

## Risikofaktor Hypertonie

### *Moderne Kombinationstherapie zur effektiven Senkung von Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko*

Köln, 24. November 2011 – Einer der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die Hypertonie.<sup>1</sup> Schlaganfall, koronare Herzerkrankung oder Nierenschädigungen sind Komplikationen, die von atherosklerotisch bedingten Gefäßwandschädigungen ausgehen und den Hypertoniker gefährden. Die rasche, effektive Blutdrucksenkung auf Zielwerte von <140/90 mmHg mit modernen Antihypertensiva ist Voraussetzung dafür, letztendlich das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zu senken und somit die Lebenserwartung des Hypertonikers zu verbessern. Bereits eine Senkung des systolischen Wertes um 2 mmHg ist mit einer 10 Prozent niedrigeren Rate von Folgeerkrankungen wie z.B. Schlaganfall assoziiert.<sup>2</sup> Vor diesem Hintergrund erweist sich eine antihypertensive Therapie mit einem AT1-Antagonisten wie Olmesartan zielführend, zumal Olmesartan neben der effektiven 24-Stunden-Blutdrucksenkung<sup>3,4</sup> zudem antiatherosklerotische Effekte zu bieten scheint.<sup>5,6,7,8</sup> Ein Großteil der Hypertoniker benötigt eine Kombinationsbehandlung mit zwei, drei oder mehr Antihypertensiva.<sup>9</sup> Durch den Einsatz von Fixkombinationen vereinfacht sich das Behandlungsschema und es resultiert eine höhere Therapietreue.<sup>10</sup> Die auf Olmesartan basierenden fixen Zwei- und Dreifachkombinationen (Sevikar<sup>®</sup> und Sevika HCT<sup>®</sup>) könnten eine interessante Therapieoption für Hypertoniker darstellen, wie Experten auf einem von Daiichi Sankyo Deutschland unterstützten Satellitensymposium anlässlich des 35. Kongresses der Deutschen Hochdruckliga in Köln diskutierten.

Moderne Fixkombinationstherapien bieten durch synergistische Effekte der einzelnen kombinierten Wirkstoffe geeignete Strategien für einen besseren Behandlungserfolg, so Prof. Reinhard Ketelhut (Berlin). Olmesartan stelle aufgrund seiner Eigenschaften einen geeigneten Partner für eine fixe Kombination dar, bei der eine schnelle und starke Blutdrucksenkung mit möglichem Zusatznutzen im Vordergrund steht, betonte Ketelhut.

#### ***Fixkombinationen für starke und schnelle Blutdrucksenkung***

Die starke blutdrucksenkende Wirkung der Fixkombination Olmesartan/Amlodipin, erläuterte Ketelhut, habe die **COACH-Studie** mit 1.940 Hypertonikern bestätigt.<sup>11</sup> Olmesartan/Amlodipin senkte den Blutdruck signifikant stärker als die jeweiligen Einzelsubstanzen ( $p < 0,001$ ). Unter der höchsten Dosis 40/10 mg Olmesartan/Amlodipin nahm der systolische Blutdruck um rund 30 mmHg ab, der diastolische Druck im Mittel um 19 mmHg. Ödeme, eine bekannte Nebenwirkung von Amlodipin, traten unter der Kombination mit dem AT1-Blocker Olmesartan signifikant seltener auf.<sup>11</sup>

Bei 15-20 Prozent der Patienten gelingt es jedoch auch mit dieser effektiven Zweifachkombination nicht, den Blutdruck auf den Zielwert zu senken.<sup>12</sup> In diesen Fällen biete sich die Dreifachkombination aus Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid (HCT) zur weiteren Drucksenkung an, wie verschiedene Studien zeigen konnten, so Ketelhut weiter.<sup>13</sup>

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden **TRINITY-Studie** mit 2.492 Patienten wurden mögliche Vorteile einer Dreifachkombination aus Olmesartan 40 mg plus Amlodipin 10 mg plus freies Hydrochlorothiazid 25 mg gegenüber den jeweiligen Zweifachkombinationen untersucht.<sup>14</sup>

Die Dreierkombination senkte den Blutdruck signifikant stärker als jede der beiden untersuchten Zweierkombinationen ( $p < 0,001$ ). Patienten, die die Dreifachtherapie erhalten hatten, erreichten signifikant häufiger die Zielblutdruckwerte als die Patienten mit einer Zweifachtherapie. Die Dreierkombination wurde insgesamt gut vertragen. Die Ergebnisse der klinischen „real world“ Titrationsstudie BPCRUSH zeigten, dass sich mit der Fixkombination aus Olmesartan, Amlodipin und HCT auch bei schwer einstellbaren Patienten eine Senkung des Blutdrucks in den Zielbereich realisieren ließ: Das kombinierte Blutdruckziel von <140/90 mmHg wurde von 90,3 Prozent (kumulativer Wert) der Patienten unter der Dreifachkombination von Olmesartan 40/Amlodipin 10 mg plus HCT 25 mg erreicht.<sup>15</sup>

#### ***Amlodipin – ein unterschätzter Bestandteil der Kombinationstherapie***

Nicht alle Kombinationstherapien hätten sich als gleich effektiv erwiesen, wie Prof. Franz Messerli (New York) erläuterte, vor allem auch im Hinblick auf die Reduktion der Risiken für Herzinfarkte, Schlaganfälle und Tod. In der ACCOMPLISH-Studie mit 11.506 Patienten wurde die Effektivität der Kombination eines ACE-Hemmers mit Amlodipin direkt mit der Kombination aus ACE-Hemmer und HCT verglichen.

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, denn es zeigte sich bald schon eine signifikante (>20 Prozent) Reduktion von Morbidität und Mortalität in der ACE-Hemmer/Amlodipin-Gruppe. Da die Blutdrucksenkung in beiden Studienarmen vergleichbar war, so Messerli, könnte Amlodipin einen Zusatznutzen – besonders bei der Senkung der kardiovaskulären Risiken – bringen. Dies prädestiniere Amlodipin als einen wirkungsvollen Partner in der Kombinationstherapie.<sup>16</sup>

## **Kombinationstherapie mit Olmesartan: effektive Blutdruckkontrolle und mögliche Gefäßprotektion**

Moderne Antihypertensiva sollten nicht nur den Blutdruck schnell und effektiv senken, wie Professor Hermann Haller (Hannover) konstatierte, sie sollten zusätzlich auch gefäßprotektive Effekte besitzen, um die kardio- und zerebrovaskulären Risiken des Hypertonikers zu verringern. Es spräche daher viel für eine Therapie mit Olmesartan als Kombinationspartner, so Haller, denn für diesen AT1-Blocker konnten in mehreren Studien gefäßprotektive Effekte nachgewiesen werden.

In der **EUTOPIA-Studie** verminderte Olmesartan die vaskuläre Mikroinflammation.<sup>5</sup> Bahlmann et al. zeigten, dass Olmesartan eine Erhöhung der endothelialen Progenitorzellen bewirkte.<sup>17</sup> Mit der VIOS-Studie<sup>6</sup> konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Normalisierung des Wand-zu-Lumen-Verhältnisses bei Hypertonikern möglich ist, und im Rahmen der MORE-Studie<sup>7</sup> konnte bei Patienten mit großen atherosklerotischen Plaques eine signifikante Regression des Plaquevolumens in den Karotiden erreicht werden. Die OLIVUS-Studie<sup>8</sup> bestätigte diese antiatherosklerotischen Effekte von Olmesartan in den Koronargefäßen. „Diese Ergebnisse zur Gefäßprotektion machen Olmesartan zu einer wichtigen Behandlungsoption, die der behandelnde Arzt stets im Blick haben sollte“, folgerte Haller.

Die Ergebnisse der **ROADMAP-Studie**<sup>18</sup> (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) unterstreichen das gefäßprotektive Potenzial von Olmesartan. Typ-2-Diabetiker mit Normoalbuminurie und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor erhielten in dieser Studie entweder Olmesartan 40 mg oder Placebo. Das Risiko für das erstmalige Auftreten einer Mikroalbuminurie wurde in der Subgruppe der hypertonen Diabetiker signifikant um 25 % gesenkt. Der überwiegende Teil des Effektes war blutdruckunabhängig.

Die Patienten in der ROADMAP-Studie wiesen eine starke Blutdruckkontrolle auf: Nahezu 80 Prozent der Olmesartan-Patienten hatten am Studienende einen Blutdruck unter 130/80 mmHg. ROADMAP habe belegt, so Haller, dass sich eine Mikroalbuminurie, die das erste Zeichen einer Nierenschädigung ist, durch eine primärpräventive Behandlung mit Olmesartan bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wirksam verhindern lasse.<sup>18,19</sup> „Fixe Olmesartan-basierte Kombinationstherapien können eine wichtige Rolle in der kausalen Behandlung der Hypertonie spielen und die langfristigen Therapieerfolge verbessern“, so Hallers Fazit.

### **Referenzen:**

- <sup>1</sup> WHO, FS 317: Cardiovasc Dis. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (Jan 2011)
- <sup>2</sup> Prospective Study Collaboration. Lancet 2002; 360: 1903-1913
- <sup>3</sup> Yang W et al. Curr Med Res Opin 2010; 26: 2065–2076
- <sup>4</sup> Mancia G et al. Am J Hypertens 2003; 16: 1066–1073
- <sup>5</sup> Fliser D et al. Circulation 2004; 110: 1103–1107
- <sup>6</sup> Smith RD et al. Am Soc Hypertens 2008; 2: 165–172
- <sup>7</sup> Stumpe KO et al. Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1(2): 97–106
- <sup>8</sup> Hirohata A et al. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 976–982
- <sup>9</sup> Datamonitor, Treatment algorithms Hypertension, 2002; FDC Estimates from IMS
- <sup>10</sup> Sandberg et al. Poster presented at ISPOR (May 21–25, 2011), Baltimore, US. PCV62
- <sup>11</sup> Chrysant SG et al. Clin Ther 2008; 30: 587–604
- <sup>12</sup> Mancia G et al. Blood Pressure 2009; 18: 308–347
- <sup>13</sup> Mancia G et al. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158
- <sup>14</sup> Oparil S et al. Clin Ther 2010; 32: 1252–1269
- <sup>15</sup> Weir MR et al. J Clin Hypertens 2011; 13(6): 404–412
- <sup>16</sup> Jamerson K et al. N Engl J Med 2008; 359: 2417–2428
- <sup>17</sup> Bahlmann FH et al. Hypertension 2005; 45: 526–529
- <sup>18</sup> Haller H et al. N Engl J Med 2011; 364: 907–917
- <sup>19</sup> Haller H et al. Präsentation beim ESH-Kongress, Oslo 2010

### **Quelle:**

Satellitensymposium „AT<sub>1</sub>-Blocker und Kalziumantagonisten – ein ideales Paar“ Köln, 24. November 2011 - Veranstalter: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

[www.medizin-telegramm.com](http://www.medizin-telegramm.com)