

Neue Marschroute in der Hypertonie (Fix)Kombination früher einsetzen

MÜNCHEN – Um die Blutdruckkontrolle ist es in den meisten Ländern schlecht bestellt. Ein Grund hierfür ist, dass die meisten Patienten keine Blutdruckkontrolle mit einer Substanz erreichen können. Auch in der 2007 aktualisierten Fassung der Hypertonieleitlinie der Europäischen Fachgesellschaft wird die Kombinationstherapie gestärkt.

Es gibt mehrere Gründe für das Scheitern einer Blutdruckkontrolle. Dazu gehören z.B. Probleme mit der Verträglichkeit bei älteren Medikamenten, die zum Behandlungsabbruch führen. „Die allgemein schlechte Blutdruckkontrolle ist zum einen sicher auf Probleme mit der Compliance zurückzuführen, doch auch in den Praxen wird ein nicht ausreichend gesenkter Bluthochdruck nicht mit der nötigen Konsequenz verfolgt“, kritisierte Professor Dr. Joseph Redon, Valencia (Spanien), an einem Satellitensymposium anlässlich des Jahreskongresses der *European Society of Cardiology* (ESC) 2008. Diesbezüglich macht es natürlich Sinn, stark wirksame Substanzen einzusetzen. In mehreren Studien erwies sich Olmesartan anderen Sartanen bezüglich der antihypertensiven Wirkung als überlegen.¹⁻³ Eine Normalisierung des Blutdrucks wird insgesamt leichter mit einer Kombination erreicht. Olmesartan plus Amlodipin

(Vascord®) gewährleisten eine starke Blutdrucksenkung bei besserer Verträglichkeit als eine hochdosierte Amlodipin-Monotherapie; das Duo hat zudem den Vorteil, stoffwechselneutral zu sein.

Gemäss den Therapieleitlinien der Europäischen Fachgesellschaften⁷ kann eine Kombination bereits initial eingesetzt werden, wenn der Patient ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweist oder sein Blutdruck mehr als 20/10 mmHg über dem Zielwert liegt.

Besondere Vorteile für die Patienten hat die Kombination aus Amlodipin und RAS-Blockern: Dies zeigte die im Rahmen des diesjährigen Treffens des „American College of Cardiology“ vorgestellte ACCOMPLISH-Studie (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)⁴, in der die Kombination aus RAS-Blocker und Calciumantagonist (Benazepril + Amlodipin) und RAS-Blocker und Diuretikum (Benazepril + HCT), jeweils als Fixkombination, an 11 463 Hypertonikern mit hohem kardiovaskulärem Ausgangsrisiko verglichen wurde. Die Amlodipin-Fixkombination reduzierte den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität signifikant um 20% (p=0,0002). Dieser von der Blutdrucksenkung unabhängige Effekt könnte auch darauf zurückzuführen sein, dass die Kombination eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Rezeptorblockers mit einem Kalziumantagonisten stoffwechselneutral ist, wogegen selbst

geringe Dosen von Diuretika metabolisch ungünstig sind.

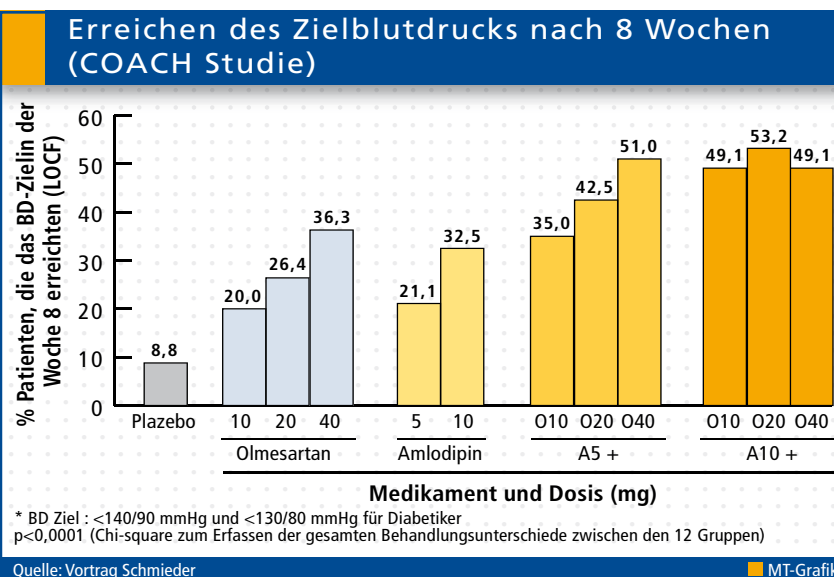
Da die meisten Hypertoniker, besonders solche mit metabolischen Begleiterkrankungen, bereits zahlreiche andere Medikamente einnehmen müssen, ist eine Fixkombination hinsichtlich der Compliance ein klarer Vorteil.

Die randomisierte, doppelblinde und Plazebokontrollierte COACH-Studie (Combination of Olmesartan medoxomil and Amlodipine besylate in Controlling High blood pressure) an Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie lieferte jetzt einen Beleg speziell für die Effizienz der Kombination von Olmesartan und Amlodipin (Vascord®).⁵ Insgesamt 1 940 Patienten wurden randomisiert für eine The-

rapie mit 10, 20 oder 40 mg Olmesartan, 5 oder 10 mg Amlodipin, eine der möglichen Kombinationen aus beiden Medikamenten oder Plazebo über acht Wochen.

Zielblutdruckwerte bei der Hälfte erreicht!

Die Kombinationstherapie senkte den Blutdruck in jeder Dosierung signifikant besser als die Monotherapien (p<0,001). Mit der hoch dosierten Kombination aus Olmesartan/ Amlodipin 40 mg/10 mg konnte der systolische Blutdruck im Mittel um 30,1 mmHg und der diastolische um 19 mmHg gesenkt werden. Etwa die Hälfte der Patienten erreichte nach 8 Wochen mit dieser Dosis ihren angestrebten Zielblutdruck (siehe Grafik).



COACH-Studie: Bei Behandlung mit der Kombination aus Olmesartan und Amlodipin werden bei einem signifikant höheren Anteil von Patienten Zielblutdruckwerte erreicht.

Neue Fixkombination: Nutzen von Vascord® in der Praxis

- Die Fixkombination aus Olmesartan und Amlodipin ist eine Kombination zweier hoch effektiver Substanzen mit starker Wirkung auf den systolischen + diastolischen Blutdruck Ihrer hypertensiven Patienten.⁵
- Die Fixkombination zeigt eine verbesserte Verträglichkeit und weniger Ödeme durch unterschiedliche Wirkmechanismen der beteiligten Substanzen.⁵
- Die Fixkombination erlaubt eine flexible und bedürfnisgerechte Dosierung Ihrer Patienten durch drei unterschiedliche Wirkungsstärken.⁵

Die Kombination erwies sich auch als verträglicher als die hochdosierte Amlodipinmonotherapie: So traten darunter seltener Ödeme auf.

Referenzen:

- Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 41-50
- Brunner HR et al. Antihypertensive Efficacy of Olmesartan Medoxomil and Candesartan Cilexetil Assessed by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Patients with Essential Hypertension. *Clin Drug Invest* 2003; 23 (7): 419-430
- Nakayama S. et al. Comparison of Effects of Olmesartan and Telmisartan on Blood Pressure and Metabolic Parameters in Japanese Early-Stage Type-2 Diabetic with Hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31: 7-13
- Jamerson K et al., ACC update
- Chrysant SG et al., The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008 Apr; 30 (4): 587-604
- Bangalore S et al., Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2007; 120 (8): 713-719
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105-1187
- Flierer D, Buchholz H, Haller K. Antiinflammatory Effects of Angiotensin II Subtype 1 Receptor Blockade in Hypertensive Patients With Microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107
- Smith RD, Yokoyama H, Averill DB et al., Reversal of Vascular Hypertrophy in Hypertensive Patients Through Blockade of Angiotensin II Receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2 (3): 165-172
- Stumpe Koj, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al., Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin-II-receptor blockade. The multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Thromb Haemostasis* 2007; 1 (2): 97-106
- Haller H et al., Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006; 24 (2): 403-408

Drei aktuelle Studien zeigen:

Olmesartan senkt den Blutdruck und schützt die Gefässe

MÜNCHEN – Die moderne Therapie des Bluthochdrucks geht über die reine Blutdrucksenkung weit hinaus. Heute wird unabhängig davon an ein Therapeutikum die Anforderung der Organprotektion gestellt. Denn auf dem langen Weg von kardiovaskulären Risikofaktoren, allen voran der Hypertonie, bis zu Schäden an Herz und Nieren müssen Gefässe umfassend geschützt werden.

Das Renin-Angiotensin-System spielt eine entscheidende Rolle auf den verschiedenen Stufen dieser Entwicklung. Aktuell zeigen drei Studien, dass Olmesartan (Votum®) unabhängig von seiner antihyperten-

siven Wirkung über organprotektive Eigenschaften verfügt.

Angiotensin II ist ein starker endogener Wachstumsfaktor, der zu Gefässumbau und Atherosklerose führt.⁷ Auch diese Erkenntnis legt

nahe, das Renin-Angiotensin-System möglichst umfassend zu blockieren, wie dies durch Sartane möglich ist.

Entzündungsprozesse in der Gefässwand gehören zu den frühesten Manifestationen von Folgeschäden kardiovaskulärer Risikofaktoren. Olmesartan (Votum®) konnte in der EUTOPIA-Studie (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) jetzt seine starke antiinflammatorische Wirkung unter Beweis stellen⁸: Hier erhielten Hochrisikopatienten mit Hypertonie über sechs Wochen 20 mg Olmesartan pro Tag. Dadurch verringerte sich die Plasmakonzentration von vasculären Entzündungsmarkern wie das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP), TNF-α und Interleukin 6 (IL-6) signifikant. Unter Therapie mit Olmesartan nahmen hsCRP Werte um 15,1%, TNF-α-Konzentrationen um 8,9% und IL-6 Werte um 14% ab. „Meines Erachtens ist der positive Effekt von Olmesartan auf das Gefässsystem hauptsächlich

darauf zurückzuführen, dass es starke proinflammatorische Entzündungsmediatoren in Schach hält“, erklärte Professor Enrico Agabiti-Rosei, Brescia (Italien) am ESC.

Olmesartan bremst Gefässwandremodelling

Anhaltende Entzündungsprozesse führen schliesslich zu einem Umbau der Gefässwand in kleinen Widerstandsgefässen, deren Wanddicke (Wand/Lumen-Ratio) zunimmt. In der VIOS-Studie (Vascular Improvement with Olmesartan Medoxomil Study) wurden Hypertoniker ein Jahr lang mit Olmesartan behandelt.⁹ Dies führte zu einer signifikanten Abnahme der Wand/Lumen-Ratio der kleinen Widerstandsgefässe von 14,9% bei Baseline auf 11,1% (p<0,001). 11,1% ist ein Wert, der auch bei Kontrollen an Gesunden gefunden wurde. Im Gegensatz dazu blieb in der mit Atenolol behandelten Vergleichsgruppe die Wand/Lumen-Ratio praktisch unverändert (16,0% vs 15,5%).

Kleinere atherosklerotische Plaques in der MORE-Studie

Selbst wenn sich bereits atherosklerotische Plaques gebildet haben, ist Olmesartan noch effektiv: In

der randomisierten, doppelblinden MORE (Multicentre Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation)-Studie konnte zum ersten mal in einer Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass das Grössenwachstum von atherosklerotischen Plaques durch Olmesartan, nicht aber durch eine Atenolol-basierte Therapie im Sinne einer Regression beeinflusst werden kann.¹⁰ Die Senkung des Blutdrucks war in beiden Gruppen vergleichbar. Plaques mit einem Ausgangsvolumen von ≥33,7 µl verkleinerten sich unter Olmesartan durchschnittlich um 11,5 µl (p<0,05 gegen Baseline), unter Atenolol um 0,6 µl (n.s.).

„Diese Studien zeigen, dass Olmesartan nicht nur den Blutdruck sicher und effektiv senkt, sondern in allen Stufen des kardiovaskulären Kontinuums entscheidende zusätzliche Vorteile hinsichtlich einer Gefässprotektion bietet“, so das Fazit von Prof. Agabiti-Rosei.

Endorganschäden verhindern: Neue Studien mit Olmesartan

Wie Professor Dr. med. Stéphane Laurent, Paris, ausführte, laufen derzeit mehrere Studien mit Olmesartan, die dessen organprotektive Eigenschaften beleuchten: In der ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention)-Studie wird an 4 400 Diabetikern untersucht, ob die Behandlung mit Olmesartan bei Diabetikern mit Bluthochdruck auch frühere Schäden an der Nieren, nämlich die Mikroalbuminurie, verhindern oder hinauszögern kann.¹¹

Viel versprechend ist die Substanz auf Grund ihrer positiven Auswirkung auf die Gefässe auch bei Patienten mit Metabolischem Syndrom: Je ausgeprägter dieses Krankheitsbild ist, desto grösser ist die Steife grosser Arterien. In der „Vascular Mechanism Study“ wird geprüft, ob Olmesartan die Steife der Aorta über die Blutdrucksenkung hinaus beeinflussen kann. Auch die „Vascular Marker“ (VAMOS)-Studie nimmt die Gefässe von Patienten mit Metabolischem Syndrom unter die Lupe: Hier wird verglichen, welchen Einfluss die Therapie mit Olmesartan oder Amlodipin auf Entzündungsmarker wie TNF-α und IL-6 aufweisen.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
Postfach, 4002 Basel
Information: Menarini AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Susanne Kammerer, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner, Manuela Fuchs
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages