

Bei hohem Blutdruck nicht auf Monotherapien verlassen

Überzeugende Studienergebnisse mit der Kombination Irbesartan/Hydrochlorothiazid vorgestellt

KARL EBERIUS

Bei vielen Hypertoniepatienten lässt sich mit einem einzigen Wirkstoff keine ausreichende Blutdruckabnahme erreichen. Oft sind zwei oder mehr Antihypertensiva erforderlich, um den Druck in den gewünschten Zielbereich zu senken. Wie effizient dies zum Beispiel mit der Kombination aus Irbesartan und Hydrochlorothiazid möglich ist, zeigen zwei aktuelle Studien, die am Rande des Jahreskongresses der European Society of Hypertension in Mailand vorgestellt wurden.



Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

Immer noch sind viele Hypertoniepatienten nicht ausreichend therapiert. Selbst in gut entwickelten Ländern Europas, wie etwa Schweden oder Spanien, hat nach Expertenschätzung gerade einmal ein Viertel der Betroffenen einen korrekt eingestellten Blutdruck.

Gründe für die unzureichende Behandlung gibt es genügend. Zu nennen sind neben mangelnder Compliance zum Beispiel Medikamenten-Nebenwirkungen, schwer einstellbare Blutdrücke oder verwirrende Therapieleitlinien. «Die Hauptschuld ist allerdings bei den behandelnden Ärzten zu suchen», betonte der Präsident der British Hypertension Society, Professor Dr. Neil Poulter, auf einer Pressekonferenz von Sanofi-Aventis beim Jahreskongress der European Society of Hypertension in Mailand. Dabei verwies er auf eine Untersuchung an über 7000 Hypertoniepatienten, wonach 84 Prozent der Studienteilnehmer mit einem unzureichend eingestellten Blutdruck die Sprechstunde verliessen, ohne dass ein weiteres Antihypertensivum verschrieben wurde oder eine Dosiserhöhung stattgefunden hätte. Ärzte würden teilweise die kuriossten Entschuldigungen der Patienten akzeptieren, warum Therapieempfehlungen nicht eingehalten werden. Toleriert werde zum Beispiel immer wieder, dass es einem Teil der Patienten im Sommer für die Medikamenteneinnahme einfach zu heiss sei, während andere im Winter wegen der Kälte keine Tabletten schlucken könnten.

Wie wichtig allerdings eine korrekte Hypertoniebehandlung ist, verdeutlichte Poulter anhand einer Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt fast 50 000 Patienten. Demnach sorgt eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 bis 12 mmHg oder des diastolischen Wertes um 5 bis

6 mmHg für eine Verringerung des Schlaganfallrisikos um 38 Prozent, während das Risiko für koronare Herzerkrankungen um 16 Prozent abnimmt und sich die Zahl der vaskulären Todesfälle um 21 Prozent reduziert.

 *Die Mehrheit der Patienten braucht zwei oder mehr Medikamente.* 

Um eine adäquate Blutdrucksenkung zu erreichen, ist jedoch der Einsatz eines einzigen Wirkstoffes oft nicht ausreichend. «Die Mehrheit braucht zwei oder mehr Medikamente», betonte der Hypertonieexperte, der in der Vergangenheit als Mitverfasser an verschiedenen Hypertonieleitlinien beteiligt war.

Wie effizient Kombinationstherapien sein können, zeigte nicht zuletzt die CO.S.I.M.A.-Studie (1, 2), die von Professor Roland Asmar aus Paris auf der Pressekonferenz vorgestellt wurde. Dabei senkte die tägliche Gabe einer Fixkombination aus 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid den Blutdruck stärker als die Kombination aus 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Insgesamt hatten an der prospektiv randomisiert durchgeführten Studie 800 Patienten teilgenommen, die entweder einen unbehandelten systolischen Blutdruck von über 160 mmHg aufwiesen oder mit einer vorausgegangenen Monotherapie nicht unter 140 mmHg gekommen waren.

Bei hohem Blutdruck nicht auf Monotherapien verlassen

In den ersten fünf Wochen hatten die Studienteilnehmer 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag als Monotherapie erhalten. Danach wurden alle Patienten ausgeschlossen, die damit bereits einen systolischen Zielblutdruck von unter 140 mmHg erreichten und somit keine Kombinationstherapie benötigten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen sich unter der Diuretikumtherapie in Heimmessungen ein Blutdruck von 135 mmHg zeigte und somit von Weisskittel-Effekten auszugehen war.

In der Studienhauptphase erhielten die verbleibenden 464 Patienten für acht Wochen zusätzlich zum Thiazid-Diuretikum randomisiert entweder 150 mg/Tag Irbesartan oder 80 mg/Tag Valsartan, was als Fixkombination mit dem Diuretikum verabreicht wurde.

Bei den Blutdruckmessungen am Ende der Studie zeigten sich schliesslich sowohl für die Heimmessungen als auch für die ambulanten Blutdruckbestimmungen deutliche Unterschiede. So hatte der Blutdruck bei den Heimmessungen in der Irbesartan-Gruppe systolisch durchschnittlich um 13,4 mmHg und diastolisch um 9,6 mmHg abgenommen, hingegen waren es in der Valsartan-Gruppe systolisch nur 10,6 und diastolisch 7,4 mmHg gewesen. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den ambulanten Messungen, die in der Irbesartan-Gruppe eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 15 mmHg (diast.: 8,2 mmHg) ergaben und bei den Valsartan-Patienten eine weniger ausgeprägte Verminderung um 11,6 mmHg (diast.: 6,8 mmHg).

Wie effizient sich der Blutdruck von Hypertoniepatienten unter einer Kombinationstherapie senken lässt, wurde zudem in der INCLUSIVE-Studie (3) untersucht, die ebenfalls auf der Pressekonferenz in Mailand vorgestellt wurde. Mit individuell angepassten Dosierungen von Irbesartan und Hydrochlorothiazid gelang es in der Untersuchung, bei rund drei Vierteln der Patienten den Blutdruck ausreichend zu kontrollieren. Eingeschlossen waren dabei auch zahlreiche Patientengruppen, deren Bluthochdruck in der Praxis oft nur schwer beherrschbar ist, wie etwa Hypertoniepa-

tienten mit einem metabolischen Syndrom oder Diabetiker.

Insgesamt hatten an der Untersuchung 1005 Patienten teilgenommen, deren systolischer Blutdruck sich trotz einer mindestens vierwöchigen antihypertensiven Monotherapie noch zwischen 140 und 180 mmHg bewegte (bzw. bei Diabetikern zwischen 130 und 180 mmHg) und damit unzureichend eingestellt war.

Nach einer etwa vierwöchigen Vorlaufphase mit Placebo erhielten die Studienteilnehmer 12,5 mg/Tag Hydrochlorothiazid. Nach weiteren zwei Wochen wurde die Monotherapie durch eine Fixkombination aus 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid ersetzt. Patienten, die nach acht Wochen unter dieser Therapie mit ihrem Blutdruck noch nicht im Zielbereich lagen, erhielten für weitere acht Wochen die doppelte Dosis der Fixkombination.

Mit diesem Vorgehen liess sich der systolische Blutdruck bei 77 Prozent der Studienteilnehmer unter den geforderten Blutdruckwert von 140 mmHg senken (bei Diabetikern unter 130 mmHg), und beim diastolischen Blutdruck wurde die Grenze von 90 mmHg sogar von 83 Prozent der Probanden erreicht (bei Diabetikern unter 80 mmHg). Durchschnittlich entsprach dies einer Reduktion des systolischen Drucks um 21,5 mmHg und diastolisch um 10,4 mmHg.

Aufschlussreich war zudem die Subgruppenanalyse. Denn dabei zeigte sich, dass auch Studienteilnehmer, die unter einem metabolischen Syndrom litten, mit der Kombinationstherapie in 73 Prozent den geforderten systolischen Zielblutdruck erreichten. Deutlich geringer war die Erfolgsquote dagegen bei den Typ-II-Diabetikern, bei denen der systolische Zielwert von 130 mmHg in 56 Prozent erzielt wurde. Nach Ansicht von Professor Henry Black aus Chicago, der die Studie auf der Pressekonferenz vorstellte, ist das allerdings keine Überraschung, da die meisten Diabetiker nach seiner Erfahrung drei oder manchmal auch vier verschiedene Medikamente zur Blutdruckeinstellung benötigen. Eine Quote von über 50 Prozent sei für Diabetiker daher beim Einsatz von zwei Wirkstoffen beeindruckend.

Akronyme

CO.S.I.M.A.: COMparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ using Home Blood Pressure Monitoring in the TreAtment of Mild-to-Moderate Hypertension

INCLUSIVE: IrbesartaN/HCTZ bLood pressUre reductionS in dIVERse patient populations

Inwieweit die Blutdrucksenkung unter der Kombinationstherapie auch mit einem besseren kardiovaskulären Outcome verbunden ist, wurde in der INCLUSIVE-Studie nicht untersucht. Allerdings lässt sich dies gemäss Black aus anderen Untersuchungen ableiten, wonach Blutdrucksenkungen unter die geforderten Grenzwerte mit einem entsprechenden Benefit verbunden sind. ●

Literatur:

1. Bobrie G et al.: *Automesure Tensionnelle: outil d'évaluation adapté aux études de méthodologie PROBE – Etude CO.S.I.M.A. Posterpräsentation an den Journées de l'Hypertension Artérielle, 2004.*
2. Bobrie G et al.: *Association-Diurétique-ARAI: Maintient des différences d'efficacité entre ARAII. Etude CO.S.I.M.A. Poster-Präsentation an den Journées de l'Hypertension Artérielle, 2004.*
3. Neutel J, Saunders E et al.: *The Efficacy and Safety of irbesartan/HCTZ 150/12,5 mg and irbesartan/HCTZ 300/25 mg in patients with hypertension uncontrolled on monotherapy. American Society of Hypertension 2005; 18(5): 236.*

Dr. med. Karl Eberius