

DEGAM-Benefits

DEGAM Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

Hochdruck bei Diabetikern – Medikament der Wahl ist ...?

Hypertension in Diabetics – Drug of Choice is ...?

Über 50 % aller Diabetiker leiden unter einer arteriellen Hypertonie, die aber nur bei der Hälfte dieser Patienten angemessen unter Kontrolle ist.

Die aktuell gültigen Empfehlungen des britischen *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* gehen unverändert von der Annahme aus, ACE-Hemmer bzw. Sartane (kurz Renin-Angiotensin- oder RAS-Hemmer) hätten neben ihrer blutdrucksenkenden, auch noch eine spezifisch kardio- und nierenprotektive Wirkung. Konsequenterweise wird daher als Medikament der ersten Wahl für (nicht-schwarze) Patienten mit Diabetes mellitus ein ACE-Hemmer, bei Unverträglichkeit ein Sartan (z.B. Losartan) empfohlen.

Wörtlich heißt es bei NICE:

„Type 1 diabetes: Treat hypertension with an ACEI (such as lisinopril) or ARB (such as losartan), followed by a low dose thiazide diuretic or a thiazide-like diuretic (such as chlortalidone) or a long acting calcium channel blocker (such as amlodipine) as second line.

Type 2 diabetes: Treat hypertension with an ACEI as first line, except for black patients, for whom an ACEI plus a long acting calcium channel blocker or thiazide or thiazide-like diuretic should be first line.“

Solche Ratschläge beschränken sich nun keineswegs auf das UK; z.B. enthalten auch die aus dem Jahr 2015 stammenden Leitlinien der American Diabetes Association die gleichlautende Empfehlung [1]. Renommierte Institutionen, offizielle Statements, aktuelle Provenienz. Alles klar?

Nein, meint ein Autorenteam aus New York, dessen Metaanalyse „sinnigerweise“ kurz vorher auch im BMJ erschien [2]. **ACE-Hemmer bzw. Sartane seien zur Blutdrucksenkung bei Diabetikern anderen Medikamenten (wie Betablockern, Diuretika oder Calciumantagonisten) in keiner Weise überlegen.**

Die Verfasser durchsuchten die großen medizinischen Datenbanken PubMed, Embase und das Cochrane-Zentralregister. Eingeschlossen wurden 19 randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 25.414 Patienten.

Bei keinem der gewählten Endpunkte

- Gesamtmortalität,
 - kardiovaskulärer Tod,
 - Myokardinfarkt,
 - pektanginöse Beschwerden,
 - Herzinsuffizienz,
 - Revaskularisierung,
 - terminale Niereninsuffizienz,
- gab es signifikante Unterschiede zwischen RAS-Hemmern und Diuretika, Calciumantagonisten oder Betablockern. Dies lässt sich in den Abb. 1–3 (S. 148) gut erfassen.

Das Studiendesign sah allerdings vor, dass nur Arbeiten aufgenommen wurden, in denen es um Vergleiche zwischen den verschiedenen Antihypertensiva ging. Damit waren alle placebokontrollierten Studien ausgeschlossen, deren Ergebnisse man theoretisch auch miteinander hätte vergleichen können. Zudem lehnten die Autoren eine Verdoppelung des Serumkreatinins als zu weichen Surrogatmarker für eine terminale Niereninsuffizienz ab.

Wie auch immer man zu diesen methodischen Details stehen mag: Die Ergebnisse sind (was vielen von Ihnen bekannt sein dürfte) keineswegs ganz neu.

Bereits vorher hatten

- die Europäischen Gesellschaften für Kardiologie und Hypertonie aus dem Jahre 2013 [3]
- und der achte Bericht des US Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure aus 2014 [4]

empfohlen, Diabetiker ohne Bevorzugung eines bestimmten Medikamentes mit jeder der verfügbaren antihypertensiven Substanzen zu behandeln.

Ab wann soll man behandeln und welche Blutdruckzielwerte sollen bei Diabetikern erreicht werden?

Zunächst die Blutdruckzielwerte der drei „großen Institutionen“:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- Patienten mit Typ-1-Diabetes: < 135/85 mmHg (bei Zeichen der Niereninsuffizienz < 130/80 mmHg)
- Patienten mit Typ-2-Diabetes: < 140/80 mmHg (bei Augen-, Nieren- oder zerebrovaskulären Komplikationen < 130/80 mmHg)

Europäische Gesellschaften für Kardiologie und Hypertonie

- Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes: < 140/80–85 mmHg

US Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure

- Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes: < 140/90 mmHg

Eine kürzlich im BMJ erschienene Metaanalyse von zwei Autoren aus dem schwedischen Umea warnt allerdings vor zu großem therapeutischem Ehrgeiz [5].

Eingeschlossen wurden 49 RCTs mit insgesamt 73.738 Teilnehmern (meist Typ-2-Diabetiker), die mindestens 12 Monate lang behandelt und im Schnitt 3,7 Jahre nachverfolgt wurden. Gegenüber früheren, ähnlichen Arbeiten enthielt diese Metaanalyse zwölf bislang noch unveröffentlichte RCTs mit 8.916 Patienten.

Die Ergebnisse verdienen erhöhte Aufmerksamkeit:

- Lag der systolische Ausgangsblutdruck vor Behandlung > 140 mmHg bzw. der durch Therapie erzielte Blutdruck > 130

Abbildung 1

Outcomes with renin angiotensin system (RAS) blockers compared with calcium channel blockers in people with diabetes [2]

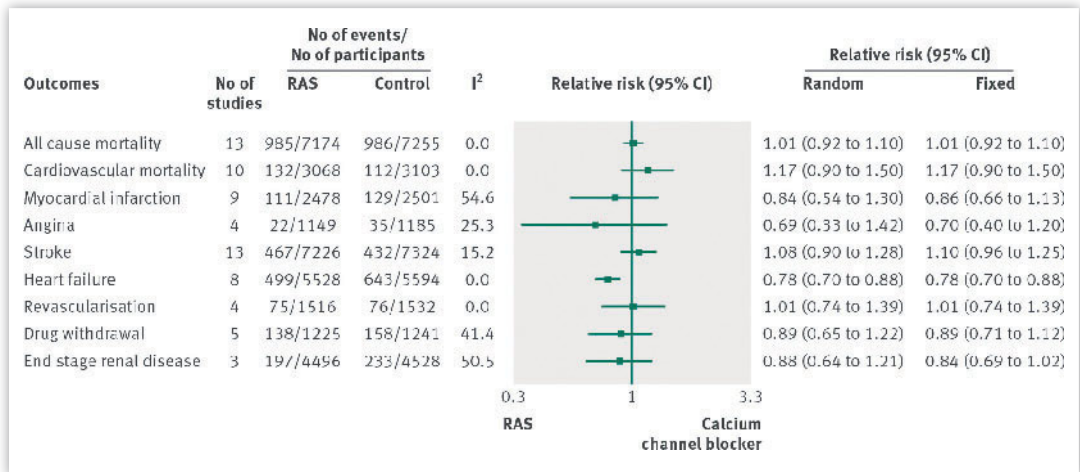


Abbildung 2

Outcomes with renin angiotensin system (RAS) blockers compared with diuretics in people with diabetes [2]

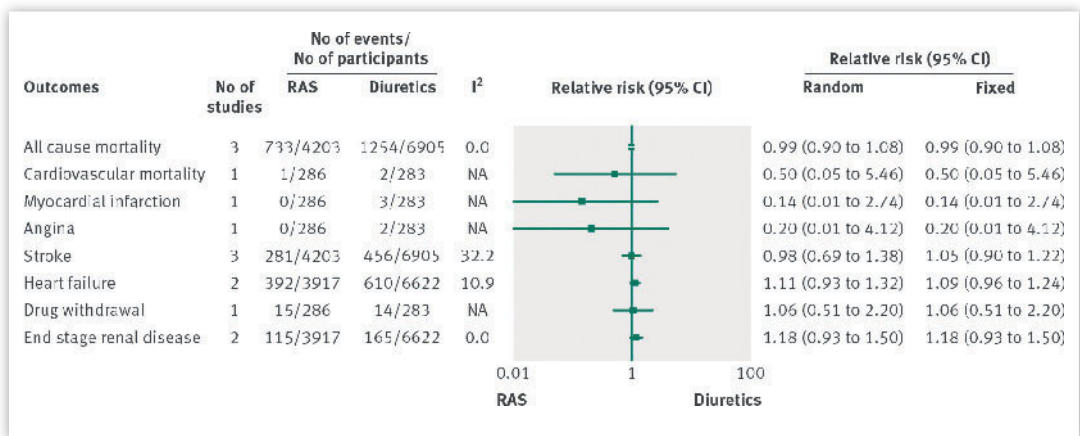
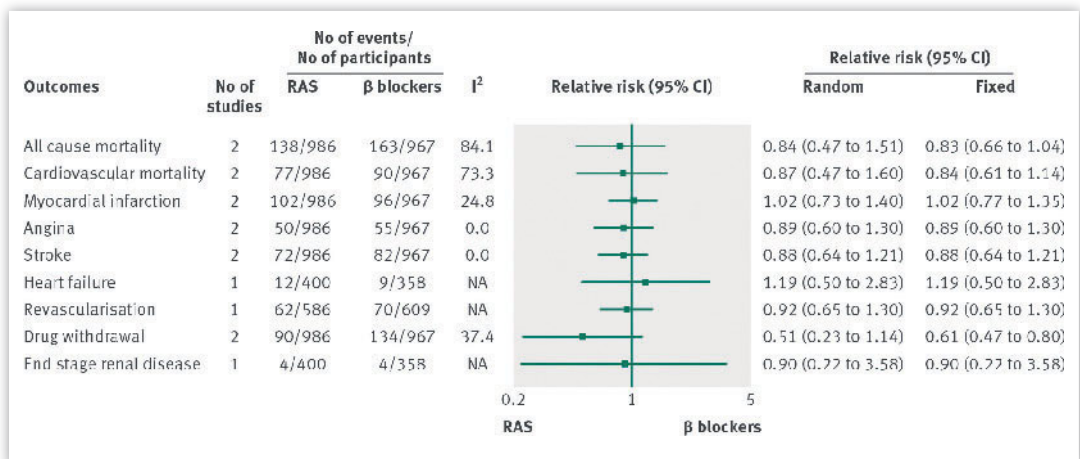


Abbildung 3

Outcomes with renin angiotensin system (RAS) blockers compared with β blockers in people with diabetes [2]



mmHg, konnte die Behandlung sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Morbidität signifikant senken.

- Lag der systolische Ausgangsblutdruck vor Behandlung hingegen < 140 mmHg bzw. der durch Therapie erzielte Blutdruck < 130 mmHg, wurden sowohl kardiovaskuläre als auch Gesamtsterblichkeit tendenziell erhöht (relatives Risiko 1,15 [95%-Konfidenzintervall 1,00–1,32] bzw. 1,05 [0,95–1,16]).

- Gemäß diesen Daten sollte
 - ein erhöhter Blutdruck bei Diabetikern nur dann behandelt werden, wenn der systolische Wert über 140 mmHg liegt.
 - Die Therapie sollte den Druck möglichst nicht unter 130 mmHg senken.
- Diese Metaanalyse widerspricht damit einer im Vorjahr erschienenen Arbeit britischer und australischer Verfasser [6], die – allerdings nur für die Endpunkte Schlaganfall, Retinopathie und Albuminurie – einen Vorteil für einen

systolischen Zielblutdruck unter 130 mmHg sahen.

- Tendenziell bestätigt wird hingegen die ACCORD-Studie, bei der die Rate an unerwünschten Wirkungen bei intensiver Blutdrucksenkung (systolisch bis 119 mmHg) 2,5-fach so hoch lag wie bei den Kontrollpatienten (Senkung auf 133 mmHg).

Über die Pharmakotherapie sollten bei Hypertonikern, mit oder ohne Diabetes, die

	ASH/ISH 2014	ESH/ESC 2013	BHS IV 2004
Weight reduction	Yes	Yes	Yes
Reduction in dietary salt intake	Yes	Yes	Yes
Increase in dietary fresh fruit and vegetable intake	Yes	Yes	Yes
Increase in dietary low-fat dairy intake	Not mentioned	Yes	Yes
Physical activity*	Yes	Yes	Yes
Moderate alcohol intake	Yes	Yes	Yes
Reduction in saturated fat and cholesterol intake	Not mentioned	Yes	Yes
Regular fish intake	Not mentioned	Yes	Not mentioned

ASH = American Society of Hypertension. ISH = International Society of Hypertension. ESH = European Society of Hypertension. ESC = European Society of Cardiology. BHS = British Hypertension Society. *Endurance, dynamic resistance, and isometric resistance.

Tabelle 1 Non-pharmacological recommendations for reduction of blood pressure [10]

sog. Lifestyle-Interventionen nicht in Vergessenheit geraten (Tab. 1; siehe dazu auch ergänzende Anmerkungen in der Quintessenz).

Quintessenz

- Die antihypertensive Behandlung von Diabetikern kann mit allen gängigen Substanzen (Diuretika, Betablockern, Calciumantagonisten, RAS-Hemmer) erfolgen. Ein Vorteil von ACE-Hemmern bzw. Sartanen ist nicht belegt.
- Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks soll nur dann erfolgen, wenn der Aus-

gangswert systolisch über 140 mmHg beträgt.

- Als Behandlungsziel sollte ein Wert unter 140/80–90 mmHg angestrebt werden (nicht wie in älteren Empfehlungen unter 130/80 mmHg). Ein systolisches Blutdruckziel unter 130 mmHg könnte sogar mit Risiken vergesellschaftet sein und sollte vermieden werden.
- Bei allen Patienten mit Bluthochdruck, Diabetikern wie Nichtdiabetikern, sollten – vor bzw. parallel zur Pharmakotherapie – sog. Lifestyle-Interventionen erfolgen. Ziel ist eine Senkung von Übergewicht, übermäßigem Salzkon-

sum und Nikotinmissbrauch sowie Förderung von körperlichem Training (Cave Hypoglykämie).

- Bei Diabetikern sollten „gesunde Lebensmittel“ einer typischen Mittelmeerdiet wie Olivenöl, Seefisch, Obst, Gemüse/Salat, Nüsse, Mandeln, bittere Schokolade und moderate Alkoholmengen *unter Beachtung der zugeführten Kalorienmenge* konsumiert werden.
- Ob die in der Tabelle 1 angegebene verminderte Zufuhr von gesättigten Fetten und Cholesterin bezüglich Hypertonie bzw. kardiovaskulärem Risiko wirksam ist, erscheint nach heutigen Erkenntnissen zumindest ungeklärt [8, 9].

Literatur

1. American Diabetes Association (ADA). Diabetes management guidelines 2015. www.ndei.org/ADA-diabetes-management-guidelines-diagnosis-A1C-testing.aspx (letzter Zugriff am 21.03.2016)
2. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016; 352: i438. www.bmj.com/content/352/bmj.i438 (letzter Zugriff am 21.03.2016)
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. (The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.long> (letzter Zugriff am 21.03.2016)
4. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497> (letzter Zugriff am 21.03.2016)
5. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717. www.bmj.com/content/352/bmj.i717.long (letzter Zugriff am 21.03.2016)
6. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–615. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2108887> (letzter Zugriff am 21.03.2016)
7. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1001286 (letzter Zugriff am 21.03.2016)
8. Virtanen JK, Mursu J, Virtanen HE, et al. Associations of egg and cholesterol intakes with carotid intima-media thickness and risk of incident coronary artery disease according to apolipoprotein E phenotype in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 895–901
9. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 276–94
10. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015; 386: 801–12