

Bluthochdruck-Management in der Praxis

Verbesserte Hypertoniebehandlung durch fixe Kombination aus Perindopril + Amlodipin + Indapamid

Die Einstellung des Blutdrucks ist bei vielen Hypertoniepatienten nach wie vor nicht optimal. Die Ursache hierfür ist häufig ein an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten unzureichend angepasstes Therapieregime. Eine fixe 3er-Kombination aus dem ACE-Hemmer Perindopril Arginin, dem Kalziumantagonisten Amlodipin und dem Diuretikum Indapamid (Coveram® Plus) bietet hier eine wirksame Behandlungsoption. Wie sich in der Praxis das Bluthochdruck-Management bei bisher unkontrollierten Patienten optimieren lässt, diskutierten Experten im Rahmen eines Symposiums am Forum für medizinische Fortbildung (FOMF) – Update Refresher Innere Medizin im Juni 2015 in Zürich^a.

Nur bei einem Viertel aller behandelten Bluthochdruckpatienten gelingt es derzeit, den angestrebten Zielblutdruck zu erreichen, betonte PD Dr. Stefano Rimoldi, Bern, auf der Veranstaltung. Mögliche Gründe hierfür sind eine unzureichende Therapietreue der Patienten sowie häufig wechselnde Medikationen, zu komplexe Behandlungsregimes und fehlende Intensivierung der Therapie bei gleichzeitig unzureichender Blutdruckkontrolle. Daher ist es wichtig, das Bluthochdruck-Management in der klinischen Praxis zu optimieren.

Voraussetzung für eine adäquate Therapie: 24-Stunden-Blutdruckmessung und frühzeitige Diagnose von Organschäden

Bevor ein Patient eine lebenslang andauernde antihypertensive Behandlung beginnt, ist eine möglichst exakte Bestimmung des Blutdrucks unter realitätsnahen Bedingungen erforderlich, erklärte PD Dr. Rimoldi. Dabei ist eine Langzeitmessung über 24 Stunden fast

immer indiziert, weil diese eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität als eine Einzelmessung aufweist, die der Arzt oder der Patient durchführt (1). Zudem kann dadurch ein maskierter unkontrollierter Bluthochdruck ebenso erkannt werden wie eine «Weiss-Kittel-Hypertonie». Ein ambulant Monitoring des Blutdrucks über 24 Stunden ist demnach eine Diagnosestrategie, durch die sich Fehldiagnosen vermeiden lassen und somit auch Kosten eingespart werden können.

Im Vorfeld einer Therapieentscheidung ist es auch wichtig, eventuelle Endorganschäden zu erkennen, betonte PD Dr. Rimoldi. Auch und besonders Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko sollten frühzeitig auf subklinische Schädigungen z.B. mittels Echokardiographie untersucht werden, da diese als Prädiktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gelten (2). Durch eine gezielte, an die Bedürfnisse des Patienten angepasste antihypertensive Behandlung

können dann gegebenenfalls weitere Folgeschäden vermieden und das Mortalitätsrisiko somit gesenkt werden.

Therapiemanagement gemäss NICE-Guidelines

Für die Vorgehensweise bei der medikamentösen Behandlung des Bluthochdrucks empfehlen die aktuellen Leitlinien des NICE^b folgenden Algorithmus (Abb. 1) (3). Demnach sollte der Arzt eine Behandlung mit einer Dreifachkombination aus ACE-Hemmer (oder AT-1-Rezeptorantagonist) plus Kalziumkanalblocker plus Diuretikum einleiten, wenn – wie es im Praxisalltag häufig der Fall ist – eine Mono- bzw. eine duale Therapie nicht den gewünschten Erfolg bringen.

ADVANCE-CCB – verlängerte Lebensdauer durch 3er-Fixkombination

Als ideal geeignete Kombinationspartner haben sich hier Perindopril Arginin, Amlodipin und Indapamid erwiesen, für deren gute Wirksamkeit valide klinische Daten vorliegen (4-6). Dass Bluthochdruckpatienten von einer solchen 3er-Kombination profitieren können, zeigte PD Dr. Rimoldi anhand der Ergebnisse von ADVANCE-CCB^c (7). In die Studie wurden 3427 Risiko-Patienten mit einem bereits länger bestehenden Diabetes mellitus sowie erhöhtem systolischem und diastolischem Blutdruck eingeschlossen. Diese

erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie entweder eine Fixkombination aus Perindopril Arginin und Indapamid (4 mg/1,25 mg) plus einem Kalziumantagonisten (CCB) oder stattdessen Placebo plus CCB. Die Auswertung der Daten nach einem Follow-up von 5,5 Jahren brachte folgende Ergebnisse:

► Die Gesamtmortalität sank unter der 3er-Fixkombination um 28% gegenüber Placebo plus CCB ($p=0,02$), die kardiovaskuläre Mortalität konnte um 24% gesenkt werden ($p=0,21$, Abb. 2). Zudem

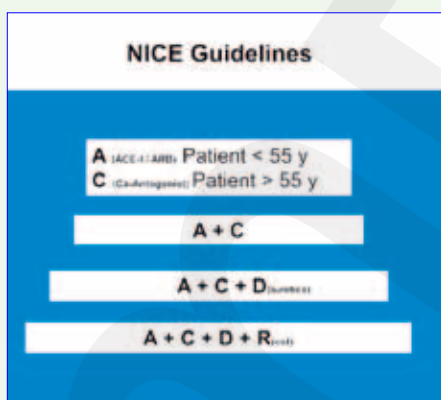


Abb. 1: Therapiealgorithmus bei erwachsenen Hypertonie-Patienten gemäss NICE-Guidelines. A: ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptorantagonist, C: Kalziumkanalblocker, D: thiazidähnliches Diuretikum, R: viertes Medikament, z.B. weiteres Diuretikum oder Betablocker (nach 3).

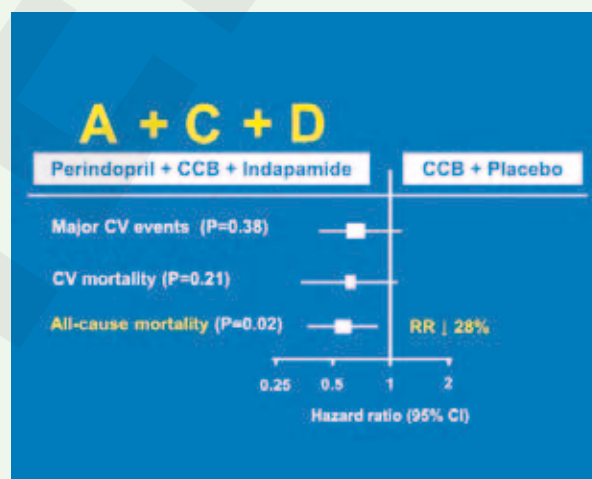


Abb. 2: Kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität sowie die Gesamtmortalität unter Perindopril Arginin, Indapamid plus CCB im Vergleich zu Placebo plus CCB (nach 7).

kam es zu 12% weniger gravierenden kardiovaskulären Ereignissen ($p=0,38$).

- Beim Vergleich der Tripeltherapie mit der reinen Placebogruppe (ohne CCB) ergaben sich sogar eine Verringerung der Gesamtsterberate um 36% ($p<0,0001$) und der kardiovaskulären Mortalität um 32% ($p=0,01$).

Fazit

Die Kombination aus Perindopril Arginin plus Amlodipin plus Indapamid ermöglicht in der Praxis ein optimiertes Bluthochdruck-Management, bei dem auch schwer einstellbare Patienten nicht nur von einer adäquaten Blutdruckkontrolle, sondern auch von einem reduzierten Risiko für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse profitieren können. Die Kombination ist in der Schweiz seit September 2014 in fixen Dosierungen unter dem Namen Coveram® Plus zugelassen als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen arteriellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit gleichzeitig in denselben Dosierungen eingenommener Kombination von Perindopril Arginin/Indapamid und Amlodipin bereits eingestellt ist (8).

*Symposium «Verbesserung der Hypertonie-Behandlung» 18. Juni 2015, Zürich, im Rahmen des Meetings «Innere Medizin Update Refresher, FOMF», Veranstalter: Servier (Suisse) SA

[†]NICE = National Institute for Health and Care Excellence

[‡]ADVANCE-CCB: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation-Calcium Channel Blockers

Literatur:

1. Hodgkinson J et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3621.
2. Sehested T et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur. Heart J*. 2010;31(7):883-91.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline. 2011;127.
4. Dahlöf B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
5. Patel A et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.
6. Beckett NS et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(18):1887-98.
7. Chalmers J et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64.
8. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.swissmedinfo.ch.



Interview mit PD Dr. med. Stefano Rimoldi, Inselspital Bern

«Die 3er-Fixkombination aus Perindopril, Indapamid und Amlodipin erlaubt es, mehr Patienten ins Ziel zu bringen»

? Wie kann die Behandlung hypertoner Patienten verbessert werden und wie kann eine Fixkombination das Hypertonie-Management unterstützen?

Dr. Stefano Rimoldi: Wichtige Voraussetzung für eine optimierte Behandlung ist eine Blutdruckmessung, die möglichst exakt die reale Situation widerspiegelt. Dabei hat das ambulante 24-Stunden-Monitoring gegenüber einer Einzelmessung unter anderem den Vorteil, dass wir eine «Weisskittel-Komponente» erkennen können. Ausserdem erlaubt uns eine kontinuierliche Messung, eine gewisse Aussage über die Therapietreue zu treffen. Der grösste Vorteil von Fixkombinationen besteht darin, dass sie die Compliance der Patienten deutlich erhöhen im Vergleich zu Therapieregimen mit mehreren Tabletten. Darüber hinaus ist der blutdrucksenkende Effekt einer Fixkombination höher als bei der Einnahme von drei Einzeltabletten mit denselben Wirkstoffen. Der Grund hierfür ist bislang noch nicht genau bekannt.

? Was sind Ihre praktischen Erfahrungen mit einer 3er-Fixkombination aus Perindopril Arginin, Amlodipin und Indapamid und welche Patienten behandeln Sie damit?

Dr. Stefano Rimoldi: Ich habe sehr gute Erfahrungen mit dieser Tripel-Kombination gemacht, die auch deswegen ideal geeignet ist, weil sie harte Endpunkt-Daten z.B. zur Mortalität aufweist. Ausserdem hat sie den Vorteil, dass der behandelnde Arzt zunächst mit dem ACE-Hemmer und dem Diuretikum oder dem Kalziumantagonisten beginnen kann, um dann bei Bedarf den dritten Wirkstoff hinzuzufügen. Schliesslich erlauben die verschiedenen Dosierungen, die Therapie optimal an die individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Auch Risikopatienten z.B. mit Diabetes oder metabolischem Syndrom können von der Therapie besonders profitieren.

? Welche Rolle spielt bei der Hypertonie-Behandlung die Möglichkeit, zusätzlich die Mortalität der Patienten reduzieren zu können?

Dr. Stefano Rimoldi: Wenn sich durch eine antihypertensive Therapie nicht nur der Blutdruck effektiv kontrollieren lässt, sondern auch die harten Endpunkte wie die «Mortalität» wirksam verbessert werden können, ist dies ein besonderer

Pluspunkt für die Behandlung. Dabei spricht die Datenlage eindeutig für eine Kombination des ACE-Hemmers Perindopril mit dem Diuretikum Indapamid und dem Kalziumantagonisten Amlodipin. So profitierten in der ADVANCE-CCB-Studie kardiovaskuläre Risiko-Patienten mit Diabetes von einer Kombination aus Perindopril plus Indapamid plus Kalziumantagonist durch eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtsterberate (7).

? Stellt Indapamid für Sie ein ideales Diuretikum dar?

Dr. Stefano Rimoldi: Ja, denn Indapamid weist gegenüber Hydrochlorothiazid (HCTZ) verschiedene Vorteile auf. Es verhält sich metabolisch neutral, beeinflusst also den Kaliumspiegel sowie den Lipid- und den Glukosestoffwechsel deutlich weniger als HCTZ. Dies ist wichtig, weil vor allem bei älteren Patienten häufig das Problem auftritt, dass eine Thiazid-Behandlung zu einer Hypokaliämie und damit zu Herz-Rhythmus-Störungen führen kann. Zudem ist Bluthochdruck häufig mit Diabetes bzw. metabolischem Syndrom assoziiert, d.h. diese Patienten profitieren von der Neutralität des Indapamids gegenüber dem Lipid- und Glukosestoffwechsel. Ein weiterer Vorteil ist die längere Halbwertszeit und damit Wirkdauer des Indapamids.

? Hat die Behandlung mit der 3er-Fixkombination aus Ihrer Sicht die klinische Praxis Ihrer Meinung nach beeinflusst?

Dr. Stefano Rimoldi: Ich denke schon. Durch die fixe Kombination von drei Wirksubstanzen in einer Tablette wird die Therapie wirksamer und für den Patienten zudem deutlich einfacher. Dies wiederum verbessert die Compliance, was sich letztlich auch positiv auf die Effektivität der Behandlung auswirkt. Das erlaubt es dann natürlich, mehr Patienten ins Ziel zu bringen.

IMPRESSUM

September 2015

Berichterstattung und Interview:

Dr. Ellen Heitlinger, H+O® Communications AG

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Servier (Suisse) SA, Meyrin

© Aerzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach