

# RAS-Hemmer + Diuretikum

## Bewährter Standard in der Hypertonie-Therapie

**Für den Erfolg der antihypertensiven Therapie in der Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen sind vor allem zwei Faktoren ausschlaggebend: das Ausmaß der Blutdrucksenkung und der positive Einfluss auf die Patienten-Compliance.**

Die arterielle Hypertonie stellt mit etwa zwei Millionen Betroffenen in Österreich eine Volkskrankheit dar. Es wurde berechnet, dass erhöhter Blutdruck (über 115 mm Hg syst.) ursächlich ist für ~ 54% der Schlaganfälle und ~ 47% aller Herzinfarkte.<sup>(1)</sup> Die positiven Effekte einer Blutdrucksenkung zur Vermeidung dieser Ereignisse sind lange bekannt, und es gilt: Je stärker sie ausfällt, umso mehr Ereignisse werden vermieden.<sup>(2)</sup> Obwohl zahlreiche gut wirksame Antihypertensiva vorhanden sind, stellen der mangelnde Leidensdruck und die dadurch bedingte fehlende Krankheitseinsicht der Patienten Therapeuten wie auch Gesundheitsversorger vor erhebliche Herausforderungen. Daten von Versicherungsträgern zeigen, dass 20% der Patienten mit Erstdiagnose Hypertonie ihr zweites Rezept nicht einlösen und dass nach 33 Monaten nur noch etwa 44% der Patienten auf antihypertensiver Therapie sind. Die Langzeit-Therapiepersistenz von Patienten, die auf Kalziumantagonisten eingestellt wurden, war um 57% schlechter als von ACE-Hemmer- oder ARB-therapierten Patienten, was auch auf Nebenwirkungen wie Beinödeme zurückzuführen ist.<sup>(3)</sup> Damit möglichst viele kardiovaskuläre Ereignisse vermieden werden können, müssen Antihypertensiva jedoch nicht nur in Studien effektiv Blutdruck senken, sondern auch von möglichst vielen Patienten regelmäßig eingenommen werden. Vor diesem Hintergrund ist es umso wichtiger, Antihypertensiva mit geringen Nebenwirkungsraten und hoher Effektivität einzusetzen, da Nebenwirkungen die Patienten-Compliance nachweislich verschlechtern und zu Therapieabbrüchen führen.<sup>(2)</sup>

### Sartane: Unterschiede in der Effektivität

AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker (ARB) zählen laut den Richtlinien der Europäischen Hypertonie-Gesellschaft (ESH) zu den Mitteln erster Wahl zur Therapie der arteriellen Hypertonie.<sup>(2)</sup>

Während sich alle ARB durch eine exzellente Verträglichkeit auszeichnen, gibt es innerhalb der Substanzklasse deutliche Unterschiede hinsichtlich der pharmakologischen Eigenschaften und der damit zusammenhängenden antihypertensiven Effektivität. Candesartan (z. B. Blopess<sup>TM</sup>) bindet länger und mit höherer Affinität (= stärker) an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor als andere ARB.<sup>(4)</sup> Dieses besondere Bindungsverhalten von Candesartan am AT<sub>1</sub>-Rezeptor spiegelt sich in einer starken und lang anhaltenden Blutdrucksenkung wider. In der CHAMP-Studie senkte Candesartan nicht nur effektiver den Blutdruck über den 24-Stunden-Verlauf, sondern war vor allem am Ende des Dosierungsintervalls sowie 48 Stunden nach Tabletteneinnahme der Vergleichssubstanz Losartan deutlich überlegen.<sup>(5)</sup> Die lange Wirkdauer von Candesartan ist insofern von klinischer Relevanz, da in

den frühen Morgenstunden (= am Ende des Dosierungsintervalls) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht ist und gerade in dieser kritischen Phase antihypertensiver Schutz gewährleistet sein sollte. Antihypertensiva, die wie Candesartan auch nach 48 Stunden noch einen Großteil der blutdrucksenkenden Wirkung vorweisen, haben darüber hinaus den Vorteil, dass ein einmaliges Vergessen der Tabletteneinnahme kompensiert werden kann (sog. „verzeihende Therapie“).<sup>(6)</sup>

### Gute Evidenz für Kombination mit Diuretikum

Thiazid-Diuretika gehören ebenfalls zu den Antihypertensiva der ersten Wahl. In den amerikanischen JNC-7 Guidelines werden sie für die Initialtherapie sogar allen anderen Substanzklassen vorangestellt. Der Grund dafür sind hervorragende Daten aus zahlreichen randomisierten Outcome-Studien, in denen für Thiazide eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden konnte.<sup>(7)</sup>

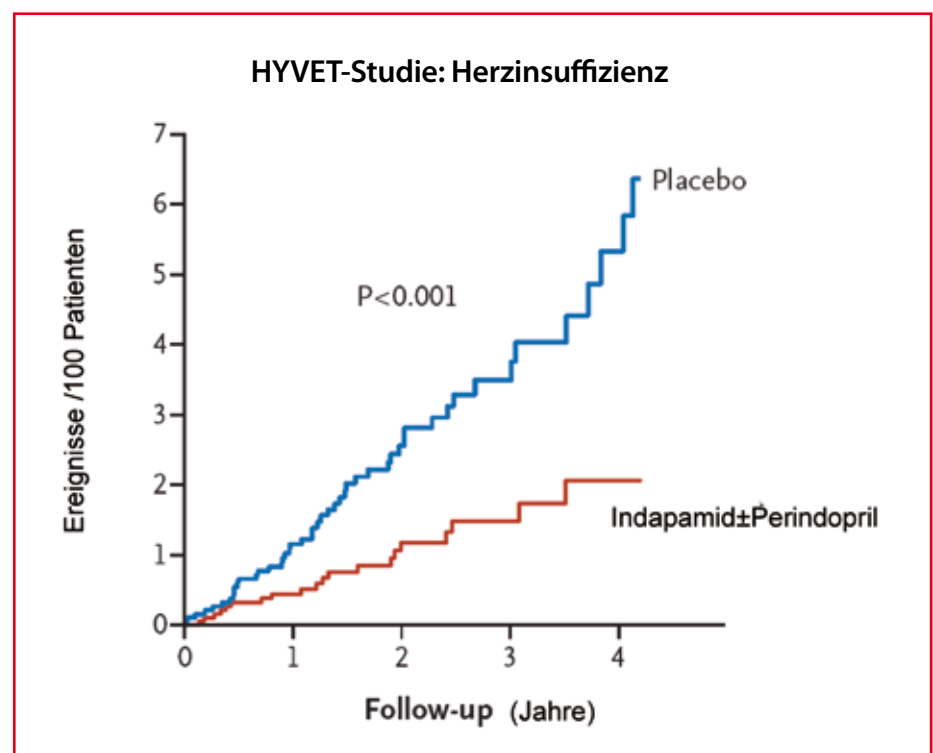


Abbildung 1

Für die Hypertonie-Therapie besonders geeignet ist die gleichzeitige Anwendung mit einem Blocker des Renin-Angiotensin-Systems (RAS, z. B. ACE-Hemmer oder ARB), da hier eine niedrige Thiazid-Diuretika-Dosierung (z. B. HCTZ 12,5–25 mg) ausreicht, um eine starke Blutdrucksenkung zu erzielen. So können Nebenwirkungen wie erhöhte Diabetes-Inzidenz und Hypokalämie, die vor allem in Studien mit hoch dosierten Diuretika (ab HCTZ 50 mg) in Monotherapie beobachtet wurden<sup>(2)</sup>, auf ein Minimum reduziert werden.

Die Ergebnisse der rezent publizierten HYVET-Studie verdeutlichen auf eindrucksvolle Weise die Wirksamkeit einer Kombination RAS-Blocker/Thiazid-Diuretikum bei einer Patientenpopulation, die bis dahin in klinischen Studien nicht gut untersucht war, aber in der täglichen Praxis häufig anzutreffen ist. Eine auf Indapamid basierte Therapie, die auf eine Kombination mit dem ACE-Hemmer Perindopril erweitert werden konnte, reduzierte innerhalb von zwei Jahren im Vergleich zu Placebo bei älteren Patienten (> 80 Jahre, n = 3845) mit systolischer Hypertonie den primären Endpunkt Schlaganfall um 30% (p = 0,06) sowie die sekundären Endpunkte Tod durch Schlaganfall um 39% (p = 0,05) und Herzinsuffizienz um 64% (p < 0,001; Abb. 1). Es konnte sogar ein Vorteil im härtesten aller

Endpunkte – der Gesamtsterblichkeit – für die Therapie-Gruppe nachgewiesen werden (–21%, p = 0,02), was bisher nur in zwei weiteren Hypertonie-Studien gelang.<sup>(8)</sup>

**Candesartan + HCTZ: Starke Blutdrucksenkung – exzellente Verträglichkeit**

Der Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen für einzelne Patienten hängt jedoch vor allem vom Ausmaß der Blutdrucksenkung ab.<sup>(2)</sup> Der stark wirksame AT1-Rezeptorblocker Candesartan 16 mg in Fixkombination mit dem niedrig dosierten HCTZ 12,5 mg (z. B. Blopess 16 PLUS™) erreichte bei Patienten mit schwerer Hypertonie nach zehn Wochen eine mittlere Blutdrucksenkung von 38 mm Hg systolisch und 29 mm Hg diastolisch sowie eine Responderrate\* von 90% (Abb. 2).<sup>(9)</sup> Ein gutes Argument für die Anwendung dieser Kombination in einer breiten Patientenpopulation ist die exzellente Verträglichkeit auf Placebo-Niveau, wodurch die Compliance der Patienten gefördert wird.<sup>(10)</sup> Diese positiven Produkt-Eigenschaften spiegeln sich auch im Verschreibungsverhalten der Ärzte wider: Candesartan/HCTZ-Fixkombinationen sind mit einem Marktanteil von 36% aller ARB-Fixkombinationen die am häufigsten verschriebenen Vertreter der Substanzklasse in Österreich.<sup>(11)</sup>

**Zusammenfassung:**

**ARB und Thiazid-Diuretika sind laut ESH-Richtlinien First-line-Antihypertensiva. Der gemeinsame Einsatz eines RAS-Blockers mit einem Diuretikum ist sinnvoll, da hierbei niedrige Diuretika-Dosierungen für eine effektive Blutdrucksenkung bereits ausreichen. Die Ergebnisse der HYVET-Studie mit einer Reduktion der Gesamtmortalität von 21% bei über 80-jährigen Hypertonikern im mittleren Beobachtungszeitraum von zwei Jahren bestätigen erneut diesen Therapieansatz. Letztlich sind Ausmaß der Blutdrucksenkung und die Patienten-Compliance für den Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen ausschlaggebend. Die Fixkombination Candesartan/HCTZ vereint starke Blutdrucksenkung mit exzellenter Verträglichkeit auf Placebo-Niveau und wird von Österreichs Ärzten bevorzugt eingesetzt.**

**Weitere Informationen:**  
Takeda Pharma GmbH  
Dr. Sebastian Anzenhofer  
1070 Wien, Seidengasse 33–35  
sebastian.anzenhofer@takeda.at

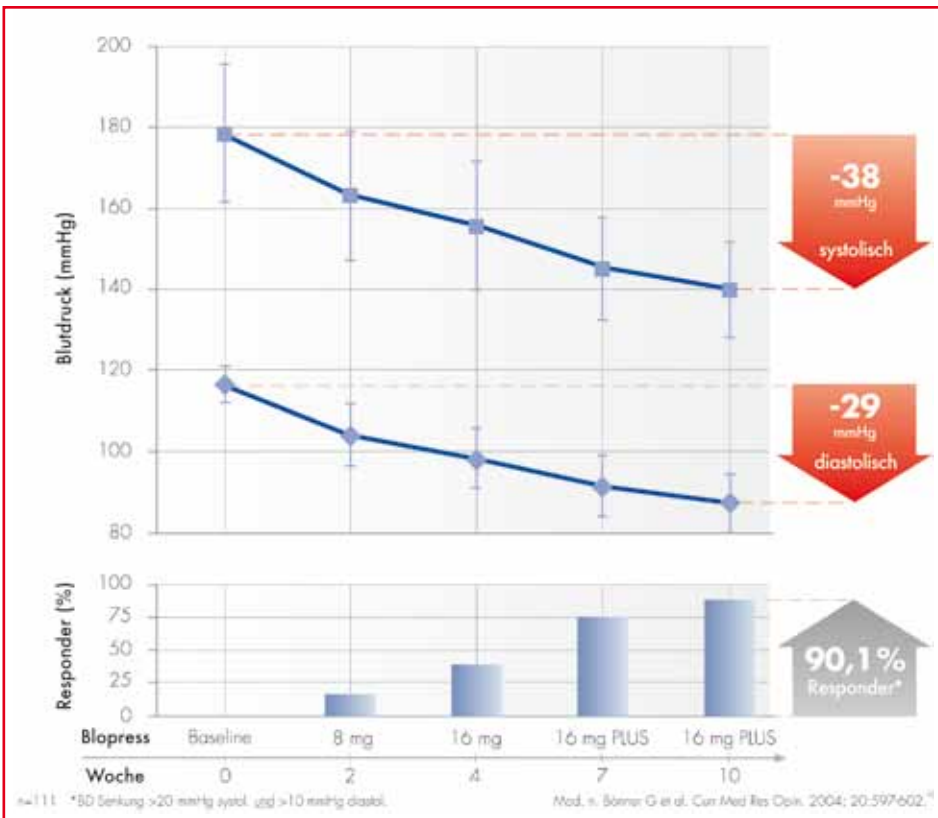


Abbildung 2

\*Blutdrucksenkung > 20 mm Hg systolisch UND > 10 mm Hg diastolisch. 39,6% der Patienten erreichten eine Normalisierung des Blutdrucks (< 140/90 mm Hg).

- 1 Lawes CM et al. Lancet. 2008 ; 371:1513-1518
- 2 Mancia G et al. J Hypertens. 2007; 25:1105-1187
- 3 Simons LA et al. Med J Aust. 2008; 188: 224-227
- 4 Vauquelin G et al: J Hypertens 2006; 24 (Suppl 1):S23-30
- 5 Lacourciere Y et al. Am J Hypertens. 1999; 12:1181-1187
- 6 Vrijens B et al. BMJ 2008; 336:1114-1117
- 7 Psaty BM et al. JAMA 2003; 289:2534-2544
- 8 Beckett NS et al. N Engl J Med 2008; 358:1887-1898
- 9 Böner G et al. Curr Med Res Opin. 2004; 20:597-602
- 10 Belcher G et al., J Hum Hypertens. 1997; 11:85-89
- 11 IMS, DPMÖ 2009 Q1