

Jahrgang 31

Nummer 18/2009

Kombinierte Antihypertensiva (P. Ritzmann) 69

In der Schweiz sind zahlreiche fixe Antihypertensiva-Kombinationen erhältlich. Diese Präparate vereinfachen die Compliance. Ob sich fixe Kombinationen vorteilhaft auf klinisch relevante Endpunkte auswirken, ist jedoch nicht gesichert. Ein Kostenvorteil gegenüber Monopräparaten ist nicht immer vorhanden.

Update

Kombinierte Antihypertensiva

P. Ritzmann

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich bei den meisten Fachleuten die Meinung durchgesetzt, dass Antihypertensiva eher in niedriger Dosis kombiniert, als dass einzelne Substanzen bis zur maximalen Dosis gesteigert werden sollen. Kombinationspräparate, die zwei oder mehr blutdrucksenkende Medikamente in einer einzigen Tablette kombinieren, sind häufig einfacher einzunehmen. Mehrere solcher Kombinationen sind in den letzten Jahren neu auf den Markt gekommen, ein Anlass, die kombinierten Antihypertensiva hier wieder einmal ausführlicher zu besprechen. Einzig die Kombinationen von kaliuretischen und kaliumsparenden Diuretika wie z.B. Hydrochlorothiazid/Amilorid (Moduretic® und andere) bleiben im Folgenden unberücksichtigt.

Klinische Studien mit kombinierten Antihypertensiva

Bei vielen Leuten mit einer arteriellen Hypertonie lassen sich Zielwerte von maximal 140/90 mm Hg (oder 130/80 mm Hg bei höherem kardiovaskulärem Risiko) nicht mit einem einzelnen Antihypertensivum erreichen. Höhere als Standard-Dosen führen oft nur eine geringe zusätzliche Blutdrucksenkung, aber ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Risiken herbei. So verursachen z.B. Diuretika in höheren Dosen häufiger Mundtrockenheit und Elektrolytstörungen. Betablocker, Verapamil und Diltiazem führen häufig zu einer Bradykardie und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten zu Ödemen.

Eine neuere Meta-Analyse fasst 42 randomisierte Studien zusammen, in denen Antihypertensiva-Monotherapien mit Antihypertensiva-Kombinationen mit Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten verglichen worden sind. Gemäss dieser Analyse lässt sich mit der Kombination von zwei Antihypertensiva aus zwei verschiedenen Klassen eine weitgehend additive Wirkung auf den Blutdruck erzielen. Gemäss dieser Studie schienen sich die blutdrucksenkenden Wirkungen aller vier untersuchten Klassen zu addieren. Es ergaben sich

keine Hinweise auf mehr oder weniger als additive Wirkungen für verschiedene Kombinationen.¹

Besonders im Hinblick auf die neueren Kombinationen ist diese – von den Protagonisten der sogen. Polypill vorgelegte – Meta-Analyse allerdings zurückhaltend zu interpretieren. Unter den berücksichtigten 42 Studien finden sich nur gerade zwei, in denen Amlodipin verwendet wurde. In 25 Studien wurden Betablocker oder «ältere», heute weniger gebräuchliche Kalziumantagonisten (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil) verwendet. Ausserdem fällt auf, dass das Durchschnittsalter der Behandelten in den meisten Studien relativ niedrig – bei 50 Jahren – lag. Dennoch relativieren diese Ergebnisse die Praxisrelevanz von pathophysiologischen Überlegungen, gemäss denen Kombinationen von Antihypertensiva besonders wirksam sein sollten, wenn die verwendeten Komponenten entgegengesetzte Wirkungen auf das Renin-Angiotensin-System ausüben. Diuretika und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, die das Renin-Angiotensin-System aktivieren, würden demzufolge mit Vorteil mit einem ACE-Hemmer, einem Angiotensinrezeptor-Antagonisten (Sartan) oder einem Renin-Antagonisten kombiniert. Zu beachten ist die Kontraindikation von Antihypertensiva-Kombinationen mit bradykardisierender Wirkung: Betablocker sollen nicht mit Verapamil (Isoptin® u.a.) oder Diltiazem (Diltzem® u.a.) kombiniert werden.²

Studien, die den Nutzen verschiedener Antihypertensiva-Kombinationen in Bezug auf harte Endpunkte direkt miteinander verglichen worden wäre, liegen nur vereinzelt vor. In der ACCOMPLISH-Studie wurde die Kombination des ACE-Hemmers Benazepril (Cibacen®) mit Amlodipin (Norvasc® u.a.) mit der Kombination von Benazepril und Hydrochlorothiazid (Cibadrex®) verglichen. 11'506 Hypertonieerkrankte mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wurden in die Studie aufgenommen. Über eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 3 Jahren gemessen, lagen die Blutdruckwerte in der Amlodipin-Gruppe um etwa 1 mm Hg systolisch und 1 mm Hg diastolisch unter denjenigen der Vergleichsgruppe. Bezüglich eines kombinierten Endpunktes aus fünf verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulären Todesfällen wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied beobachtet (10% gegenüber 12%).³

In den grossen Hypertoniestudien der letzten Jahrzehnte wurden auch regelmässig Antihypertensiva in Kombinationen eingesetzt. In eine ähnliche Richtung wie diejenigen der ACCOMPLISH-Studie zeigten die Resultate der ASCOT-BPLA-Studie. In dieser Studie wurde in der einen Gruppe