

Telmisartan bei neu entdeckter und vorbehandelter arterieller Hypertonie – eine «Open Label»-Studie

THOMAS DIETERLE UND
ANDREAS SCHICKER

Die vorliegenden Daten einer «Open Label»-Studie belegen die Wirksamkeit von 80 mg Telmisartan als Monotherapie beziehungsweise der Kombinationsbehandlung mit 80 mg Telmisartan plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid unter Praxisbedingungen bei 1378 Patienten mit leichter bis mässiger Hypertonie.

Telmisartan ist ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (A-II-A), der hochselektiv an Typ-1-Angiotensin-II-Rezeptoren bindet. In mehreren doppelblinden, randomisierten Studien an Patienten mit leichter bis mässiger, aber auch bei schwerer arterieller Hypertonie konnte die Wirksamkeit eindeutig demonstriert werden (1). Im typischen gemischten praxisrelevanten Patientengut der vorliegenden Studie wurde der Wechsel auf Telmisartan/Hydrochlorothiazid von einer vorbestehenden Mono- oder Kombinationsbehandlung untersucht. 500 Arztpraxen verteilt über die ganze Schweiz, nahmen an dieser insgesamt sechsmonatigen Untersuchung teil. Über 1491 Patienten mit leichter bis mässiger

Hypertonie (BD < 180/110 mmHg) konnten in diesem Zeitraum protokolliert werden.

Methoden

Die Studie wurde als «Open Label»-Studie über einen Zeitraum von zehn Monaten in 500 allgemeinmedizinischen, internistischen beziehungsweise kardiologischen Arztpraxen in der Schweiz durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit bereits bekannter und vorbehandelter essenzieller arterieller Hypertonie. Die Patienten mussten älter als 18 Jahre und mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sein.

Bei neu entdeckter arterieller Hypertonie wurde dann eine antihypertensive Therapie mit Telmisartan (Micardis®) 80 mg/Tag eingeleitet. Obwohl Studien mit einer Initialgabe von 40 mg Telmisartan vorliegen, wurden wegen des besseren «trough to peak»-Verhältnisses sowie der höheren Responstrate 80 mg empfohlen. Bei Patienten mit vorbestehender Therapie wurde die Behandlung auf Telmisartan 80 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg (MicardisPlus®) umgestellt. Die Mono-Pharmakotherapie konnte in Abhängigkeit vom Blutdruck weiter gesteigert werden. Ziel war eine Normalisierung des Blutdruckes. Blutdruckmessungen nach Protokoll erfolgten bei Einschluss in die Studie sowie nach einmonatiger antihypertensiver Therapie mit Telmisartan/Hydrochlorothiazid. Erhoben wurden demografische Daten sowie Daten zu Vor- und Begleiterkrankungen, insbesondere das Vorliegen von Diabetes mellitus, Adipositas, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz. Weiter erhoben wurden Daten zum Nebenwirkungsprofil, zur Therapiezufriedenheit und zur 24-Stundenwirkung von Telmisartan.

Merkpunkte

- In dieser offenen Studie wurde bei Patienten mit leichter bis mässiger Hypertonie aus 500 Schweizer Arztpraxen der Wechsel auf Telmisartan/Hydrochlorothiazid bei vorbestehender Mono- oder Kombinationsbehandlung versus eine Initialbehandlung mit Telmisartan untersucht.
- Die Daten dokumentieren die Wirksamkeit von 80 mg Telmisartan sowie der Kombination mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid unter Praxisbedingungen.
- Die Subgruppenanalysen ergaben deutliche Blutdrucksenkungen auch bei Patienten mit Diabetes mellitus, Adipositas, Herz- und Niereninsuffizienz.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Über 1491 Patientenprotokolle konnten während der Beobachtungszeit der Datenbank zugeführt werden. Bei 1378 Patienten (92,4%) lagen komplette Daten vor. Diese Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen. 723 Patienten waren männlichen Geschlechts (51%). 80,7 Prozent der Patienten waren weniger als 50 Jahre, 19,3 Prozent über 50 Jahre alt. Nur bei 29,2 Prozent der Patienten war neben der arteriellen Hypertonie keine weitere Begleiterkrankung bekannt. Bei 19,7 Prozent der Patienten lag zusätzlich zur arteriellen Hypertonie noch ein Diabe-

Telmisartan bei neu entdeckter und vorbehandelter arterieller Hypertonie – eine «Open Label»-Studie

Tabelle 1: **Hypertonie und Begleiterkrankungen**

Hypertonie und Begleiterkrankungen	Anteil (%)
Hypertonie + Diabetes mellitus	19,7%
Hypertonie + Adipositas	39,0%
Hypertonie + Atherosklerose	13,4%
Hypertonie + Herzinsuffizienz	7,4%
Hypertonie + Myokardinfarkt	4,5%
Hypertonie + Niereninsuffizienz	2,5%

Tabelle 2: **Antihypertensive Vorbehandlung und Blutdruckwerte bei Einschluss in die Studie**

Antihyp. Vorbehandlung	Anzahl Patienten	Blutdruckwerte (mmHg)
ACE-Hemmer ± Diuretika	419 (29,5%)	162 ± 15 / 96 ± 10
A-II-Antagonist ± Diuretika	260 (18,3%)	161 ± 15 / 95 ± 10
Kalziumantagonist	173 (12,2%)	164 ± 14 / 96 ± 8
Kalziumantagonist + Diuretika	30 (2,1%)	162 ± 16 / 92 ± 10
Andere Antihypertensiva	164 (11,6%)	164 ± 16 / 95 ± 9
Keine Vorbehandlung	332 (23,4%)	169 ± 15** / 102 ± 10**
Gesamt	1378 (100%)	164 ± 15 / 97 ± 10

** signifikant

tes mellitus vor, eine Adipositas bei 39,0 Prozent. Zeichen der Atherosklerose waren bekannt bei 13,4 Prozent der Patienten, eine Herzinsuffizienz lag vor bei 7,4 Prozent. 4,5 Prozent hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten, 2,5 Prozent litten an einer Niereninsuffizienz (Tabelle 1).

Blutdruckwerte und antihypertensive Therapie bei Einschluss in die Studie

Der mittlere Blutdruck bei Einschluss in die Studie betrug 164 ± 15/97 ± 10 mmHg. Bei 85,8 Prozent der Patienten lag eine systolische und diastolische, bei 12,2 Prozent eine isolierte systolische arterielle Hypertonie vor (Abbildung 1).

Die antihypertensive Therapie sowie die Blutdruckwerte bei Einschluss in die Studie sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Blutdruckwerte waren erwartungsgemäss in der Gruppe ohne vorhergehende antihypertensive Behandlung mit 169 ± 15/97 ± 10 mmHg am höchsten verglichen mit den übrigen Gruppen. Es fanden sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit vorhergehender antihypertensiver Behandlung.

Antihypertensiver Effekt von Telmisartan

Nach Umstellen der antihypertensiven Therapie beziehungsweise Einführen einer solchen konnte der Blutdruck von 164 ± 15/97 ± 10 mmHg auf 142 ± 12/85 ± 8

mmHg signifikant gesenkt werden. Dies entspricht einer mittleren Senkung des Blutdruckes von systolisch 22 ± 15 mmHg und diastolisch 12 ± 10 mmHg in der Gesamtgruppe (Abbildung 2). Diese starke Blutdrucksenkung ist deshalb erstaunlich, weil über 76,6 Prozent aller Patienten vor Telmisartan unter einer wirksamen Vorbehandlung standen. Interessant ist vor allem auch die Tatsache, dass von diesen 76,6 Prozent vorbehandelter Patienten 47,8 Prozent nach dem Wechsel von einer ACE-Kombination (ACE-Hemmer plus Hydrochlorothiazid) oder A-II-A-Kombination (A-II-A plus Hydrochlorothiazid) auf die Monotherapie mit Telmisartan besser ansprachen.

Die Blutdrucksenkung in den einzelnen Therapiegruppen ist in Tabelle 3 dargestellt. In allen Gruppen konnte eine hochsignifikante Blutdrucksenkung erzielt werden, am ausgeprägtesten bei vorher unbehandelten Patienten.

Bei 36,8 Prozent der Patienten konnte eine Normalisierung des systolischen, bei 68,7 Prozent der Patienten eine Normalisierung des diastolischen Blutdruckes erreicht werden. Bei 31,9 Prozent wurde eine vollständige Normalisierung des Blutdruckes erreicht.

Subgruppenanalysen wurden für Patienten mit Diabetes mellitus, Adipositas, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz durchgeführt. Hinsichtlich der Blutdruckwerte bei Einschluss in die Studie fanden sich zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch zwischen den Subgruppen liessen sich keine signifi-

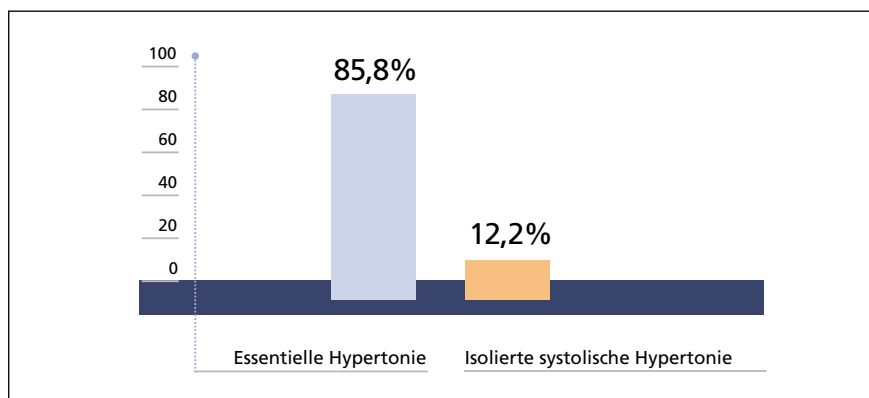


Abbildung 1: Hypertonieformen

Telmisartan bei neu entdeckter und vorbehandelter arterieller Hypertonie – eine «Open Label»-Studie

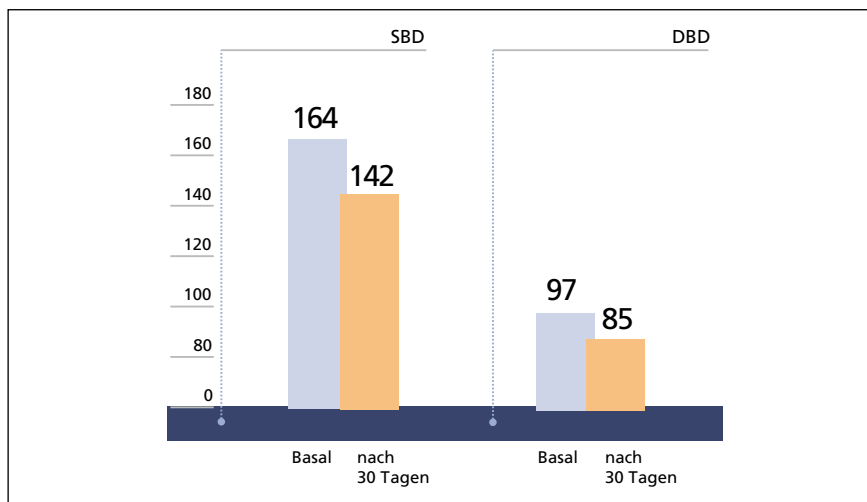


Abbildung 2: Systolische und diastolische BD-Reduktion nach 1 Monat

kanten Blutdruckunterschiede erheben. In allen Subgruppen wurde sowohl systolisch als auch diastolisch eine signifikante Blutdrucksenkung mit Telmisartan erreicht, die Werte sind in der *Tabelle 3* aufgeführt.

Blutdrucksenkung über 24 Stunden, Therapiezufriedenheit
Blutdruckwerte am Fusspunkt 24 Stunden nach der letzten Einnahme konnten bei 394 von 1378 der Patienten (29%) erhoben werden. Eine signifikante Blutdrucksenkung fand sich bei 91,3 Prozent der Patienten.

88,2 Prozent der teilnehmenden Ärzte waren mit der antihypertensiven Telmisartan-Medikation zufrieden, lediglich 11,8 Prozent gaben an, nicht oder nicht vollständig zufrieden zu sein.

Ähnliche Werte für Zufriedenheit mit der Therapie und dem Therapieerfolg nach 24 Stunden liessen sich auch in den Subgruppen mit Diabetes mellitus, Adipositas, Herz- und Niereninsuffizienz erheben. Der Vergleich zwischen den Subgruppen ergab keine Unterschiede.

Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan, einem hochselektiven Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu untersuchen. Eingeschlos-

sen wurden Patienten mit neu entdeckter arterieller Hypertonie. Patienten mit bereits bekannter und behandelter Hypertonie wurden ebenfalls eingeschlossen und die bestehende Therapie wurde auf Telmisartan umgestellt.

Obwohl nahezu 77 Prozent der Patienten unter antihypertensiver Vorbehandlung standen, liess sich der Blutdruck im Verlauf der Studie von im Mittel 164/97 mmHg auf 142/85 mmHg senken. Dies entspricht einer durchschnittlichen Blutdrucksenkung von 22 mmHg systolisch und 12 mmHg diastolisch.

Etwa 37 Prozent der Patienten erreichten eine Normalisierung des systolischen und etwa 69 Prozent eine Normalisierung des diastolischen Blutdruckes. Bei den therapie-naiven Patienten konnte bei 32 Pro-

zent innerhalb eines Monats eine vollständige Normalisierung des Blutdruckes unter Monotherapie mit Telmisartan erreicht werden.

Ähnliche Werte wurden in den Subgruppen mit Diabetes, Adipositas, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz erreicht. Die Zufriedenheit mit der Therapie war überwiegend gut.

Telmisartan ist ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist, der hochselektiv an Angiotensin-II-Rezeptoren bindet. In grossen doppelblinden, randomisierten Multizenterstudien war Telmisartan signifikant besser wirksam als Plazebo. In verschiedenen Dose-Response-Studien konnte mit Dosen zwischen 20 bis 160 mg pro Tag eine Senkung des systolischen Blutdruckes um im Mittel 15,5 mmHg und des diastolischen Blutdruckes um 10,5 mmHg erreicht werden. Die maximale Wirkung wurde in diesen Studien bei Dosen von 80 mg pro Tag beobachtet. Die Wirksamkeit von Tagesdosen zwischen 40 und 120 mg entsprach der Wirksamkeit von Amlodipin (Norvasc®, 5–10 mg/Tag), Atenolol (z.B. Tenormin®, 100 mg/Tag), Enalapril (z.B. Reniten®, 5–20 mg/Tag) und Lisinopril (z.B. Prinil®, 10–40 mg/Tag). Mit Telmisartan in einer Dosierung von 80 mg/Tag konnte eine bessere Blutdrucksenkung erzielt werden als mit submaximalen Dosen von Losartan (Cosaar®) oder Valsartan (Diovan®) (1).

Die in der vorliegenden Studie erzielte Blutdrucksenkung geht noch über die in den grossen Multizenterstudien beobach-

Tabelle 3: **Blutdrucksenkung in den Subgruppen mit Diabetes mellitus, Adipositas, Herz- und Niereninsuffizienz**

Gruppe	Anzahl Patienten	Blutdruckwerte (mmHg) bei Einschluss	Blutdruckwerte (mmHg) nach 1 Monat Behandlung
Diabetes mellitus	272 (19,7%)	165 ± 15 / 96 ± 10	144 ± 11** / 84 ± 7**
Adipositas	538 (39,0%)	164 ± 15 / 98 ± 9	143 ± 12** / 86 ± 7**
Herzinsuffizienz	102 (7,4%)	164 ± 14 / 96 ± 13	143 ± 11** / 83 ± 7**
Niereninsuffizienz	34 (2,5%)	162 ± 14 / 96 ± 14	144 ± 10** / 85 ± 7**

** signifikant

Telmisartan bei neu entdeckter und vorbehandelter arterieller Hypertonie – eine «Open Label»-Studie

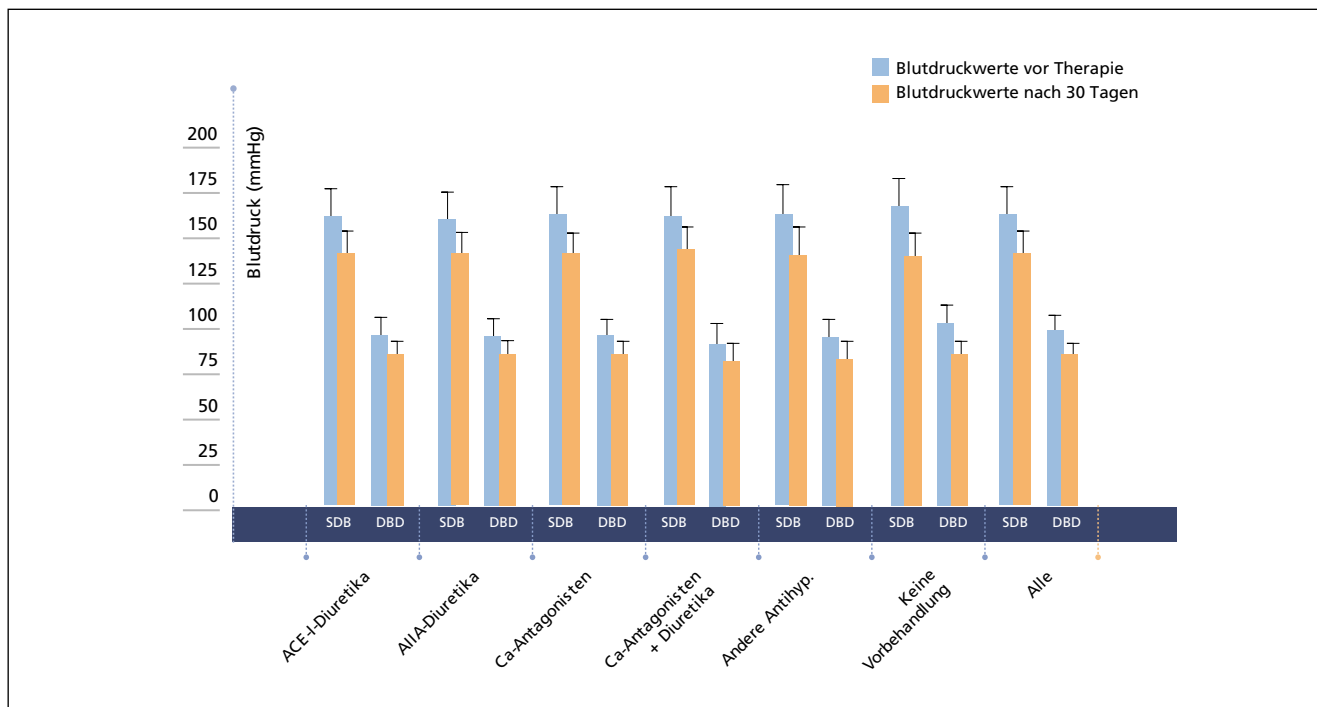


Abbildung 3: Blutdruckwerte vor und nach Therapie

tete hinaus. 88,2 Prozent der behandelnden Ärzte gaben an, mit der Therapie mit Telmisartan respektive Telmisartan plus Hydrochlorothiazid zufrieden zu sein. In bisherigen Untersuchungen konnte nur etwa ein Drittel der Patienten mit arterieller Hypertonie überhaupt eine Normalisierung des Blutdruckes erreichen (2). Eine Erklärung hierfür ist die mangelnde Compliance mit der antihypertensiven Therapie (3). Mehrere Gründe hierfür wurden diskutiert, zum Beispiel die Wahl des Medikaments (4), die unerwünschten Wirkungen des Medikaments (5), das Dosierungsschema (6) und der chronische Charakter der Erkrankung, der zu regelmäßiger Medikamenteneinnahme über lange Zeiträume zwingt (7).

Wir haben in dieser Studie die Compliance nicht untersucht. Aufgrund der deutlichen Blutdrucksenkung ist jedoch von einer überwiegend guten Compliance auszugehen. Die Einmaldosierung von Telmisartan sowie die geringe Nebenwirkungsrate spielen in diesem Zusammenhang sicher eine wichtige Rolle (6, 8, 9). In der HOPE-Studie (10) und in der LIFE-

Studie (11) konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Diabetes Typ 2 durch den Einsatz eines ACE-Hemmers beziehungsweise eines Angiotensin-II-Antagonisten signifikant gesenkt wurde.

Die Subgruppenanalysen in dieser Studie ergaben deutliche Blutdrucksenkungen auch bei Patienten mit Diabetes mellitus, Adipositas, Herz- und Niereninsuffizienz. Sowohl Diabetes mellitus als auch die arterielle Hypertonie sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (12). Die Atherosklerose ist verantwortlich für etwa 80 Prozent der Todesfälle bei Patienten mit Diabetes mellitus II, etwa 75 Prozent davon aufgrund koronarer Herzkrankheit. Die diabetische Nephropathie, charakterisiert durch arterielle Hypertonie und eine Abnahme der Nierenfunktion, ist die häufigste Ursache für die terminale Niereninsuffizienz in der westlichen Welt (13). Die JNC-VI- und JNC-VII-Guidelines empfehlen bei diesen Patienten den Einsatz eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Antagonisten und die Blutdrucksenkung auf tiefnormale Werte (2, 14). Der

deutliche blutdrucksenkende Effekt von Telmisartan in der Patientengruppe mit Diabetes ist in diesem Zusammenhang sicher ein Vorteil. Weitere Aufschlüsse wird hier sicher die DETAIL-Studie geben, bei der die Langzeiteffekte von Telmisartan mit denen von Enalapril bei Patienten mit diabetischer Nephropathie verglichen werden (15).

Adipositas ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Diabetes und ein wichtiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit. Die Blutdrucksenkung bei Patienten in dieser Patientengruppe ist daher besonders wichtig. Telmisartan war in dieser Studie auch in der Gruppe mit Adipositas ebenso wirksam wie in der Gesamtgruppe.

Insgesamt konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass mit Telmisartan in Einmaldosierung eine verlässliche und signifikante Blutdrucksenkung erreicht wurde. Die Medikation wurde gut toleriert, und der blutdrucksenkende Effekt von Telmisartan war auch nach 24 Stunden beim überwiegenden Teil der Patienten nachweisbar. ●

Telmisartan bei neu entdeckter und vorbehandelter arterieller Hypertonie – eine «Open Label»-Studie

Literatur:

1. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001; 61: 1051–1529.
2. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med* 1997; 157: 2413–2445.
3. Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(suppl II): 1171–1175.
4. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and co-morbidity on antihypertensive therapy compliance. Results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997; 10: 697–704.
5. Gallup G Jr, Cotugno HE. Preferences and practices of Americans and their physicians in antihypertensive therapy. *Am J Med* 1986; 81(suppl 6c): 20–24.
6. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Int Med* 1990; 150: 1881–1884.
7. Bittar N. Maintaining long-term control of blood pressure: the role of improved compliance. *Clin Cardiol* 1995; 18: III12–III16.
8. Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carre A. Electronic pill-box in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13: 184–190.
9. Waeber B, Gastone L, Kolloch R, McInnes G. Compliance with aspirin or placebo in the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Hypertens* 1999; 17: 1041–1045.
10. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, Zinman B. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882–1885.
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
12. Modena MG, Barbieri A. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: pathophysiological peculiarities and therapeutic implications. *Cardiologia* 1999; 44: 865–877.
13. Ibrahim HA, Vora JP. Diabetic nephropathy. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999; 13: 239–264.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
15. Rippin J, Bain SC, Barnett AH. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diab Comp* 2002; 16: 195–200.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Thomas Dieterle
Kardiologie
Universitätsklinik Basel
Petersgraben 4
4031 Basel

Interessenlage: Die Studie wurde finanziert von der Firma Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH.