-Cholesterin ist in vielen Studien dokumentiert. Laut einer Metaanalyse von 26 Statinstudien sinkt pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Reduktion das relative Risiko für einen kardiovaskulären Tod um ...

- 3 %.
- 5 %.
- 10 %.
- 15 %.
- 20 %.

? Die LDL-C-Zielwerte wurden in den Leitlinien immer weiter gesenkt. Aktuell empfehlen die europäischen Leitlinien bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten einen LDL-C-Zielwert ...

- <50 mg/dl.
- <70 mg/dl.
- <80 mg/dl.
- <90 mg/dl.
- <100 mg/dl.

? Die Therapieadhärenz ist bei vielen Patienten mit chronischen Erkrankungen ungenügend. Welche Aussage ist in diesem Zusammenhang falsch?

- Die Therapieadhärenz sinkt mit zunehmender Tablettenzahl.
- Fixkombinationen sind ein guter Weg zur Verbesserung der Adhärenz.
- Nur etwa die Hälfte der Patienten mit chronischen Erkrankungen verhält sich adhärent.
- Etwa ein Viertel aller ärztlichen Empfehlungen werden von Patienten nicht befolgt.
- Die Einnahme von Tabletten wird vor allem morgens vergessen.

? Laut Metaanalyse steigt bei Hypertonikern, die von zwei einzeln eingenommen Antihypertensiva auf eine Zweifachfixkombination umgestellt werden, die Compliance um ...

- 17 %.
- 25 %.
- 29 %.
- 34 %.
- 41 %.

? Durch Fixkombinationen können die Tablettenzahl reduziert und die Therapietreue verbessert werden. Welche Zweifachkombinationen bieten in der antihypertensiven Therapie pharmakologische Vorteile?

- Sartan plus Dihydropyridin
- Sartan plus Diuretikum
- ACE-Hemmer plus Betablocker
- ACE-Hemmer plus Indapamid
- Calciumantagonist plus Diuretikum