

Antihypertensive Therapie: Von Anfang an niedrig dosiert kombinieren?

REGINA SCHARF

Die hoch dosierte Monotherapie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie geht in vielen Fällen mit einer Reihe unerwünschter Wirkungen einher. Die Guidelines der Europäischen Fachgesellschaften empfehlen daher neuerdings auch die Initialbehandlung mit einer niedrig dosierten Kombinationstherapie. Am 10. Oltner Kreislauftag wurden verschiedene fixe Arzneimittelkombinationen näher beleuchtet.

Weltweit ist die Hypertonie schlecht kontrolliert. So auch in der Schweiz (1). Dabei stehen seit Jahren adäquate Therapien zur Verfügung. Leider werden die Substanzen aber häufig nicht oder falsch eingesetzt beziehungsweise eingenommen. Die seit rund zwei Jahren in den Guidelines der European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC) propagierte vereinfachte Stadienein-

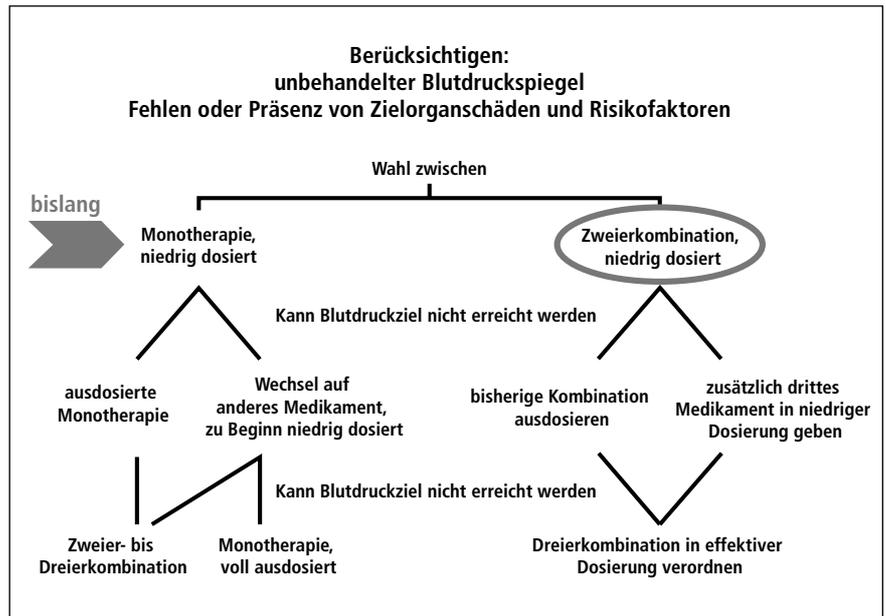


Abbildung: Entscheidungsfindung für den Einsatz einer Mono- oder Kombinationstherapie

teilung der arteriellen Hypertonie hat auch zu Änderungen bei der Therapie geführt. Um das oberste Ziel, die maximale Reduktion des Langzeitrisikos von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, zu erreichen, gilt es, den Blutdruck durch intensive Massnahmen auf Werte unter 140/90 mmHg zu senken, so das Position-Statement der ESH/ESC vom letzten Jahr. Definitiv niedrigere Werte sollten angestrebt werden, sofern es der Patient toleriert. Bei Diabetikern liegt das Ziel unter 130/85 mmHg. Mit einer Monotherapie sind diese Zielwerte häufig nicht zu erreichen. Zu diesem Ergebnis kam bereits die HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment Trial [2]), bei der zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten für den diastolischen Zielwert von 85 mmHg eine Kombinationstherapie benötigten. Neu wurde daher zur initialen Hypertoniebehandlung neben der Mono-

therapie auch die niedrig dosierte Kombinationstherapie in die europäischen Guidelines aufgenommen (Abbildung).

Vorteile einer initialen Kombinationstherapie

Entsprechend der multifaktoriellen Pathogenese der arteriellen Hypertonie kann durch die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen einer Kombinationstherapie eine bessere Blutdrucksenkung erreicht werden. Der additive Effekt der Substanzen führt häufig bereits in niedriger Dosierung zu der gewünschten Blutdruckkontrolle (3). Ein weiterer Vorteil ist die Vermeidung dosisabhängiger Nebenwirkungen. Zudem werden Gegenregulationsmechanismen, wie sie durch den Einsatz von Diuretika bekannt sind, weitgehend verhindert oder kompensiert. Die

Antihypertensive Therapie: Von Anfang an niedrig dosiert kombinieren?

Schweizerische Hypertonie-Gesellschaft (SHG) empfiehlt daher, einer niedrig dosierten Kombinationstherapie gegenüber der hoch dosierten Monotherapie den Vorzug zu geben. Primär sollte aber nach einem verträglichen und wirksamen Medikament in Monotherapie gesucht werden.

Anhaltende Blutruksenkung mit der Kombination Perindopril und Indapamid

Als Beispiel für ein Kombinationspräparat mit einem guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil nannte Dr. Matthias Stahl, Leitender Arzt am Kantonsspital Olten, Preterax®. Der Blutdrucksenker setzt sich aus dem ACE-Hemmer Perindopril und dem Diuretikum Indapamid zusammen. Preterax ist die erste Fixkombination, die in der Schweiz für die niedrig dosierte Initialbehandlung der Hypertonie zugelassen wurde. Ein Vorteil dieser Therapie besteht in der langfristigen Blutruksenkung. Stahl zeigte anhand einer Studie von Chalmers et al., dass bei 80 Prozent der behandelten Patienten die Normalisierung des Blutdruckes über ein Jahr gehalten wurde (4). Gute Ergebnisse zeigte Preterax auch in der STRATHE-Studie (Strategies of Treatment in Hypertension Evaluation [5]), die die initiale Kombinationstherapie mit der konventionellen Stufentherapie und der sequenziellen Monotherapie verglich. 60 Prozent der Patienten erreichten mit der fixen Kombination einen normalen Blutdruck, gegenüber 47 Prozent mit Stufentherapie und 49 Prozent unter Monotherapie. Das Kombinationspräparat scheint sich insbesondere für den Einsatz bei Hypertonikern mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zu eignen, wie die Abnahme der Mikroalbuminurie in einer weiteren Studie zeigte (6).

Kombination von Verapamil und Trandolapril: Vorteilhaftes Behandlung beim Typ-2-Diabetes

Unter dem Handelsnamen Tarka® verbirgt sich die Kombination des Kalziumantagonisten Verapamil und des ACE-Hemmers Trandolapril. Wie Professor Dr. Hugo Sauer, Leitender Arzt am Inselspital Bern, an-

hand einer Arbeit von Viskoper et al. (7) zeigte, konnte der Blutdruck mit der fixen Kombination im Vergleich zu den Substanzen in Monotherapie nahezu um das Doppelte gesenkt werden. Ähnlich gut verhielt es sich mit dem Rückgang der Proteinurie (8), deren Rolle als prognostischer Faktor angesichts der wachsenden Zahl von Diabetikern nicht zu vernachlässigen ist. Unter dem Aspekt der Diabetesprävention und Adipositas nannte Sauer die Gewichts- und Stoffwechselneutralität als weitere wichtige Anforderungen an eine antihypertensive Therapie. Mit der INVEST-Studie (International Verapamil SR and Trandolapril Study [9]) liegen Daten zu kardiovaskulären Endpunkten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und Hypertonie vor. Als primärer Endpunkt war definiert worden, dass die Zahl aller Arten von Mortalität sowie nichtfatale Myokardinfarkte und nichtfatale Schlaganfälle zumindest in beiden Strategien vergleichbar wären. INVEST wurde mit dem Kalziumantagonisten Verapamil SR alleine oder in Kombination mit dem ACE-Hemmer Trandolapril und bei Bedarf mit einem niedrig dosierten Diuretikum sowie mit einem Betablocker (Atenolol) alleine oder in Kombination mit einem Diuretikum und dem ACE-Hemmer durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien hinsichtlich ihres blutruksenkenden Effekts. Die Ereignisrate unterschied sich nicht. Kein signifikanter Unterschied, aber ein positiver Trend zeichnete sich in Bezug auf diabetische Neuerkrankungen ab.

Kalziumantagonist und Betablocker: sinnvolle Kombination bei KHK und Hypertonie?

Beim Koronarpatienten nimmt die Betablockade eine zentrale Rolle ein, weshalb bei gleichzeitiger Hypertonie primär Betablockern eingesetzt werden.

Obwohl der positive Einfluss von Betablockern nach Myokardinfarkt gesichert ist, werden die Substanzen aufgrund ihrer Nebenwirkungen noch immer zurückhaltend eingesetzt (9).

Quelle:

10. Oltner Kreislaufstag, Oktober 2004

Der Verdacht, dass Kalziumantagonisten mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen, hat Mitte der Neunzigerjahre zu einem restriktiven Einsatz dieser Substanzen geführt. Mit der Veröffentlichung des ACTION-Trials (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) wurden sie nun weitgehend rehabilitiert (10). ACTION verglich den Outcome von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die ihre konventionelle Therapie erhielten oder zusätzlich Nifedipin GITS (GITS: Gastrointestinal Therapeutic System) in retardierter Form. Dabei zeigte sich, dass diese Substanzen nicht nur sehr wirksam, sondern auch sehr verträglich sind. Aufgrund der vorliegenden Daten bezeichnete Dr. Jean-Paul Schmid, Herz- und Gefässzentrum Inselspital Bern, den Einsatz der fixen Kombination eines Kalziumantagonisten und eines Betablockers, wie sie im Fall von Logimax® (Felodipin/Metoprolol) vorliegt, bei Koronarpatienten mit einer arteriellen Hypertonie als sinnvoll. Als Gründe nannte er die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und die optimale Blutdruckkontrolle. ●

Literatur auf Anfrage beim Verlag erhältlich, auch via E-Mail: info@rosenfluh.ch

Regina Scharf, Medical Writing

Nachdruck aus «The Medical Journal» 1/2005 mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.

Lesen Sie die beiden Experteninterviews zum Thema Kombinationstherapie auf Seite 6.

«Kombinationstherapie: Nachteile bei Komorbiditäten»

Interview mit Dr. med. Jean-Paul Schmid, Inselspital Bern, zur Kombination von Felodipin und Metoprolol.

The Medical Journal: Was spricht für den primären Einsatz eines Kombinationspräparates zur antihypertensiven Therapie?

Dr. med. Jean-Paul Schmid: Die heutigen Ziele der antihypertensiven Therapie erfordern häufig den Einsatz von Kombinationstherapien. Bereits für eine mittlere Blutdrucksenkung müssen häufig hohe Monodosen eingesetzt werden, die mit entsprechenden unerwünschten Wirkungen einhergehen. Die neue Strategie der niedrig dosierten Kombinationstherapie ist im Vergleich nebenwirkungsärmer.

Wie hoch darf die fixe Kombination Felodipin/Metoprolol (Logimax®) dosiert werden?

Schmid: Die maximale Dosis sollte Felodipin 50 mg und Metoprolol 100 mg nicht überschreiten. Ab dieser Dosierung treten die unerwünschten Wirkungen der Beta-blockade in den Vordergrund. Sie manifestieren sich bei den Patienten in Form von Müdigkeit und Abgeschlagenheit und wirken sich negativ auf ihre Compliance aus.

Welches Vorgehen empfehlen Sie, wenn mit dieser Kombinationstherapie keine ausreichende Blutdruckkontrolle erreicht wurde?

Schmid: Das ist abhängig von den Begleiterkrankungen, beispielsweise einem Typ-II-Diabetes oder einer eingeschränk-



Jean-Paul Schmid

ten linksventrikulären Funktion. Ich persönlich würde einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptorenblocker bevorzugen. Diese Substanzen sind gut verträglich und gegenüber Diuretika stoffwechselneutral.

Wo sehen Sie Nachteile oder Grenzen der Fixkombination?

Schmid: Fixkombinationen sind nützlich in der reinen Hypertoniebehandlung, bei Patienten ohne zusätzliche Begleiterkrankungen. Bei Komorbiditäten ist die fehlende Möglichkeit der Dosisanpassung der einzelnen Komponenten sicherlich ein Nachteil.

Herr Dr. Jean-Paul Schmid, wir danken Ihnen für das Interview. ●

«Kombinationstherapie bis zur vollen Dosis»

Interview mit Dr. med. Matthias Stahl, Leitender Arzt, Kantonsspital Olten, zur Kombination von Perindopril und Indapamid.

The Medical Journal: Um eine bestmögliche Blutdruckkontrolle zu erreichen, werden häufig verschiedene Monotherapeutika ausprobiert. Welches Vorgehen empfehlen Sie bei der initialen Kombinationstherapie?

Dr. med. Matthias Stahl: Heutzutage stehen uns bereits bei initialen Kombinationstherapien verschiedene Optionen zur Verfügung. Die erste bei uns in der Schweiz auch zur Initialbehandlung zugelassene Kombination liegt mit dem ACE-Hemmer Perindopril und dem Diuretikum Indapamid (Preterax®) vor. Welche Kombination jedoch im Einzelfall gewählt wird, hängt von den Begleiterkrankungen ab und kann deshalb nicht generell beantwortet werden. Die europäischen Richtlinien lassen das auch bewusst offen.

Lässt sich eine optimale und kostengünstige Blutdruckkontrolle nicht eher mit dem

Einsatz von zwei Monosubstanzen erzielen als mit einer fixen Kombination?

Stahl: Nein, denn die Hypertonie ist eine multifaktorielle Erkrankung. Was für die Compliance wesentlich ist: Viele Patienten müssen schlicht und einfach viel zu viele Tabletten einnehmen. Und da hohe Blutdruckwerte nicht spürbar sind, werden tendenziell eher Schmerzmittel als Antihypertensiva eingenommen. Dazu kommt, dass niedrig dosierte Kombinationen einer Monotherapie in hoher Dosierung vorzuziehen sind.

Welches Vorgehen empfehlen Sie, wenn die initiale niedrig dosierte Kombinationstherapie nicht zu der gewünschten Blutdruckkontrolle führt?

Stahl: Primär sollte die Kombinationstherapie bis zur vollen Dosis ausgebaut werden. Alternativ kann selbstverständlich bereits eine weitere Substanz in niedriger Dosierung beigefügt werden.



Matthias Stahl

Und sollte auch das nicht genügen, muss eine vierte Substanz bis zur effektiven Blutdrucksenkung verordnet werden.

Sind die Kalziumantagonisten in der Hypertoniebehandlung rehabilitiert? Wo liegen die Stärken dieser Substanzen?

Stahl: Die Kalziumantagonisten spielen in der Hypertonie-therapie weiterhin eine wichtige Rolle. Ob sie vollständig rehabilitiert sind, ist schwierig zu beantworten. Tatsache ist jedoch, dass Amlodipin (Norvasc®) unverändert eines der weltweit am häufigsten verkauften Medikamente ist. Kalziumantagonisten sind je nach Typ vor allem bei älteren Hypertonikern, isolierter systolischer Hypertonie, Angina pectoris, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Karotissklerose, Schwangerschaft und supraventrikulären Tachykardien indiziert.

Herr Dr. med. Matthias Stahl, wir danken Ihnen für das Interview. ●