

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2010; 14

(4), 38-40

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. J. Moser

■ Signifikante gefäßprotektive Effekte durch Angiotensin-II-Rezeptorblocker am Beispiel Olmesartan (Olmetec®)

Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 301–14.

Die endotheliale Dysfunktion bildet den gemeinsamen Nenner etablierter kardiovaskulärer Risikofaktoren und ist eine der ersten Manifestationen in der Kaskade maladaptiver Veränderungen, die bei Hypertonikern zur Schädigung der Zielorgane führen. Es kommt zu Lipidakkumulation, Entzündung und Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen; die Folge ist eine Verdickung der Intima und die Entstehung atherosklerotischer Plaques. Ein Ziel der antihypertensiven Therapie sollte daher die Umkehr dieser Prozesse und in der Folge die Normalisierung der Gefäßwände sein.

Traditionell wurden dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ausschließlich Funktionen im Rahmen der Blutdruckregulation zugeordnet, dieses Konzept musste jedoch im vergangenen Jahrzehnt revidiert werden. Daten sprechen dafür, dass Angiotensin II eine zentrale Rolle in der endothelialen Dysfunktion und der Bildung atherosklerotischer Plaques einnimmt. Es handelt sich um einen potenten Vasokonstriktor, der im Bereich von Gefäßendothel und glatten Muskelzellen mitogen und proliferativ wirkt. Weiters ist Angiotensin II an pathologischen Entzündungsprozessen beteiligt, verstärkt durch die Regulation der NADPH-Spiegel den oxidativen Stress und beschleunigt die Alterung der endothelialen Vorläuferzellen (EPCs); dieser Effekt findet sich beispielsweise bei essenzieller Hypertonie. KHK-Patienten weisen einen verminderten EPC-Gehalt im Blut auf. Tierversuche illustrieren die Beteiligung des AT_1 -Rezeptors, über den Angiotensin II wirksam wird, an der Atherosklerose-Entstehung.

Dementsprechend hat man sich von den Substanzen, die eine Blockade der Angiotensin-II-Wirkung herbeiführen, Effekte im Sinne einer Hemmung und Umkehr der endothelialen Dysfunktion mit korrespondierenden Reduktionen von Langzeit-Morbidität und -Mortalität bei einem breiten Spektrum an Patienten versprochen. Diese Erwartungen wurden unter klinischen Bedingungen tatsächlich erfüllt. Dabei existieren die meisten Erfahrungen für ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker (ARBs), welche selektiv am AT_1 -Rezeptor ansetzen. Vertreter aus der Gruppe der ARBs bewirkten in Studien bei Patienten mit Hypertonie, ventrikulärer Hypertrophie, Diabetes, Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz Verbesserungen des klinischen Outcomes.

Unbestritten sind allerdings Unterschiede im Hinblick auf die Gefäßprotektion zwischen den einzelnen Substanzen. Olmesartan weist diesbezüglich besonders ausgeprägte Eigenschaften auf. Neben einer anhaltenden Blutdrucksenkung bewirkt

der für die Therapie der milden bis schweren Hypertonie zugelassene ARB eine positive Beeinflussung jener Mechanismen, auf deren Boden die endotheliale Dysfunktion entsteht. Die Angiotensin-II-induzierte Gefäßkontraktion wird durch Olmesartan deutlich stärker gehemmt als etwa durch Losartan.

In der EUTOPIA-Studie führte Olmesartan 20 mg/d alleine oder in Kombination mit Pravastatin über 12 Wochen verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Reduktion der vaskulären Inflammation (laut hsCRP, hsTNF- α , IL-6 und MCP-1) bei 199 hypertensiven Patienten. Eine andere, randomisierte placebokontrollierte Untersuchung erbrachte eine signifikante Zunahme der Anzahl regenerativer EPCs im peripheren Blut von Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie unter einer 12-wöchigen Behandlung mit Olmesartan 40 mg/d ($p < 0,05$ vs. Placebo).

Die Ergebnisse der MORE-Studie weisen darauf hin, dass Olmesartan in einer Hypertoniker-Population das Volumen größerer atherosklerotischer Plaques ($\geq 33,7 \mu\text{l}$) bei gleicher Blutdrucksenkung stärker reduzieren kann als die Vergleichssubstanz Atenolol ($-11,5 \mu\text{l}$ vs. $+0,6 \mu\text{l}$; $p = 0,023$). Ein ähnliches Phänomen wurde in einer anderen Untersuchung hinsichtlich der endothelabhängigen Koronardilatation bei unbehandelten Hypertonikern beobachtet: Trotz vergleichbarer mittlerer Abnahmen des systolischen Blutdrucks unter einer Olmesartan- und Amlodipin-Therapie über 12 Wochen zeigten sich nur in der Olmesartan-Gruppe signifikante Vorteile in Bezug auf die Veränderung des korrigierten myokardialen Blutflusses (vor versus nach der Therapie $p < 0,001$) und des koronaren Gefäßwiderstandes ($p < 0,01$).

In der VIOS-Studie erhielten nicht-diabetische Hypertoniker randomisiert entweder Olmesartan oder Atenolol über 12 Monate. Auch hier unterschied sich die mittlere Blutdruckreduktion zwischen den Therapiegruppen nicht, dennoch nahm der mittlere Augmentations-Index, ein Surrogatmarker für die vaskuläre Compliance, nur bei den mit Olmesartan behandelten Patienten signifikant ab. Eine Normalisierung der Morphologie der Widerstandsgefäße, die mittels Wandbreite, MCSA („Media Cross Sectional Area“) und Wand-Lumen-Ratio erfasst wurde, trat unter dem ARB ein ($p < 0,01$ vs. Baseline), nicht jedoch unter Atenolol. Die mittlere Wand-Lumen-Ratio war in der Olmesartan-Gruppe nach einem Jahr vergleichbar mit jener bei normotensiven Kontrollen (11,1 % vs. 11,0 %).

Darüber hinaus belegt auch eine Reihe an Tierversuchen eine Verringerung von oxidativem Stress und endothelialer Entzündung durch die Einwirkung von Olmesartan. Protektive Effekte im Bereich von Niere und Retina wurden in entsprechenden Modellen dokumentiert. Olmesartan und Enalapril reduzierten bei hypertensiven Ratten das Gewichtsverhältnis des linken Ventrikels zum Körper und normalisierten den Kollagengehalt des Herzens sowie die Media-Lumen-Ratio. Bei künstlich induziertem Infarkt verbesserte Olmesartan die Kontraktilität, Losartan dagegen nicht.

Insgesamt implizieren die Daten eine größere Spezifität und Effektivität von Olmesartan innerhalb der ARBs auf Basis der molekularen Charakteristika der Substanz. Wichtigerweise ist die positive Beeinflussung der endothelialen Funktion von der Blutdrucksenkung unabhängig. Auch demonstrierten Tierversuche, dass die Kombination aus Olmesartan und Pravastatin komplementäre pleiotropische Effekte auf die Atheroskleroseprogression mit sich bringt: Olmesartan reduziert die Entzündung, während Pravastatin die Progression präexistenter Läsionen hemmt.

■ Kombination aus Olmesartan und Hydrochlorothiazid ist in der höchsten Wirkstärke (Olmotec Plus® 40 mg/12,5 bzw. 25 mg) effektiv und sicher

Izzo JL et al. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 36–44.
Fogari R et al. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 581–97.
Kereiakes DJ et al. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 1–11.

Unter den möglichen dualen Kombinationen unterschiedlicher antihypertensiver Wirkprinzipien nimmt die gemeinsame Gabe von Angiotensin-Rezeptorblockern (ARBs) und Hydrochlorothiazid (HCTZ) einen prominenten Platz ein. Aufgrund der komplementären Wirksamkeit steigern beide Substanzen das Ansprechen des Organismus auf das jeweils andere Agens, HCTZ via RAAS-Aktivierung und der ARB durch die Verstärkung der Salzsensitivität. Die Kombination reduziert den Blutdruck effektiver als höhere Dosen jeder der beiden Einzelsubstanzen. Potenzielle Nebenwirkungen der Diuretika wie Hypokaliämie oder Hyperurikämie werden durch den ARB abgeschwächt. Eine Formulierung als Fixdosiskombination, wie sie für Olmesartan und HCTZ vorliegt, kann zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen.

Die bei 169 Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 durchgeführte, prospektive Open-label-Studie von Izzo untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Olmesartan mit HCTZ. Alle Teilnehmer erhielten vorerst Olmesartan 20 mg/d. In 3-wöchigen Intervallen wurde die Therapie anhand eines schrittweisen Algorithmus auftitriert: Zuerst erfolgte eine Dosissteigerung auf Olmesartan 40 mg/d, dann wurde zusätzlich HCTZ in Dosen von 12,5 mg/d und schließlich 25 mg/d verordnet, bis sich die Werte bei < 120/80 mmHg einpendelten. Als primärer Wirksamkeitseindpunkt galt die mittlere Änderung des systolischen Blutdrucks nach 12 Wochen.

Wie erwartet benötigte ein substanzieller Prozentsatz der Studienpopulation eine Kombination, um in den Zielbereich zu gelangen. Olmesartan alleine und gemeinsam mit HCTZ führte zu einer signifikanten Reduktion sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks ($p < 0,001$). Diese Reduktionen waren dosisabhängig und betrugen $-16,9/-5,5$ mmHg (Olmesartan 20 mg), $-18,4/-6,8$ mmHg (Olmesartan 40 mg), $-30,3/-11,5$ mmHg (Olmesartan/HCTZ 40/12,5 mg) bzw. $-34,5/-13,7$ mmHg (Olmesartan/HCTZ 40/25 mg).

Unter der Monotherapie mit Olmesartan erreichten 15,4 % (20 mg) bzw. 29,0 % (40 mg) der Patienten Werte < 140/90 mmHg. Durch die Zugabe des Diuretikums konnte dieser Prozentsatz auf 55,6 % (40/12,5 mg) bzw. 70,4 % (40/25 mg) gesteigert werden. Kumulativ gesehen sank der systolische Wert bei 75,1 % der Patienten auf < 140 mmHg. Für die Normalisierung des Blutdrucks (< 120/80 mmHg) fand sich mit 1,2 % unter der Olmesartan-Monotherapie und 5,9 % bzw. 15,4 % unter den Kombinationen ebenfalls eine dosisabhängige Korrelation. Hier betrug der kumulative Prozentsatz der Patienten im Zielbereich 16,0 %. Eine *Post-hoc*-Wirksamkeitsanalyse demonstrierte die Unabhängigkeit des Therapieeffekts von Alter, isolierter systolischer Hypertonie, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI).

Olmesartan wurde sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit HCTZ gut vertragen. Die Auftitration der Dosen war nicht von einer signifikanten Steigerung der Nebenwirkungsrate begleitet. Therapiebedingte Nebenwirkungen traten bei < 10 % der Teilnehmer auf. Zu den häufigsten unerwünschten Effekten zählten Schwindel und Müdigkeit.

Die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie von Fogari stellte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Hypertonie (160–200 mmHg/100–120 mmHg) Olmesartan 40 mg als Monotherapie der Fixkombination mit HCTZ 12,5 mg gegenüber. Weiters wurde der klinische Benefit einer Auftitration bei Patienten evaluiert, die ihre Zielwerte nach 8 Wochen nicht erreicht hatten.

Die Studie wurde in 86 klinischen Zentren in 8 Ländern durchgeführt und bestand aus 2 doppelblinden 8-wöchigen Phasen (A und B). Primär erhielten die Teilnehmer entweder eine Monotherapie mit Olmesartan 40 mg oder die Kombination Olmesartan/HCTZ 40/12,5 mg. Nach dem Ende der ersten 8-wöchigen Periode setzten Patienten, die den Zielbereich < 140/90 mmHg (bzw. < 130/80 mmHg bei Diabetikern) erreicht hatten, ihre Therapie über weitere 8 Wochen in doppelblinder Form fort. Bei den Teilnehmern mit nach wie vor erhöhten Werten erfolgte vor der Weiterbehandlung in Phase B indessen eine Auftitration: In der Monotherapiegruppe wurde nun zusätzlich HCTZ 12,5 mg verordnet, in der Kombinationsgruppe eine Steigerung der HCTZ-Dosis von 12,5 mg auf 25 mg. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die am Ende von Phase A dokumentierte Änderung des im Sitzen gemessenen diastolischen Blutdrucks (SeDBP).

784 Patienten durchliefen beide Studienphasen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung lag der mittlere systolische Druck (SeSBP) bei 168,3 mmHg und der mittlere SeDBP bei 104,6 mmHg. Am Ende der Phase A fand sich eine Abnahme des SeDBP um 18,9 mmHg unter Olmesartan/HCTZ und um 15,8 mmHg unter der Olmesartan-Monotherapie, was einer statistisch signifikanten Überlegenheit der Kombination entspricht ($p < 0,0001$). Subgruppenanalysen demonstrierten ein konsistentes Vorteil unabhängig von Geschlecht, Alter, Vorhandensein eines Diabetes und Ausprägungsgrad der Hypertonie (mäßig vs. schwer). Die höhere Wirksamkeit der Kombination wurde bereits 4 Wochen nach Therapiebeginn evident.

Auch hinsichtlich des SeSBP resultierten in der Phase A bessere Ergebnisse unter Olmesartan/HCTZ mit einer signifikant

stärkeren Blutdruckabnahme um 31,9 mmHg im Vergleich zu 26,5 mmHg in der Monotherapiegruppe ($p < 0,0001$). Dieser Unterschied manifestierte sich ebenfalls bereits in Woche 4. Am Ende von Phase A befand sich ein signifikant größerer Teil der Patienten im Kombinationsarm im Zielbereich (58,5 % vs. 44,3 %). Dies traf auf alle präspezifizierten Subgruppen zu.

Jene Patienten, die in Phase A die Zielwerte erreicht hatten, konnten diesen Effekt im Verlauf von Phase B unter Beibehaltung ihrer Therapie mit minimalen weiteren Blutdruckreduktionen aufrechterhalten. Umgekehrt zeigten Teilnehmer, bei denen eine Zugabe von HCTZ 12,5 mg notwendig geworden war, in den Wochen 9–16 eine deutliche zusätzliche Reduktion um 12,4 mmHg/9,3 mmHg. 38,8 % von ihnen befanden sich in Woche 16 schließlich im Zielbereich. In der initialen Kombinationsgruppe führte die Auftitration zu Olmesartan/HCTZ 40/25,0 mg zu einer weiteren Verringerung um 12,1/8,0 mmHg, wodurch 36,9 % dieser Patienten in den Zielbereich gelangten. Für beide getesteten Titrationsschritte konnte somit ein klinisch sinnvoller Effekt nachgewiesen werden.

Alle Therapien wurden gut vertragen. Nebenwirkungen und dadurch bedingte Studienabbrüche waren sehr selten. Wie die Autoren in der Diskussion betonen, kommt dem bereits nach 4 Wochen eintretenden Behandlungseffekt dahingehend Bedeutung zu, als eine rasche Blutdruckkorrektur mit einer Senkung der kardialen Mortalität und Morbidität in Verbindung gebracht wird.

Daten aus Langzeitstudien zeigen, dass ältere Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder isolierter systolischer Hypertonie in größerem Ausmaß von der Therapie profitieren als jüngere Personen. Die mit Open-label-Design in den USA durchgeführte multizentrische Studie BeniSILVER („Benicar Efficacy: New Investigation Shows Olmesartan Medoxomil Treatment Increasingly Leads Various Elderly Populations to Safe BP Reductions“) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit eines Olmesartan-basierten Therapiealgorithmus bei Hypertonikern ($\text{SeSBP/SeDBP} \geq 140/90$ mmHg) im Alter ≥ 65 Jahre. Initial erhielten alle Teilnehmer Olmesartan 20 mg/d. Nach 3 Wochen wurde auf den nächsten Dosislevel von 40 mg/d gesteigert, wenn der mittlere SeBP $\geq 120/70$ mmHg betrug. In Woche 6 wurde falls notwendig zusätzlich HCTZ 12,5 mg/d verordnet; wenn in Woche 9 die Zielwerte noch

nicht erreicht waren, erfolgte eine Dosissteigerung des Diuretikums auf 25 mg/d. Patienten, die bei den Kontrollen einen mittleren SeBP $< 120/70$ mmHg zeigten, behielten ihre aktuelle Therapie bei, wenn im Rahmen späterer Messungen jedoch ein Anstieg verzeichnet wurde, erfolgte eine Auftitration.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des mittleren systolischen 24-Stunden-Blutdrucks. 155 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 71,9 Jahren vollendeten die 12-wöchige Behandlungsphase. Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle erhielt der überwiegende Teil Olmesartan/HCTZ 40/25 mg.

Insgesamt führte die Therapie zu einer signifikanten Reduktion des 24-Stunden-Blutdrucks von durchschnittlich 148,8/80,9 mmHg auf 123,1/68,8 mmHg. Die Auswertung ergab signifikante Reduktionen der Werte während des Tages und in der Nacht sowie während der letzten 6, 4 und 2 Stunden vor der nächsten Tabletteneinnahme ($p < 0,0001$). 32,0 % der Patienten waren zu Beginn Non-Dipper; im Studienverlauf wurde die Hälfte von ihnen zu Dippern. Nach 12 Wochen hatten 88,7 % der Patienten die über 24 Stunden gemessenen Zielwerte von $< 140/90$ mmHg erreicht. Dabei befand sich die überwiegende Mehrheit auch in den letzten Stunden vor der neuerlichen Einnahme im Zielbereich.

Im Studienverlauf resultierte eine Abnahme des mittleren SeSBP/SeDBP von 165,5/87,7 mmHg auf 140,1/77,2 mmHg ($-25,4/-10,5$ mmHg). Mit jedem Titrationsschritt wurden stärkere Verbesserungen dokumentiert und alle Veränderungen waren signifikant ($p < 0,0001$ vs. Baseline). Als häufigste Nebenwirkungen fanden sich Schwindel und Hypotonie. Es trat nur eine schwere Nebenwirkung auf, die nicht mit der Therapie in Zusammenhang gebracht wurde. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass ein Olmesartan-basierter Algorithmus bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren auch bei unkontrollierter Hypertonie oder Vorbehandlung im Sinne einer effektiven und sicheren Blutdruckkontrolle zum Einsatz kommen kann.

Korrespondenzadresse:

Dr. Judith Moser
Hoderbergstraße 21
A-3264 Gresten
E-Mail: judith_moser@gmx.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)