



# Hypertonie – Blutdruck im Griff

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, Nieren- und Herzinsuffizienz. Im Rahmen des ESC-Kongresses in Barcelona<sup>1</sup> diskutierten Experten über die Behandlungsziele bei arterieller Hypertonie sowie über die Rolle der Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) in der Therapie und Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen.

## Hypertonie – kardiovaskuläres Kontinuum.

Im kardiovaskulären Krankheitsverlauf, der mit Risikofaktoren beginnt und über subklinische Endorganschäden zu kardiovaskulären Ereignissen bis hin zum Tod führt, spielt die arterielle Hypertonie eine zentrale Rolle“, erläutert Prof. Dr. Luis M. Ruilope, Vorstand der Hypertension Unit, 12 de Octubre Hospital, Madrid, Spanien.

Steht ein Patient am Beginn des Kontinuums, kann er durch geeignete medikamentöse Maßnahmen vor Organschäden bewahrt werden. Ist bereits ein Ereignis eingetreten, kann die Erkrankung in ihrer Progression hinausgezögert werden. Insbesondere die Herzinsuffizienz am Ende des Kontinuums stellt eine zunehmende therapeutische Herausforderung dar. Ruilope ergänzt: „Die Evidenz zeigt, dass Betablocker, Diuretika und die Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besser vor Herzinsuffizienz schützen als Kalziumantagonisten oder Alpha-Blocker.“

**CHARMing results für Candesartan.** „Bezüglich der Wirkung von ARB bei Herzinsuffizienz

wurde am besten der ARB Candesartan\* – allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern – im CHARM-Studienprogramm<sup>2</sup> untersucht“, ergänzt Dr. Peter Meredith, University of Glasgow, Großbritannien.

Die Zugabe von Candesartan 32mg on top einer Standard-Herzinsuffizienztherapie konnte im Vergleich zu Placebo die kardiovaskuläre Mortalität und die Hospitalisierungsrate bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz signifikant senken. Ruilope unterstreicht: „CHARM ergab außerdem, dass Candesartan, auch wenn bereits eine Herzinsuffizienz vorliegt, das Neuaufreten eines Typ-2-Diabetes reduziert.“

**Kombinationstherapie.** „Studien mit hochdosierten Fixkombinationen des ARB Candesartan mit Hydrochlorothiazid zeigen zudem, dass der antihypertensive Effekt weiter steigerbar ist“, betont Prof. Dr. Gerd Bönner, Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Abteilung für Herz-Kreislauf-, Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen, Klinik Lazariterhof, MEDIAN Kliniken Bad Krozingen, Deutschland. „Dieses Ergebnis ist insbesondere für Patienten mit Endorganschäden interessant.“ <

*\*) Candesartan ist in Österreich unter anderem unter dem Handelsnamen Blopess® (Fa. Takeda Pharma GmbH) in den Wirkstärken 4mg, 8mg, 16mg, 32mg erhältlich.*

*1) Satellitensymposium der Fa. Takeda Pharma GmbH, ESC-Kongress, 29.8.–2.9.2009, Barcelona, Spanien*

*2) Pfeffer MA, et al. Lancet 2003;362(9386):759–766*

# Organe mit ARB schützen

Nicht alle Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker senken den Blutdruck gleich stark. Supramaximale Dosierungen könnten einen zusätzlichen organprotektiven Effekt bringen, ohne dabei die Nebenwirkungsrate zu erhöhen.

Aufgrund der Tatsache, dass die Therapie der Hypertonie über einen langen Zeitraum laufen muss, werden Wirkstoffe mit hoher Verträglichkeit benötigt. Antihypertensiva sollten deshalb zu keinen unerwünschten Wirkungen auf die Lebensqualität der Patienten führen und zusätzlich organprotektiv wirken.

**RAAS-Blocker.** Angiotensin II, ein Peptidhormon mit einer Schlüsselposition im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), steigert den Blutdruck und spielt auch durch andere Angiotensin-1-Rezeptor-vermittelte Mechanismen (z.B. Inflammation, Fibrose) in mehreren Abschnitten des kardiovaskulären Kontinuums eine bedeutende Rolle. Genau hier setzen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) an, wodurch die Progression der Er-

krankung verzögert und kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden können.

**ARB und Niere.** Mehrere Studien haben Hinweise geliefert, dass ARB unabhängig von der Blutdrucksenkung nephroprotektiv wirken könnten. Diesem Effekt ging die SMART-Studie<sup>1</sup> auf den Grund.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Proteinurie wurde die Wirkung einer supramaximalen Dosis Candesartan 64mg oder Candesartan 128mg mit der von der Standarddosis Candesartan 16mg verglichen. „Dabei gab es im Hinblick auf Blutdrucksenkung und Serumkreatinin keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Aber hinsichtlich der Abnahme der Proteinurie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Candesartan-16mg-Gruppe und der Candesartan-128mg-Gruppe, in

der die stärkste Abnahme der Proteinurie verzeichnet wurde“, berichtet Dr. Peter Meredith, University of Glasgow, Großbritannien.

Außerdem gab es keine unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Dosishöhe von Candesartan. Herzinsuffizienz und andere kardiovaskuläre Ereignisse konnten erheblich gesenkt werden, was auch für den Einsatz der zugelassenen Höchstdosierung (Candesartan 32mg/d, Anm.) in der Hypertonietherapie spricht.

### Unterschiede zwischen ARB.

„Wir wissen heute, dass es Unterschiede zwischen den ARB hinsichtlich der Affinität zum Angiotensin-1-Rezeptor und damit ihrer Wirkung gibt“, erläutert Meredith. „So liegt der besondere Effekt des ARB Candesartan\* im Vergleich zu anderen Sartanen darin, dass bereits relativ niedrige Konzentrationen des Wirkstoffs eine unüberwindbare Bindung zum Angiotensin-1-Rezeptor bilden.“ Diese Bindung ist verantwortlich dafür, wie effektiv Angiotensin II vom Rezeptor ferngehalten wird und wie stark die Blutdrucksenkung ausfällt. Außerdem haben manche Sartane eher eine sogenannte „flatt-dose response“ – es kommt zu keiner zusätzlichen Blutdrucksenkung bei Dosissteigerung (siehe Grafik am Beispiel des diastolischen Blutdrucks). Candesartan hingegen zeigt eine dosisabhängige Zunahme der Blutdrucksenkung bis zu 32mg

täglich.<sup>2</sup>



Dr. Peter Meredith, University of Glasgow, Großbritannien

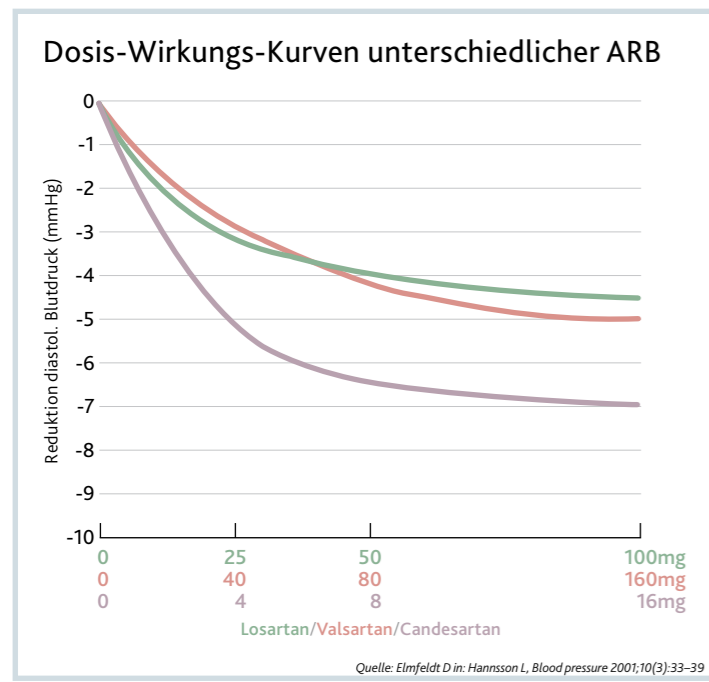
**Jeder Millimeter zählt.** „Eine rezente Metaanalyse<sup>3</sup>, in die Vergleichsstudien von Candesartan mit Losartan einbezogen wurden, zeigte, dass Candesartan den systolischen Blutdruck im Schnitt um mehr als 3mmHg stärker senken konnte als Losartan“, weiß Meredith. Weil diese Differenz auf den ersten Blick nicht relevant wirkt, verwies Meredith auf mehrere epidemiologische Studien hin, die zu dem Ergebnis geführt hatten, dass auch eine geringe Blutdrucksenkung auf lange Sicht mit einer deutlichen Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität einhergeht.<sup>4</sup>

„Es häufen sich die Hinweise, dass die RAAS-Blockade mit ARB zusätzlich zur Blutdrucksenkung einen organprotektiven Effekt aufweist“, fasst Meredith zusammen. „Daher wird es notwendig sein, die Rolle der ARB im Therapiemanagement der Hypertonie neu zu definieren und dabei die Unterschiede zwischen den ARB zu berücksichtigen.“ <

\*) Candesartan ist in Österreich unter anderem unter dem Handelsnamen Bopress® (Fa. Takeda Pharma GmbH) in den Wirkstärken 4mg, 8mg, 16mg, 32mg erhältlich.

- 1) Burgess E et al. The SMART-Investigators. J Am Soc Nephrol 2009;20(4): 893–900
- 2) Karlson BW et al. Blood Press 2009; 22:1–8
- 3) Meredith P. J Hypertens 2009, in press
- 4) Lawes C and Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002;360: 1902–1912

Foto: Takeda Pharma



# Hochdosierung wirkt

Die Behandlung der Hypertonie kann bereits auch als Kombinationstherapie begonnen werden. Von den Guidelines werden als Kombinationspartner Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker und Diuretika empfohlen.

Die arterielle Hypertonie stellt ein großes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Dennoch sind in den westlichen Ländern kaum mehr als 25 Prozent der Hypertoniepatienten optimal eingestellt. Vor allem der systolische Blutdruck ist schlecht kontrolliert, der diastolische Blutdruck hingegen befindet sich bei mehr als 60 Prozent der Patienten im Normbereich.

**Kombination ist besser.** „Für die Praxis ist es wichtig zu wissen, dass eine Hypertoniebehandlung nicht immer mit einer Monotherapie beginnen muss“, unterstreicht Prof. Dr. Gerd Bönner, Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Abteilung für Herz-Kreislauf-, Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen, MEDIAN Kliniken Bad Krozingen, Deutschland. „In vielen Fällen ist bereits von Beginn an eine Kombinationstherapie notwendig.“

Die britischen NICE-Guidelines sehen als First-line-Therapie für Patienten unter 50 Jahren Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-(RAAS)-Hemmer vor, für Patienten über 50 Jahren Diuretika oder Kalzium-Kanal-Blocker (CCB). Bönner ergänzt: „Ist eine Kombinationstherapie notwendig, so ist für alle Patienten eine RAAS-Blockade mit einem Diuretikum die bevorzugte Therapiestrategie.“

**Längere Wirkung.** In der CARLOS-Studie<sup>1</sup> wurden auch die Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Dauer der Blutdrucksenkung zwischen zwei Angiotensin-Rezeptor-II-Blockern (ARB) in Kombination mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid (HCT) erörtert. „Die Kombination Candesartan mit HCT hat in der Blutdruckreduktion signifikant besser abgeschnitten als die Kombination Losartan mit HCT“, erläutert Bönner. „Außerdem hielt der blutdrucksenkende Effekt länger an, denn 48 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme war unter der Candesartan-Kombination noch immer eine deutliche Blutdrucksenkung feststellbar. Patienten

sind somit besser geschützt, wenn sie einmal vergessen, das Medikament zu nehmen.“

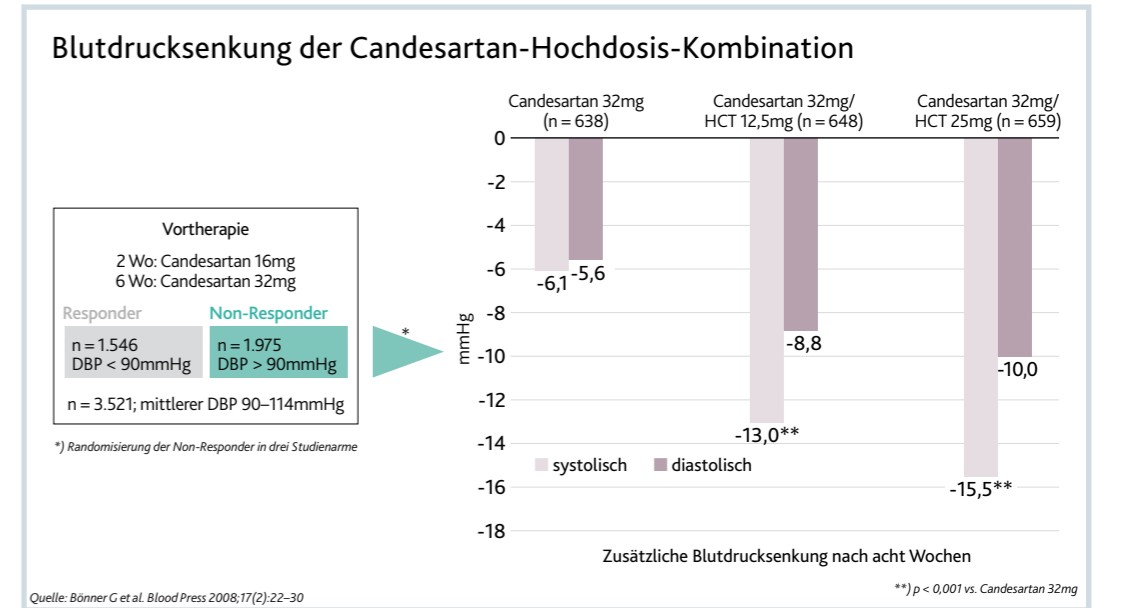
**Hochdosis-Fixkombination.** In Deutschland sind seit Kurzem Fixkombinationen des hochdosierten Candesartan 32mg und HCT 12,5mg bzw. 25mg erhältlich.\* Bönner präsentierte im Rahmen des Symposiums eine von ihm geleitete Zulassungsstudie<sup>2</sup> mit Patienten, deren Blutdruck mit einer Monotherapie nicht ausreichend eingestellt war. Diese neuen Dosisstärken zeigten eine effektive Blutdrucksenkung. „So war die Kombination Candesartan 32mg mit HCT 12,5mg signifikant potenter als die Monotherapie mit Candesartan 32mg,

Wurde die Dosis des HCT auf 25mg erhöht, so war der antihypertensive Effekt noch deutlicher“, so Bönner weiter. Die antihypertensive Wirkung zeigte sich sowohl beim systolischen als auch beim diastolischen Blutdruck (siehe Grafik).

„ARB in Kombination mit Diuretika reduzieren nicht nur den Blutdruck, sondern wirken zusätzlich organprotektiv und können damit die Gesamtmortalität reduzieren, wie die LIFE-Studie<sup>3</sup> belegen konnte“, resümiert Bönner. „Deshalb können ARB als First-line-Therapie insbesondere bei Patienten mit Endorganschaden empfohlen werden. Optimale Partner in der Kombinationstherapie sind Diuretika wie etwa HCT.“ <

\*) Die Fixkombination Candesartan/Hydrochlorothiazid ist in Österreich unter anderem unter dem Handelsnamen Bopress Plus® (Fa. Takeda Pharma GmbH) in den Wirkstärken 8mg/12,5mg, 16mg/12,5mg, 32mg/12,5mg und 32mg/25mg erhältlich.

- 1) Koenig W. Clin Drug Invest 2000;19: 239–246
- 2) Bönner G. Multicentre Study Group. Blood Press Suppl 2008;2:22–30
- 3) Dahlöf B et al. Am J Hypertens 1997; 10(7 Pt 1):705–713



**Impressum** Verleger, Eigentümer & Herausgeber: Medizin Medien Austria GmbH., Geschäftsführung: Thomas Zembacher, Verlagsanschrift: 1050 Wien, Wiedner Hauptstraße 120-124, Redaktion: Mag. Nicole Martinek, Art Direction: Karl J. Kuba, Layout & DTP: Johannes Spandl, Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz. Herausgegeben mit freundlicher Unterstützung der Takeda Pharma GmbH. (BPLR1109 Stand: Oktober 2009). Entgeltliche Information gemäß § 26 Mediengesetz. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

# Gute Verträglichkeit der Hochdosis-Fixkombination

Für eine erfolgreiche Hypertonie-Therapie ist oft der Einsatz mehrerer Antihypertensiva notwendig. Eine gute Alternative stellt die Erhöhung der Wirkstoffdosis in Fixkombinationen dar.

Hochdosierte Fixkombinationen rücken in der Therapie der arteriellen Hypertonie immer mehr in den Fokus. Der Studienleiter Prof. Dr. Gerd Bönner, Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Abteilung für Herz-Kreislauf-, Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen, Klinik Lazariterhof, MEDIAN Kliniken Bad Krozingen, Deutschland, erläutert im Gespräch die Rolle von Hochdosis-Fixkombinationen.



Prof. Dr. Gerd Bönner, MEDIAN Kliniken Bad Krozingen, Deutschland

hoch dosierte Fixkombinationen erfordern oft zusätzlich die Zugabe einer weiteren Substanz, und das sollte vermieden werden. Aus diesem Grund ist es für die alltägliche Praxis und die Compliance wichtig, höher dosierte, fixe Kombinationen zur Verfügung zu haben.

## *Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zu Candesartan 16mg/HCT 12,5mg?*

Es ist zu befürchten, dass bei höheren Dosierungen Nebenwirkungen auftreten können. Aus diesem Grund haben wir eine gezielte Studie angesetzt, in der wir die Kombinationen von Candesartan 32mg mit HCT 12,5mg sowie HCT 25mg untersucht haben.

Dabei hat sich gezeigt, dass unter dem AT<sub>1</sub>-Blocker keine schweren Nebenwirkungen des Diuretikums auftreten. Vor allem Hypokaliämien konnten komplett abgefangen werden. Es traten auch keine Verschlechterungen der Harnsäurewerte sowie anderer metabolischer Parameter wie etwa des Fett- oder Zuckerverstoffs auf. Die hochdosierte Kombinationstherapie ist somit gut verträglich und frei von ernstzunehmenden Nebenwirkungen.

## *Warum ist es sinnvoll, ausgerechnet die Sartan-Dosis zu erhöhen*

## *und die HCT-Dosierung niedrig zu belassen?*

Bei dieser Form der Kombinationstherapie stehen zwei verschiedene Wege für die Blutdrucksenkung zur Verfügung. Einerseits kann über das Diuretikum vermehrt Wasser und Natrium ausgeschieden und damit die Wirkung des Sartans gesteigert werden. Liegt andererseits jedoch keine Wasserretention vor und ernährt sich der Patient kochsalzarm, ist es sinnvoll, die Dosis des Sartans zu erhöhen.

## *Gibt es Patienten, für die Sie eher die Kombination Candesartan 32mg mit HCT 12,5mg empfehlen, und solche, für die eher die höher dosierte HCT-Kombination besonders geeignet ist?*

Die Kombination Candesartan 32mg/HCT 12,5mg ist somit für jene Patienten sinnvoll, die kein Wasser retinieren, sich kochsalzarm ernähren und keinerlei Anzeichen eines massiv erhöhten

Sympathikotonus aufweisen. Hingegen kommt eine höher dosierte Diuretikakombination für jene Gruppe von Patienten infrage, die Natrium und Wasser retinieren. Das sind beispielsweise Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz, schwerem Übergewicht sowie Patienten mit beginnender renaler Insuffizienz.

## *In Deutschland sind die Candesartan Hochdosis-Fixkombinationen bereits seit einiger Zeit erhältlich. Wie ist Ihre Erfahrung mit Blopess 32 PLUS?*

Die Candesartan-Hochdosis-Fixkombination ist gut verträglich und senkt den Blutdruck sehr wirksam.

Außerdem ist es eine Frage der Titration. Jeder Kollege, der diese Kombination einsetzt, sollte, bevor er eine dritte Substanz zur Hypertonietherapie hinzufügt, bedenken, ob nicht doch die höher dosierte Fixkombination sinnvoller ist.

## Fazit

Candesartan 32mg/HCT 12,5 oder 25mg stellt die Kombination von zwei First-line-Antihypertensiva dar, die sich in ihrer physiologischen Wirkung ergänzen. Die von Prof. Bönner geleitete Zulassungsstudie bewies eine starke Blutdrucksenkung bei guter Verträglichkeit für diese Kombinationen. Insbesondere kam es zu keinen Hypokaliämien oder

klinisch relevanten Veränderungen der metabolischen Laborparameter wie Blutzucker und Blutfetten. Für spezielle Patientengruppen – wie beispielsweise Hypertoniker mit leichter Herzinsuffizienz, beginnender Niereninsuffizienz und starkem Übergewicht – empfiehlt sich die Fixkombination mit dem höher dosierten HCT 25mg.

## *Supplementum: Wie sehen Sie den Stellenwert von Fixkombinationen allgemein im Vergleich zu freien Kombinationen zur Behandlung der Hypertonie, und welche Rolle spielen die neuen Candesartan-32mg/HCT-Fixkombinationen in diesem Kontext?*

Prof. Bönner: In der Behandlung der arteriellen Hypertonie werden Fixkombinationen zunehmend benötigt, denn die Einstellung der Patienten in den normotensiven Bereich erfordert oft mehr als zwei oder drei verschiedene Substanzen.

In fixen Kombinationen sollen zudem Substanzen enthalten sein, die sich physiologisch sehr gut ergänzen, wie etwa ein ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker in Kombination mit einem Diuretikum.

Im Hinblick auf die Therapietreue ist die Dosiserhöhung z.B. von Candesartan von 16mg auf 32mg sinnvoll. Denn niedrig bis mittel-