

Triple-Kombination Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorthiazid

# Voller 24-Stunden-Schutz

**Die antihypertensive Triple-Kombination bestehend aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorthiazid senkt den Blutdruck nachhaltig über 24h wie in einer neuen Studie mit ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung bestätigt wurde.**

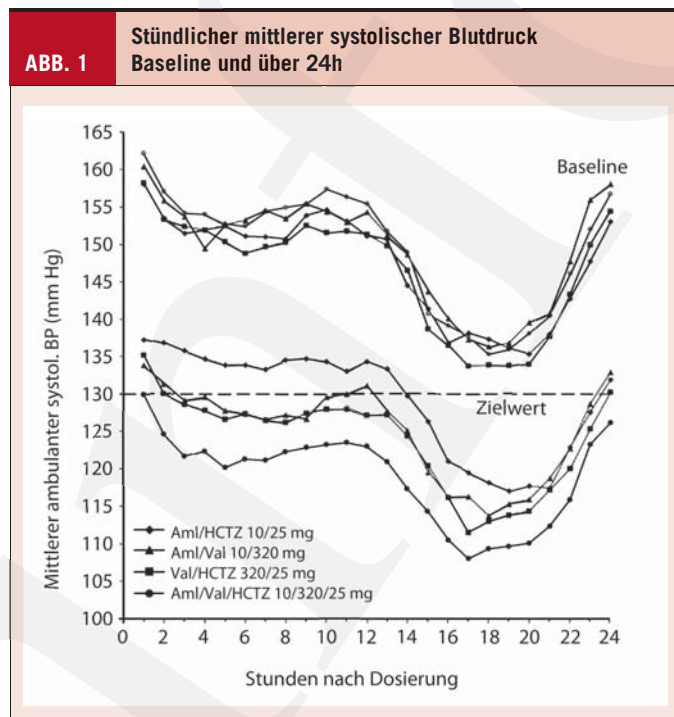
Der Blutdruck Anstieg, welcher zwischen 6.00 Uhr und mittags auftritt, geht mit einem Peak in der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod einher. Die Blutdrucksenkung über die gesamten 24 Stunden und ihr Monitoring sind deshalb von besonderer Wichtigkeit.

Die antihypertensive Triple-Kombinationstherapie, bestehend aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid, senkt den Blutdruck von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie wirksamer als die auf jeweils 2 dieser Komponenten basierende duale Therapie, wie in einer früheren Studie gezeigt werden konnte (1). Die Wirkung der Triple-Therapie über den gesamten Tagesverlauf wurde nun in einer kürzlich durchgeführten Studie (2) durch ambulante 24h Blutdruckmessung untersucht. Die Triple-Kombination (Exforge® HCT) wurde dabei mit sämtlichen dualen Kombinationen der 3 Wirkstoffe untersucht.

Die Effektivität und Sicherheit einer einmal täglichen Gabe der Dreier-Kombination Amlodipin 10 mg, Valsartan 320 mg, HCT 25 mg wurde in einer multizenter, doppelblinden Studie (N=2271), in einem Subset von 283 Patienten, bei welchen eine ambulante 24h Blutdruckmessung durchgeführt wurde, während acht Wochen - entweder mit der Dreier-Kombination (Amlodipin 10 mg, Valsartan 320 mg, HCT 25 mg) oder mit einer von drei Zweier-Kombinationen (Valsartan/HCT 320/25 mg oder Amlodipin/Valsartan 10/320 mg oder Amlodipin/HCT 10/25 mg) getestet (2). Mit der ambulanten 24h Blutdruckmessung lässt sich die Wirksamkeit einer blutdrucksenkenden Therapie über das gesamte Intervall, am Tag wie bei Nacht und insbesondere der Anstieg in den frühen Morgenstunden verfolgen.

Die Dreier-Kombination senkte den systolischen Blutdruck signifikant stärker als alle Zweier-Kombinationen (im Schnitt um 30 /20mmHg). Ein morgendlicher Anstieg wurde dabei nicht festgestellt.

Eine Analyse des stündlich über 24 Stunden erfassten systolischen Blutdrucks ergab, dass die Werte im Mittel bei 119/75 mm Hg, in der Nacht bei 111/68 mm Hg lagen. Sämtliche Messwerte des systolischen Blutdrucks waren am Ende der achtwöchigen Behandlung ausnahmslos im Bereich unter 130 mm Hg. Für den diastolischen Blutdruck waren die Werte zu 100 Prozent niedriger als 85 mm Hg und zu 87,5 Prozent niedriger als 80 mm Hg.



In den kritischen Morgenstunden zwischen 6 und 12 Uhr zeigte die 24 Stunden Blutdruckmessung eine anhaltende Senkung um 30/20 mm Hg ; im Mittel lagen die Werte bei 124/80 mm Hg.

Die mit der Triple-Kombination erzielte Blutdrucksenkung war damit über den gesamten 24 Stundenbereich signifikant stärker als die mit den Zweier-Kombinationen erzielte Senkung.

Die Vorteile der Blutdrucksenkung mit der Triple-Kombination sind nach Einschätzung der Studienautoren "klinisch relevant" - insbesondere angesichts der Tatsache, dass der über 24 Stunden gemessene Blutdruck ein "starker Prädiktor" für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle:

1. Calhoun DA et al Hypertension 2009;54:32-39
2. Lacourcière Y, et al J Hum Hypertens 2011, doi:10.1038/jhh.2010.115, online publication

DPP4-Hemmer Saxagliptin

# Neue Option bei Typ-2-Diabetes mit niedrigem Hypoglykämie-Risiko

**Der DPP-4-Hemmer Saxagliptin ist ein neues orales Antidiabetikum mit innovativem Wirkmechanismus, der sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen für eine zuverlässige Verbesserung der Blutzuckereinstellung im Bereich von 0,6-0,9% sorgt. Ein geringes Risiko für Hypoglykämien, Gewichtsneutralität sowie die einmal tägliche Gabe in einer Fixdosis von 5mg/d machen das Medikament zu einer attraktiven Therapieoption.**

Inkretin-Hormone wie GLP-1 und GIP werden im Darm gebildet, wenn eine orale Kohlenhydrataufnahme erfolgt, und zwar nur dann. Sie stimulieren die Insulinsekretion, beschleunigen die Magenentleerung, und sie sorgen für Sättigungsgefühl. Gleichzeitig unterdrücken sie die Synthese von Glukagon, dem Gegenspieler von Insulin.

Bei Typ-2-Diabetes ist das Inkretin-System gestört. GLP-1 und GIP können jedoch nicht therapeutisch zugeführt werden, weil die Inkretinhormone sehr schnell von dem Enzym DPP-4 abgebaut werden. Sinnvoller ist es, das DPP-4-Enzym zu hemmen. Wenn dies geschieht, wirken die endogenen Inkretine länger.

Saxagliptin ist ein solcher DPP-4-Hemmer, der sich durch einen schnellen Wirkeintritt (max. Plasmakonzentration in <2h) und eine Halbwertszeit von 2–4 Std. auszeichnet. Die empfohlene Tagesdosis ist 5 mg einmal täglich. Die Substanz wird sowohl hepatisch metabolisiert als auch renal ausgeschieden. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind selten. Lediglich bei Co-Administration mit Ketoconazol oder Diltiazem könnte eine Dosisreduktion von Saxagliptin notwendig werden.

Klinisch wurde der DPP-4-Hemmer in einem Studienprogramm mit über 4000 Diabetikern untersucht. Die wichtigsten Phase-III-Studien sind:

1. Eine Studie von De Fronzo et al. über 24 Wochen mit 743 Patienten, in denen Saxagliptin in den Dosierungen 2,5 mg/d, 5 mg/d oder 10 mg/d zusätzlich zu Metformin bei Patienten eingesetzt wurde, die mit Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert waren ( $HbA_{1c}$  8%). Saxagliptin 5mg/d senkte den  $HbA_{1c}$ -Wert um 0,69%, unter Plazebo stieg er um 0,13% an.
2. Eine Studie von Chacra et al. über 24 Wochen mit 768 Patienten, die mit dem Sulfonylharnstoff Glyburid nicht gut eingestellt waren ( $HbA_{1c}$  8,4%). Verglichen wurden hier die Effekte einer Dosissteigerung von Glyburid von 7,5 mg/d auf 10 mg/d mit einer Zugabe von 2,5mg/d oder 5mg/d Saxagliptin. Resultat dieser Studie:

die: Saxagliptin 5mg/d reduzierte das  $HbA_{1c}$  um 0,6%, die Dosissteigerung von Glyburid hatte keinen Effekt ( $HbA_{1c}$  + 0,1%).

3. Die Studie von Hollander et al. untersuchte über 24 Wochen bei 565 Patienten den Effekt einer zusätzlichen Gabe von 2,5 mg/d oder 5 mg/d Saxagliptin. Basistherapie dieser Patienten war ein Glitazon, unter dem die Stoffwechselkontrolle nicht mehr ausreichend war ( $HbA_{1c}$  8,3%). In dieser Studie verbesserte Saxagliptin 5mg/d die Stoffwechselkontrolle signifikant ( $HbA_{1c}$  – 0,9%) im Vergleich zu Plazebo ( $HbA_{1c}$  – 0,3%).
4. In der Studie von Jadzinsky et al. wurde bei 1306 bisher medikamentös unbehandelten Patienten ( $HbA_{1c}$  9,5%) über 24 Wochen die Wirkung von Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien getestet. Das Ergebnis war, dass die Kombination signifikant wirksamer war als die jeweiligen Monotherapien ( $HbA_{1c}$  – 2,5% vs. –1,7% bzw. –2%).
5. In der Studie von Rosenstock et al. wurde bei 401 Patienten die Wirksamkeit einer Saxagliptin-Monotherapie über 24 Wochen untersucht. Ergebnis: Saxagliptin 5mg/d senkte das  $HbA_{1c}$  um 0,46%, unter Plazebo erhöhte es sich um 0,19%.

In all diesen Studien führte Saxagliptin zu geringen Gewichtszunahmen. In der Add-on-Studie zu Metformin (De Fronzo) erhöhten 5mg/d Saxagliptin das Gewicht um 0,87 kg, während Plazebo das Gewicht um 0,92 mg/d reduzierte. Im Vergleich zur Dosiserhöhung von Glyburid (Gewicht + 0,3 kg) erhöhte Saxagliptin 5mg/d das Gewicht um 0,8 kg (Chacra et al.). In der Add-on-Studie mit Glitazonen (Hollander et al.) stieg das Gewicht unter Saxagliptin 5 mg/d um 1,4 kg, während es unter gleichbleibender Glitazonbehandlung um 0,9 kg anstieg.

Ansonsten wurde Saxagliptin sehr gut vertragen. Ein Vorteil der Substanz ist die sehr niedrige Hypoglykämierate. Diese unterschieden sich in allen Studien nicht von den Raten in den Kontrollgruppen.

Fazit des Autors: Mittel der 1. Wahl bei Typ-2-Diabetes ist Metformin bis zu maximal verträglichen Dosis. Wenn darunter die Blutzuckerziele nicht erreicht werden, können Sulfonylharnstoffe (SH), Glitazone, Exenatide oder DPP-4-Hemmer wie Saxagliptin zusätzlich gegeben werden. Saxagliptin ist hier eine attraktive Alternative, weil es im Vergleich zu SH keine Hypoglykämien verursacht, im Vergleich zu Glitazonen nicht mit Gewichtszunahme belastet ist, und im Vergleich zu Exenatide weder gespritzt werden muss noch Nausea verursacht. Ausser als Kombinationspartner für Metformin kommt es als Kombinationspartner für SH oder Glitazone in Betracht, z.B. bei jenen Diabetikern, die mit Metformin nicht behandelt werden können.



Rasch kombinieren statt langsam herantasten

# Der antihypertensiven Kombinationstherapie gehört die Zukunft

**Gute Argumente für eine sofortige antihypertensive Kombinationstherapie liefern die Ergebnisse der jüngst in THE LANCET publizierten ACCELERATE-Studie: Aliskiren und Amlodipin von Anfang an zu kombinieren brachte die Blutdruckwerte signifikant schneller wieder ins Lot als ein Therapiestart mit nur einer der beiden Substanzen.**

Bluthochdruck behandeln bedeutet für die meisten Patienten, dass sie mehrere Medikamente einnehmen müssen: Nur ein Drittel der Patienten kommt mit einer Monotherapie aus. Ein weiteres Drittel kommt mit zwei Medikamenten zum Ziel. Das letzte Drittel benötigt drei oder mehr Antihypertensiva. Die Zeiten, in denen dazu mehrere Tabletten notwendig waren, sind allerdings vorbei: Heute stehen moderne Zweier- und Dreikombinationen in nur einer Tablette zur Verfügung, die nur noch einmal täglich eingenommen werden muss: Ein grosser Vorteil für die Therapie-Compliance.

Eine Kardinalfrage in der Praxis lautet: Wieviel Zeit kann man sich zu Beginn der Behandlung lassen, um den Blutdruck in den Normbereich zu senken? „Start low, go slow“ lautete lange Zeit die Devise, Blutdruck tut schliesslich nicht weh, nimm den Patienten langsam mit, ohne Hypotonien zu riskieren – so das Credo der alten Garde der Hypertonie-Experten.

Dass eine initiale Kombinationstherapie einen hohen Blutdruck signifikant rascher absenkt als eine Monotherapie und dabei nicht mit mehr Nebenwirkungen einhergeht, demonstrierte die im Januar 2011 in THE LANCET publizierte ACCELERATE-Studie. Sie testete doppelblind bei 1247 Hypertonikern mit systolischen BD-Werten zwischen 150 und 180 mmHg drei Strategien:

- ▶ Gruppe 1 (n=315) erhielt Amlodipin 5mg/d für 8 Wochen, dann die doppelte Dosis für weitere 8 Wochen.
- ▶ Gruppe 2 (n=315) erhielt Aliskiren 150 mg/d für 8 Wochen, dann die doppelte Dosis für weitere 8 Wochen.
- ▶ Gruppe 3 (n=620) erhielt Amlodipin 5mg/d plus Aliskiren 150 mg/d für 8 Wochen, dann die doppelte Dosis für weitere 8 Wochen.

Alle drei Gruppen erhielten ab der 16. Woche die Kombination Amlodipin 10/Aliskiren 300 mg/d.

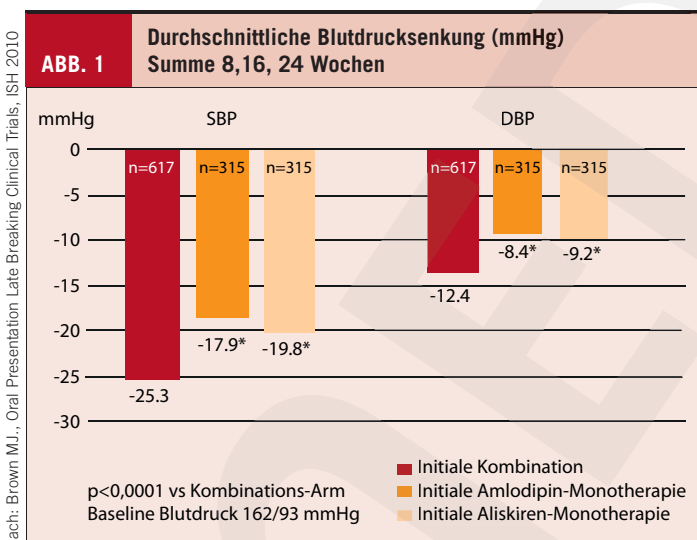
Patienten, die gleich mit zwei Antihypertensiva behandelt wurden, hatten in den ersten 24 Wochen einen im Schnitt um 6,5 mmHg niedrigeren Blutdruck als die Patienten der Monotherapiegruppen, ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ). Selbst nach 24 Wochen, als alle Patienten bereits 2 Monate lang die identische Therapie erhielten, wiesen Patienten, die zu Beginn eine Kombination erhalten hatten, noch einen um 1,4 mmHg niedrigeren Blutdruck auf. Nebenwirkungen, darunter v.a. Ödeme und Hypotonien führten unter der Kombination Aliskiren plus Amlodipin sowie unter einer Aliskiren-Monotherapie jeweils bei 14% der Patienten zu Therapieabbrüchen, unter Amlodipin bei 18%. Dabei waren periphere Oedeme unter Amlodipin-Monotherapie beinahe doppelt so häufig für einen Therapiabbruch verantwortlich als unter der Kombinationstherapie bzw. unter Aliskiren alleine (11.4% vs 7.1% bzw. 6.3%). Über orthostatische Probleme berichteten 0,6% der Patienten unter Amlodipin und 0,8% der Patienten unter der Kombinationstherapie (Aliskiren-Monotherapie 0,3%).

Patienten, die sofort mit einer Kombinationstherapie behandelt werden, sprechen schneller an als solche, die mit einer Monotherapie behandelt werden. Patienten, die später auf eine Kombination eingestellt werden, verbessern ihre Blutdruckwerte, aber die Blutdruckkontrolle bleibt schlechter als bei Patienten, die sofort dual antihypertensiv behandelt werden, erklärte Studienautor Dr. M.J. Brown aus Cambridge/GB. Die Patienten müssen wissen, dass sie ein frühes Risiko für Komplikationen haben. Dieses Risiko bleibt hoch, wenn sie zu langsam antihypertensiv behandelt werden.

Zwei Antihypertensiva von Anfang an zu kombinieren reduziert dieses Risiko, ohne dass die Rate der Nebenwirkungen steigt. Experten vermuten, dass die Studie zu einer Änderung der Leitlinien führen wird. Der antihypertensiven Kombinationstherapie gehört die Zukunft.

▼ WFR

Quelle: The Lancet: Brown MJ et al Lancet 2011, Jan 22;377(9762):312-20



Doch sie lagen falsch. Heute weiss man, dass es falsch ist, sich langsam an den Zielblutdruck heranzutasten. Denn wer zunächst mit einer Monotherapie beginnt und dann die Dosis des gewählten Blutdrucksenkers eskaliert, bevor er ein zweites Antihypertensivum hinzugibt, der riskiert über Wochen und Monate suboptimale Blutdruckwerte und damit mehr klinische Komplikationen. Zudem addiert er Nebenwirkungen, was eine frühe Kombinationstherapie vermeidet. „Hit hard and early“ lautet deshalb das Motto in der Hochdruckbehandlung.



Erfolgreicher Einsatz

# AED im öffentlichen Raum

In Ergänzung zum Artikel „REA-Guidelines 2010“ in Ausgabe 1/11 berichten wir über aktuelle Studien, die den Erfolg der ersten drei Punkte der Rettungskette bestätigen. In einer weiteren Studie wird der Unterschied des Outcomes zu Hause und an öffentlichen Plätzen erläutert.

Folgende drei Punkte der Rettungskette sind für einen guten Outcome entscheidend:

1. Sofortiges Erkennen des Herzkreislaufstillstandes inkl. der Warnsymptome eines sudden cardiac death
2. Die sofortige Alarmierung
3. Die unverzügliche CPR mit ununterbrochener Thoraxkompression und raschem AED-Einsatz bei Kammerflimmern.

Eine grosse Kohorten-Studie aus den USA und Kanada mit 13'769 plötzlichen Herzkreislaufstillständen ergab: Bei 4403 x CPR (32%) ohne AED-Einsatz betrug das Überleben 9%, bei 289 x CPR (2,1%) mit AED, davon 170 x eine Defibrillation, betrug das Überleben 24% resp. bei einer Schockabgabe 38%. Das Überleben in der Gesamtkohorte betrug nur 7%. Dies bedeutet eine odds ratio von 1,75 beim raschen Einsatz eines AED. Der AED wurde in 32% von „health care workers“, in 35% von Laien und in 26% von Polizisten eingesetzt (1). Dies sind sehr überzeugende Resultate.

Auch in einer Studie von 2010 aus Seattle und London zeigt sich bei einem Herzkreislaufstillstand kardialer Ursache mit effektiver sofortiger kontinuierlicher Herzdruckmassage bei der Möglichkeit eines raschen AED-Einsatzes ein Überleben von 32% (2).

In einer prospektiven Studie aus München zur Effektivität und Sicherheit von AEDs im Langzeitverlauf wurden ab 2003 über 91 Monate die Resultate von 44 AEDs in 37 U-Bahnstationen analy-

siert. Insgesamt kam es nur in 17 Fällen zu einem Einsatz dieser Geräte. Davon in 14 Fällen bei einem Herzkreislaufstillstand. 12 x Reanimation: 10x Kammerflimmern mit 9x Schockabgabe. Es ergab sich somit in 8 von 10 Fällen bei einem primären Kammerflimmern ein 80% Überleben ohne neurologisches Defizit (3).

Diese Studien unterstreichen somit eindrucksvoll die Effektivität des AED-Einsatzes im öffentlichen Raum. Die Überlebensquote ist signifikant besser. Die alleinige Herzdruckmassage ohne Beatmung, eine einfache und sehr akzeptable Technik, welche dem Laien heute empfohlen wird, zeigt in einer grossen Studie in den Jahren 2005 bis 2009 in Arizona ein Überleben von 13,3% mit einer normalen Neurologie in 7,6% der Fälle. Dies bedeutet eine odds ratio von 1,6 für die hands only CPR (4).

Leider versterben gemäss Literatur 60 bis 80% der plötzlichen Herztodesfälle aber zu Hause. In einer sehr aktuellen Arbeit von Weisfeldt (5), welcher in den Jahren 2005 bis 2007 in zehn Gemeinden in den USA 12'930 ausserklinische plötzliche Herzkreislaufstillstände (OHCA) untersuchte und dabei die 84% (9564) OHCA zu Hause den 16% (2042) OHCA an öffentlichen Plätzen gegenüberstellte, fanden sich folgende Resultate:

In 26% aller Fälle konstatierte der AED ein Kammerflimmern oder eine Kammertachykardie. Bei einem beobachteten OHCA durch einen Bystander fand man im öffentlichen Raum in 60% diese Rhythmusstörung; zu Hause nur in 35%. Dies entspricht einer odds ratio von 2,28. Bei gleichzeitiger Schockabgabe mit einem AED war die Häufigkeit im öffentlichen Raum 79%, zu Hause nur 36%. Das Überleben betrug insgesamt nur 7%. Im öffentlichen Raum beim Einsatz eines AEDs hingegen 34%, zu Hause, ebenfalls bei AED-Einsatz, nur 12%. Dies entspricht einer odds ratio von 2,49.

Die Erklärungen sind: Zu Hause älteres und kränkeres Patientengut; dadurch weniger Kammerflimmern und Kammertachykardien. Im Kommentar (6) wird aber vor allem der Zeitfaktor erwähnt, der wahrscheinlich entscheidend ist. Unbehandeltes Kammerflimmern geht ohne Therapie innert Minuten in eine Asystolie über. Evt. geht dies bei einer schweren Herzerkrankung schneller. Kommt es nun zu Hause zu einer kleinen Verzögerung von z.B. 60 Sekunden in der Alarmierung, so findet man bereits weniger oft einen behandelbaren Rhythmus.

▼ Dr. med. Urs Dürst, Zollikon

#### Quellen:

1. Weisfeldt M.L., Sittani C.M., Ornato J.P. et al. JACC 2010; 55:1713–1720
2. Rea T.D., Fahrenbruch C, Culley L. et al. N Engl J Med 2010;363:423–433
3. Cardio Update 2011 – Handbuch ventrikuläre Rhythmusstörungen S. 5–6
4. Bobrow B.J., Spalte D.W., Berg R.A., et al. JAMA 2010;304: 1447–1454
5. Weisfeldt M.L., Everson-Stewart S., Sittani C. et al. N Engl. J. Med. 2011;364: 313–321
6. Bardy G.H. N Engl. J. Med. 2011;364: 374–375

#### ABB.1 AHA ECC-Rettungskette für die Reanimation Erwachsener

Die einzelnen Glieder in der neuen AHA-ECC-Rettungskette für die Reanimation Erwachsener sind:



1. Unmittelbare Erkennung des Herzstillstandes und Alarmierung des Rettungsdienstes
2. Frühe HLW mit Schwerpunkt auf Herzdruckmassage
3. Frühe Defibrillation
4. Effektive erweiterte Massnahmen der Reanimation (Advanced Life Support, ALS)
5. Interdisziplinäre Versorgung nach dem Herzstillstand