

Welches Diuretikum für die Kombinationstherapie?

In der Blutdrucksenkung gibt es Unterschiede unter den Diuretika

Zwar wird heute Hydrochlorothiazid in besonders vielen Kombinationspräparaten mit anderen antihypertensiven Wirkstoffen kombiniert. Solide Daten sprechen jedoch eher für das Diuretikum Chlortalidon, das schon in niedriger Dosierung eine gute systolische Blutdrucksenkung erzielt und darum ein guter Kombinationspartner ist. Dies berichtete Prof. Georg Noll von der Klinik Hirslanden, Zürich.

Schon seit Längerem ist bekannt, dass sich mit der Kombination zweier antihypertensiver Wirkstoffe eine signifikant stärkere Blutdrucksenkung erzielen lässt als mit der Verdoppelung der Dosis eines der gängigen Antihypertensiva (Thiazide, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Betablocker) (1). Für die Kombinationstherapie eignen sich verschiedene Diuretika. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 40 ml/min) sind dies Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid). Bei GFR > 40 ml/min bieten sich Chlortalidon, Indapamid sowie in vielen Kombinationspräparaten Hydrochlorothiazid (HTZ) an.

Chlortalidon ist Hydrochlorothiazid überlegen

Dank seiner deutlich längeren Eliminationshalbwertszeit (50–60 vs. 9–10 h) bietet Chlortalidon im Vergleich zu HTZ Vorteile (1). Es senkt den Blutdruck über 24 Stunden stärker als HTZ, hauptsächlich wegen seiner besseren nächtlichen Wirkung. Eine retrospektive Kohortenanalyse der grossen MRFIT-Studie ergab, dass Chlortalidon kardiovaskuläre Ereignisse stärker reduzierte als HTZ (2). Zudem waren systolischer Blutdruck, Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie Kalium über die mehr als siebenjährige Beobachtungszeit signifikant niedriger, die Harnsäurespiegel jedoch höher als unter HTZ. Eine Netzwerk-Metaanalyse bestätigte, dass

Herz-Kreislauf-Ereignisse unter Chlortalidon seltener auftraten als unter HTZ (3); als Ursache dafür werden pleiotrope Effekte vermutet (4).

Trotz all dieser Vorteile sei Chlortalidon als Monosubstanz in der Schweiz nicht mehr im Handel, bedauerte Noll. Als Kombinationspartner kommt es hingegen noch in älteren Präparaten mit Beta-blockern (Atenolol oder Metoprolol) vor.

Neu: Angiotensinrezeptorblocker plus Chlortalidon

Neu ist jetzt der Angiotensinrezeptorblocker Azilsartan auch in der Kombination mit Chlortalidon in einer Tablette erhältlich. Der Angiotensinrezeptorblocker wird als Prodrug (Azilsartan medoxomil) mit guter, von Nahrungsaufnahme nicht beeinflusster Bioverfügbarkeit (60%) resorbiert und mit einer Halbwertszeit von 11 Stunden zu 55 Prozent fäkal und zirka 42 Prozent renal ausgeschieden. In einer Vergleichsstudie mit anderen Sartanen fiel Azilsartan durch eine starke Bindung und langsame Dissoziation am Angiotensin-1-Rezeptor auf (5). In einer klinischen Vergleichsstudie bewirkten 80 mg Azilsartan eine signifikant stärkere Senkung des mittleren systolischen 24-Stunden-Blutdrucks als Valsartan oder Olmesartan in den jeweils maximal zugelassenen Dosierungen (6).

In einer Vergleichsstudie war die Kombination Azilsartan plus Chlortalidon derjenigen mit HTZ bezüglich Blutdrucksenkung und allgemeiner Blutdruckkontrolle überlegen (7); sie führte auch eher zum Erreichen des Zielblutdruckwerts. Die Verträglichkeit und das Profil unerwünschter Nebenwirkungen waren ähnlich einer Azilsartan/HTZ-Kombinationsbehandlung.

Halid Bas

Referenzen:

1. Ernst ME et al.: Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlortalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47 (3): 352–358.
2. Dorsch MP et al.: Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57 (4): 689–694.
3. Roush GC et al.: Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59 (6): 1110–1117.
4. Roush GC et al.: Chlortalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15 (5): 514–521.
5. Ojima M et al.: In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–808.
6. White WB et al.: Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57 (3): 413–420.
7. Bakris GL et al.: Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlortalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125 (12): 1229.e1-1229.e10.

Quelle: Frühstückssymposium der Firma Takeda «Therapie der Hypertonie: Fokus auf Chlortalidon» bei der 17. Fortbildungstagung für Hausarztmedizin (KHM), 26. Juni 2015 in Luzern.

Take Home Messages

- Chlortalidon ist ein gut dokumentiertes Diuretikum, das in kontrollierten Studien kardiovaskuläre Ereignisse besser beeinflusste als Hydrochlorothiazid.
- Chlortalidon vermindert vermutlich kardiovaskuläre Ereignisse auch aufgrund blutdruckunabhängiger (pleiotroper) Effekte.
- Neu ist eine Kombination aus Angiotensinrezeptorblocker plus Chlortalidon, die bezüglich Blutdrucksenkung und allgemeiner Blutdruckkontrolle einer Kombination mit Hydrochlorothiazid überlegen war.