

Moderne Therapie der arteriellen Hypertonie mit ART kombinierbar?

PD Dr Matthias Hoke, Apothekerin Leonie Meemken, Ass. Prof. Dr Armin Rieger

Die arterielle Hypertonie ist eine häufige Erkrankung, die über 1,5 Millionen Menschen in Österreich betrifft. Hiervon sind jedoch nur weniger als ein Drittel adäquat therapiert und erreichen Ihre Zielwerte.¹ Dies ist umso bemerkenswerter, da die arterielle Hypertonie ein Haupt-Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Schlaganfall) und Endorganschäden darstellt. Daher ist es immens wichtig, frühzeitig eine Hypertonie zu erkennen und zu behandeln.

Die Inzidenz der Hypertonie nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Durch Etablierung der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) und der damit stark gestiegenen Lebenserwartung HIV-positiver Menschen steigt natürlich auch hier das Risiko im Lauf des Lebens an einer Hypertonie zu erkranken. Ob HIV-positive Menschen ein generell erhöhtes Hypertonie-Risiko haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

GRENZWERTE

Gemäß internationaler Definition gilt ein systolischer Wert ab 140 mmHg und/oder ein diastolischer Wert ab 90 mmHg als arterieller Hypertonie. (s. Tabelle 1)

THERAPIE DER HYPERTONIE

Sowohl europäische als auch amerikanische Fachgesellschaften veröffentlichen regelmäßig Leitlinien zur Behand-

Bewertung	systolisch (mmHg)		diastolisch (mmHg)
optimaler Blutdruck	< 120	+	< 80
normaler Blutdruck	120–129	±	80–84
hoch-normaler Blutdruck	130–139	±	85–89
milde Hypertonie (Grad 1)	140–159	±	90–99
mittlere Hypertonie (Grad 2)	160–179	±	100–109
schwere Hypertonie (Grad 3)	> 180	±	> 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140	+	< 90

Tabelle 1: Hypertonie. Einteilung gemäß derzeitiger ESC Leitlinien.²

lung der Hypertonie.¹ Allgemein herrscht Konsens, dass initial bzw. begleitend zu einer medikamentösen Therapie eine Lebensstilmodifikation (Gewichtsreduktion, Bewegung, Ernährungsberatung, etc.) erfolgen soll. (s. Tabelle 2)

Andere Risikofaktoren, Erkrankungen	Blutdruck (mmHg) SBP 130-139 DBP 85-89	Blutdruck (mmHg) SBP 140-159 DBP 90-99	Blutdruck (mmHg) SBP 160-179 DBP 100-109	Blutdruck (mmHg) SBP ≥180 DBP ≥110
keine	Keine BD-Therapie	Lifestyle-Modifikation BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation dann BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90
1-2 Risikofaktoren	Lifestyle-Modifikation	Lifestyle-Modifikation Ziel BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation dann BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90
≥ 3 Risikofaktoren	Lifestyle-Modifikation	Lifestyle-Modifikation Ziel BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90
Organschäden, CKD Stage 3 oder Diabetes mellitus	Lifestyle-Modifikation	Lifestyle-Modifikation Ziel BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90
Sympt. kardiovaskuläre Erkrankung, CKD ≥ 4 oder Diabetes mellitus mit Organschaden/Risikofaktor	Lifestyle-Modifikation	Lifestyle-Modifikation BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90	Lifestyle-Modifikation sofort BD < 140/90

Tabelle 2: Therapieempfehlungen bei arterieller Hypertonie. BP: Blutdruck; SBP: systolischer Blutdruck; DB: diastolischer Blutdruck; CKG: chronische Nierenerkrankung

Medikamentöse Therapie

Mittel der ersten Wahl

In der medikamentösen Therapie stehen drei Substanzgruppen an erster Stelle. Diese sind Blocker des Renin-Angiotensin Systems (RAAS), wie ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (auch Sartane genannt), Kalziumkanalantagonisten und Thiazid-Diuretika. Diesen Präparaten ist initial der Vorzug zu geben, wobei alle, bis auf ACE-Hemmer mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern, frei kombinierbar sind (s. Abbildung). Generell gilt, frühzeitig eine Kombinationstherapie anzustreben, anstatt die Dosis einer Mono-Therapie kontinuierlich zu steigern. Zu beachten sind Interaktionen innerhalb der Antihypertensiva. So sollten z.B. Sartane bzw. ACE-Hemmer besonders bei chronischer Niereninsuffizienz nicht mit kaliumsparenden Diuretika kombiniert werden, um eine Hyperkaliämie zu vermeiden.

Innerhalb der Gruppe der ACE-Hemmern und Sartane gibt es keine großartigen Wirkunterschiede. Für die Kalziumkanalantagonisten wird der Dihydropyridin-Typ wie z.B. das Amlodipin bevorzugt, bei den Diuretika die Thiazide. Sie wurden im Gegensatz zu Indapamid und Spironolacton vermehrt untersucht.

Beta-Blocker können ebenfalls zur Behandlung der Hypertonie verwendet werden. Allerdings ist initial den zuvor genannten Wirkstoffen der Vorzug zu geben. Die bradykardisierende Wirkung von Beta-Blockern ist zu berücksichtigen. Bei Patienten mit stattgehabten kardialen Ereignissen (Myocardinfarkt) mit oder ohne Hypertonie sind Beta-Blocker jedoch schon initial wesentlicher Bestandteil der Therapie. Die selektiven β_1 -Adrenorezeptorenblocker wie z.B. Nebivolol oder Bisoprolol werden am häufigsten in der Hypertonie Behandlung eingesetzt, nicht-selektive Beta-Blocker wie Carvedilol eher zur Frequenzkontrolle. Beta-Blocker sollten mit Alpha-Blockern und Verapamil bzw. Analoga vermieden werden.

Andere Antihypertensiva

Hierunter zählen in erster Linie zentral wirksame Antihypertensiva und Alpha-Blocker. Vasodilatoren wie Dihydralazin oder Minoxidil sind ebenfalls nicht Mittel der ersten Wahl und sollten ebenfalls nur bei therapierefraktärer Hypertonie oder Unverträglichkeit gegen einen oder mehrere Wirkstoffe der ersten Wahl eingesetzt werden. Schleifendiuretika sind in der unkomplizierten Hypertonie-Behandlung obsolet, nicht jedoch Aldosteronantagonisten, wie Spironolacton, welche durchaus ihren Stellenwert, insbesondere bei therapierefraktärer Hypertonie, haben.

Interventionelle Methoden

Das Stenting einer atherosklerotischen Nierenarterienstenose wird nicht empfohlen, da Studien hier keine Vorteile hinsichtlich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse erbrachten⁽²⁾. Ähnliches gilt auch für die Sympatikusdenervation (renale Denervation)^{i (1)}. Die Barorezeptorenstimulation an der Carotidgabel ist ebenso eine Methode, die in ausgewählten Fällen versucht werden kann. Allerdings existieren auch zur letztgenannten Methode wenige Langzeitdaten.

ZIELWERTE

Als Zielwert gilt im Allgemeinen ein Blutdruck unter 140/90 mmHg. Allerdings zeigen rezente Daten (SPRINT-Studie), dass ein systolischer Zielwert von 120 mmHg mit einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse vergesellschaftet ist⁽²⁾. Diese Daten sind jedoch noch nicht in die aktuellen Leitlinien eingeflossen.

INTERAKTIONSPOTENTIAL MIT DER cART

Das Interaktionspotential der Antihypertensiva mit der antiretroviralen Therapie fällt eher gering aus. Kalziumkanalantagonisten, teilweise Alpha-Blocker und wenige Beta-Blocker werden über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut. Sie können durch NNRTIs oder Booster wie Ritonavir und Cobicistat, die mit Proteasehemmern oder Cobicistat mit Elvitegravir kombiniert wird, in Ihren Wirkspiegeln beeinflusst werden. Die antiretrovirale Therapie wird nicht beeinflusst.

Übersicht 1:

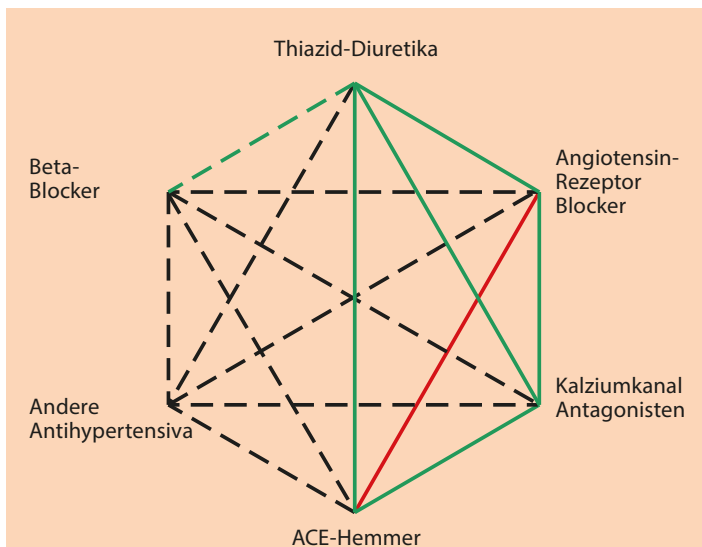
Interaktionspotential zwischen Antihypertensiva und der antiretroviralen Therapie:

Zu beachtendes Interaktionspotential mit Protease-Hemmern und NNRTIs

1. Kalziumkanalantagonisten (CYP3A4-Substrate)
 2. Alpha-Blocker (teilweise CYP3A4 Substrate)
 3. Beta-Blocker (klinisch relevant bei Slow-Metabolisierern)
- => evtl. Dosisreduktion unter Ritonavir/Cobicistat, Dosissteigerung unter NNRTIs

Geringes Interaktionspotential mit der antiretroviralen Therapie:

1. ACE-Hemmer
2. Sartane
3. Diuretika



Grafik 1: Mögliche Kombinationen in der antihypertensiven Therapie. Grüne durchgehende Linie: bevorzugt kombinierbar. Grüne gestrichelte Linie: empfohlene Kombination mit Einschränkungen. Rote Linie: nicht kombinierbar. Schwarz gestrichelte Linie: mögliche Kombinationen, jedoch weniger genaue Datenlage⁽¹⁾.

Kalziumkanalantagonisten (Amlodipin, Lercanidipin, Nifedipin, Verapamil)

CYP3A4-Induktoren:

NNRTIs wie z.B. Efavirenz (EFV) und Nevirapin (NVP) induzieren innerhalb der ersten zwei Wochen nach Therapiestart vermehrt CYP3A4-Isoenzyme, die für den Abbau von Kalziumkanalantagonisten zuständig sind. Die vermehrte Produktion von CYP3A4 beschleunigt den Abbau der Kalziumkanalantagonisten, sodass innerhalb von zwei Wochen die Arzneistoffspiegel im Blut sinken können und sich die Wirksamkeit reduziert. Eine Dosiserhöhung des Kalziumkanalantagonisten ist zu erwägen.

CYP3A4-Inhibitoren:

Cobicistat und Ritonavir als Booster für die Proteasehemmer und Elvitegravir hemmen CYP3A4 und damit den Abbau der Kalziumkanalantagonisten. Die erhöhten Spiegel der Kalziumkanalantagonisten können eine verstärkte Hypotension auslösen. Eine erhöhte Amlodipin-AUC 90 % wurde beispielsweise unter Indinavir/Ritonavir beschrieben⁽⁸⁾. Einzelfälle berichten über Patienten mit Ödemen, Schwindel, Müdigkeit, extreme Bradykardie, kompletter AV-Block, schwere Hypotension 2-3 Tage nach Einnahme der Kombination von Felodipin bzw. Lercanidipin mit Nelfinavir⁽⁹⁻¹¹⁾. Ein weiterer Patient erfährt einen Herzblock und eine akute renale Insuffizienz mit Ödemen unter Nifedipin und Lopinavir/Ritonavir. Die Symptome klangen nach Absetzen der Medikation ab⁽¹²⁾. Dieser Interaktionsmechanismus ist ein Klasseneffekt. Die Dosis der Kalziumkanalantagonisten ist individuell einzustellen bzw. unter Ritonavir und Cobicistat zu reduzieren.

Beta-Blocker

Zur Behandlung der Hypertonie werden bevorzugt lipophile Beta-Blocker eingesetzt, die eine relative Selektivität zu β_1 -Rezeptoren aufweisen wie z.B. Bisoprolol, Metoprolol und Nebivolol⁽¹³⁾. Non-selektive Beta-Blocker wie Carvedilol werden eher zur Frequenzkontrolle eingesetzt. Alle Beta-Blocker erhöhen die Inzidenz eines Diabetes mellitus besonders in Kombination mit Thiaziden. Die meisten Beta-Blocker werden über CYP2D6 abgebaut, das von Ritonavir gehemmt wird. Pharmakokinetische Studien, die den Effekt von Ritonavir 100 mg BID auf die Pharmakokinetik von 2D6-Substraten getestet haben, schätzen das Interaktionspotential aber für moderat bis niedrig ein. Der hemmende Effekt von Ritonavir auf das Isoenzym CYP2D6 wurde in einer Studie als klinisch nicht relevant eingestuft⁽¹⁴⁾. Klinische Signifikanz besteht bei Patienten mit reduzierter CYP2D6-Aktivität (Poor Metabolisierer) aufgrund eines genetischen Polymorphismus⁽⁷⁾. Ultrarapid Metabolisierer zeichnen sich durch eine vermehrte CYP2D6 Produktion und einen beschleunigten Medikamenten Abbau bzw. eine reduzierte Wirksamkeit aus. Die CYP2D6-Aktivität kann im Labor gemessen werden.⁽¹⁵⁾

UNSERE EXPERTEN



Matthias Hoke



Leonie Meemken



Armin Rieger

Gastautor:

PD Dr. Matthias Hoke, Facharzt für Innere Medizin und Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II - Klinische Abteilung für Angiologie. matthias.hoke@meduniwien.ac.at

In der folgenden Tabelle wird aufgelistet, welche Populationen in welchem Ausmaß von den unterschiedlichen genetischen Polymorphismen betroffen sind⁽¹⁵⁾.

CYP-Polymorphismus	
5-14 % Kaukasier	CYP 2D6 PM
0-5 % Afro-Amerikaner	
0-1% Asiaten	
1-10 % Kaukasier	CYP 2D6 UM
10-29 % Nordafrikaner/Orientalen	

PM= Poor Metabolisierer, UM= Ultrarapid Metabolisierer

ACE-Inhibitoren

(Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril) ACE-Inhibitoren werden vor allem renal ausgeschieden und sind gut mit der ART kombinierbar. Die nephrotoxische Aktivität ist hier zu beachten^(7,16).

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane)

Sartane besitzen pharmakokinetische Unterschiede. Eprosartan, Olmesartan, Valsartan interagieren nicht mit der ART. Spiegelschwankungen werden mit Lorsartan und Irbesartan unter Ritonavir bzw. Cobicistat geboosterten Proteasehemmern und Elvitegravir/Cobicistat erwartet.

Eine individuelle Dosisanpassung ist somit bei diesen beiden Sartanen wichtig^(7,17). Telmisartan wird hepatisch ausgeschieden, sodass sich bei einer Leberinsuffizienz evtl. Telmisartan im Körper anreichern kann⁽¹⁷⁾.

Thiazide wie z.B. Furosemid können theoretisch die Elimination von NRTIs wie z. B. Tenofovir (TDF/TAF) über die organischen anionischen Transportermoleküle hemmen. Da beide Substanzen (TDF und Thiazide) eine Tubulopathie auslösen können ist ein Nierenfunktionsmonitoring zu empfehlen. ⁽⁷⁾.

ZUSAMMENFASSUNG

Die arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit, die frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden sollte, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Medikamentös gibt es eine Vielzahl von Wirkstoffen, wobei ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Kalziumkanalantagonisten und Thiazid-Diuretika Mittel der ersten Wahl darstellen. Dosisanpassungen der Antihypertensiva unter einer ART sind vor allem bei den Kalziumkanalantagonisten vorzunehmen. Bei den Beta-Blockern ist der genetische Polymorphismus zu beachten.

Tabelle 2: Interaktionspotential der antiretroviralen Therapie mit der Begleitmedikation

Antihypertensiva	Ritonavir, Cobicistat mit PIs und Elvitegravir	NNRTIs	INH RAL/DTG	KOMMENTAR
Beta-Blocker				
Bisoprolol (nierengängig)	RTV: RP-Prolongation	✓	✓	RP-Prolongation.
Carvediol	✓	✓	✓	Wahrscheinlich auch mit Boostern gut kombinierbar.
Nebivolol	✓	✓	✓	
Metoprolol (CYP2D6, 2C9)	PI/r: Metoprolol ↑ (bes. CYP2D6 Poor-Metabolisierer)	ETV, EFV (CYP2C9-INH in vitro): Metoprolol ↑	✓	CYP 2D6-Testung.
Kalziumkanalantagonisten (KKA)				
alle KKA	KKA ↑ Hypotension, Ödeme	KKA ↓	✓	Dosis der Kalziumkanal-Antagonisten anpassen.
Verapamil (V)	x v ↑	x v ↓	✓	
ACE-Hemmer				
alle	nierengängig, monitorieren bei nephrotoxischen Medikamenten wie TDF /TAF			
Sartane				
Losartan (Lo) (CYP 2C9)	LPV/r: Lo ↓	ETV, EFV: Lo ↑	✓	Eprosartan, Olmesartan, Valsartan möglich.
Irbesartan (I) (CYP 2C9, GT)	LPV/r: I ↓	ETV, EFV: I ↑	✓	
Telmisartan	Leberinsuff: T ↑	Leberinsuff: T ↑	Leberinsuff: T ↑	Bei Leberschäden vermeiden

Referenzen

- Fodor JG1, Lietava J, Rieder A, et al. Work-site hypertension prevalence and control in three Central European Countries. J Hum Hypertens. 2004;18:581-5.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.
- Modifiziert nach Journal of Hypertension 2013;31:1281-357.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014 Jan 2;370:13-22.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370:1393-401.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 ;373:2103-16.
- Gedela K et al. Pharmacological management of cardiovascular conditions and diabetes in older adults with HIV-infection. HIV Medicine 2014.15;257-268.
- Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. CPT 2005;78:143-53.
- Puech R, Gagnieu MC, Planus C, et al. Extreme bradycardia due to multiple drug-drug interactions in a patient with HIV post-exposure prophylaxis containing lopinavir-ritonavir. BJCP 2011;71:621-3.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G, et al. Nelfinavir and felodipine: a cytochrome P450 3A4-mediated drug interaction. CPT 2004;362-3.
- Baeza MT, Merino E, Boix V, et al. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. AIDS 2007;21:119-20.
- Rossi et al. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. Pharmacother 2002;22:1312-6.
- Said A. Betablocker in neuem Licht. Deutsche Apotheker Zeitung 2014,154:52-8.
- Aarnoutse RE, Kleinnijenhuis J, Koopmans PP et al. Effect of low-dose ritonavir (100 mg twice daily) on the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2005 ;78:664-74.
- Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. Clin Pharmacokin. 2009;48:761-804.
- Tseng A. Interaktionstabelle des General Hospital Toronto 2016.
- Clinical Pharmacology Datenbank 2014.
- Fachinformation 2016.

Mit freundlicher Unterstützung

WORKING ON BEHALF OF
ViiV HEALTHCARE IN HIV**BESUCHEN SIE UNS AUF DER WEBSEITE www.meettheexperts.at**

Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie.

Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

IMPRESSUM:

ÖSTERREICHISCHE AIDS GESELLSCHAFT, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien

Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts: Leonie Meemken, info@meettheexperts.at

Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.