

Premium Selection

StudienÜbersicht

VIACORIND® – die erste Dreifachkombination mit Indapamid

Klinische und pharmakologische Vorteile
der Fixkombination von Perindopril, Amlodipin
und Indapamid

Reprint
Publications





© 2019 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion oder Wiedergabe dieser Publikation – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.

Inhaltsverzeichnis

Status quo

**Antihypertensive Therapie
in Deutschland**

4

Pharmakologische Vorteile
von VIACORIND®

**Dreifachkombination mit komplementär
wirksamen Komponenten**

7

Die Einzelkomponenten im Praxistest

**Klinische Ausnahmestellung
der Wirkstoffe von VIACORIND®**

11

Klinische Behandlungsergebnisse

**Überzeugende Evidenzlage für
die antihypertensive Therapie mit
den Wirkstoffen von VIACORIND®**

15

Zusammenfassung

**VIACORIND® – die Dreifach-
kombination mit den entscheidenden
Wirksamkeitsvorteilen**

19

Antihypertensive Therapie in Deutschland

Einleitung

Dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte sind weltweit ein ebenso verbreitetes wie gravierendes Gesundheitsproblem. Die medizinische und gesundheitspolitische Relevanz der Hypertonie liegt einerseits darin, dass sie einen unabhängigen Risikofaktor für Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen darstellt – Schätzungen zufolge gehen etwa 6 % aller Todesfälle weltweit auf das Konto dieser Erkrankung¹ –, andererseits darin, dass sie präventiven und therapeutischen Maßnahmen grundsätzlich gut zugänglich ist.

Die wichtigsten Blutdruck-Richtwerte

- In den aktualisierten europäischen Richtlinien von ESC (European Society of Cardiology) und ESH (European Society of Hypertension)² von 2018 gilt ein Blutdruck von systolisch < 130 mm Hg und diastolisch < 80 mm Hg bei guter Verträglichkeit als klinisch optimal.
- Eine Hypertonie liegt den Richtlinien zufolge vor, wenn der in der Arztpraxis gemessene Blutdruck systolisch ≥ 140 mm Hg und/oder diastolisch ≥ 90 mm Hg bzw. der im Durchschnitt einer 24-Stunden-Aufzeichnung gemessene Blutdruck systolisch ≥ 130 und/oder diastolisch ≥ 80 **mmHg** beträgt.
- Die **Zielwerte des Blutdrucks** für die antihypertensive Therapie sind gemäß ESC/ESH dem Alter und bestehenden Begleitkrankheiten anzupassen. Auch die Verträglichkeit der (erniedrigten) Blutdruckwerte gilt es zu berücksichtigen.

- In der Altersgruppe der 18- bis 65-Jährigen ist ein **systolischer Blutdruck von ≤ 130 mm Hg (nicht unter 120 mm Hg)** und ein **diastolischer Blutdruck von < 80 bis 70 mm Hg** anzustreben; das gilt auch für Patienten mit Diabetes, koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Schlaganfall/TIA-Anamnese. Besteht eine chronische Nierenerkrankung, sollte der systolische Blutdruck 130 mm Hg nicht unterschreiten. Auch bei alten und hochbetagten Patienten sind weniger rigide systolische Zielblutdrucke von nicht unter 130 mm Hg anzustreben.

Die Situation in Deutschland

- Epidemiologische Studien stellten Ende der 1990er Jahre eine besonders hohe Hypertonie-Prävalenz in Deutschland, verglichen mit USA/Kanada, aber auch anderen europäischen Ländern, fest.³ Gleichzeitig waren in Deutschland das Problembewusstsein und der Anteil antihypertensiv behandelter Hypertoniker besonders gering.⁴
- Die Situation hat sich seither gebessert, aber die Zahlen sind weiterhin unbefriedigend. Eine Bevölkerungsstudie an 18- bis 79-Jährigen in den Jahren 2008–2011 ergab Folgendes:⁵
 - Bei nahezu einem Drittel der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland (insgesamt 31,6 %; Frauen 29,9 %, Männer 33,4 %) lag eine Hypertonie vor (Blutdruck $\geq 140/90$ mm Hg oder bestehende antihypertensive Therapie).

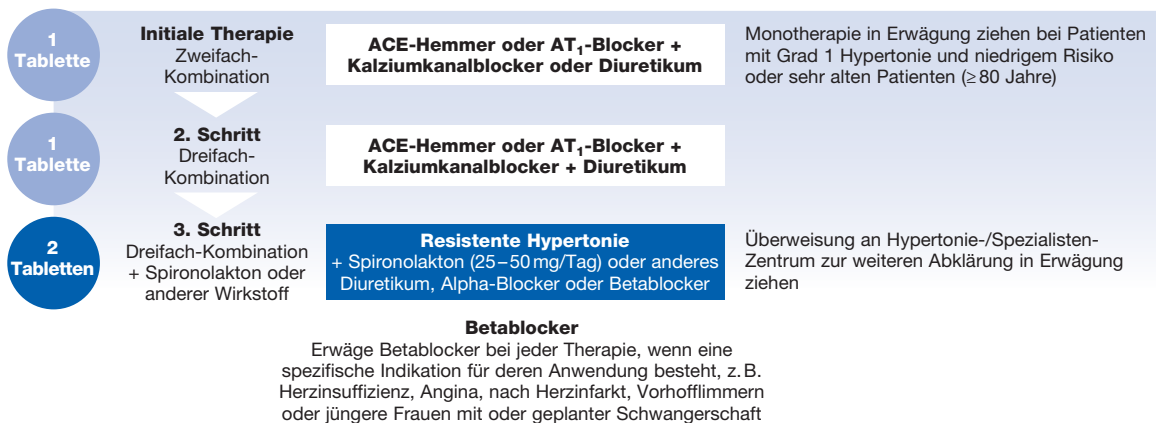


Abbildung 1 Therapiealgorithmus bei unkomplizierter Hypertonie gemäß den Empfehlungen der ESC/ESH.²

Der zentrale Algorithmus eignet sich auch für Patienten mit Hypertonie-induzierter Endorganschädigung, Diabetes oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der ESC/ESH Guidelines (2018)²

- Blutdruckwerte von < 120/< 80 mm Hg – mit oder ohne Behandlung – hatten gerade einmal 53 % der Frauen und 29 % der Männer.
- Von den Hypertonikern wussten 82 % (87 % der Frauen, 78 % der Männer) um ihren Bluthochdruck, aber nur 72 % (bzw. 88 % der Hypertoniker mit bekanntem Bluthochdruck) erhielten tatsächlich eine antihypertensive Therapie.
- Nur bei 51 % der Patienten mit bekannter Hypertonie (Frauen 58 %, Männer 45 %) war der Blutdruck unter Kontrolle (< 140/90 mm Hg), und von den antihypertensiv behandelten Bluthochdruckpatienten erreichten nur etwa 70 % (Frauen 73 %, Männer 70 %) Blutdruckwerte von < 120/< 80 mm Hg.

- Angesichts der bestehenden Defizite sieht es die **Deutsche Hochdruckliga (DHL)** als wichtigste Herausforderung für die behandelnden Ärzte an, das Blutdruckziel von < 140/90 mm Hg bei allen Hypertonikern zu erreichen.⁶

Antihypertensive Therapie: Fixkombinationen sind zu bevorzugen

- Um die antihypertensive Behandlung für die Patienten zu vereinfachen und damit auch die Therapieadhärenz und die Blutdruckkontrolle zu verbessern, empfehlen die ESC/ESH-Richtlinien, die Medikation bei unkomplizierter Hypertonie bevorzugt als Fixkombination in einer Tablette – anfangs mit zwei Wirkstoffen – zu beginnen. In der nächsten Eskalationsstufe kommen Dreifachkombinationen zur Anwendung, wobei Fixkombinationen zu bevorzugen sind (→ **Abbildung 1**).²

- Bislang standen an Dreifach-Fixkombinationen in Deutschland nur Präparate mit Sartanen (Valsartan oder Olmesartan), dem Kalziumantagonisten Amlodipin und Hydrochlorothiazid (HCT) zur Verfügung. Dies ändert sich nun mit der Neueinführung von VIACORIND®, das die Wirkstoffe Perindopril, Amlodipin und Indapamid enthält.

Fazit

- In Deutschland bedarf es großer Anstrengungen, um die von internationalen und deutschen Fachgesellschaften empfohlenen Zielwerte für die Kontrolle pathologisch erhöhter Blutdruckwerte zu erreichen.
- Dies kann nur durch den konsequenten Einsatz einer evidenzbasierten antihypertensiven Therapie gelingen. Dazu gehören die schrittweise Intensivierung der Therapie und die Nutzung von Fixkombinationen zur Verbesserung der Therapieadhärenz.

Literatur

- ¹ Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42
- ² 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104
- ³ Wolf-Maier K et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9
- ⁴ Wolf-Maier K et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7
- ⁵ Neuhauser HK et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens* 2015;29:247-53
- ⁶ Krämer BK et al.; für die Task Force Wissenschaftliche Stellungnahmen und Leitlinien der DHL®. Blutdruckmessung und Zielblutdruck. Stellungnahme der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL®/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142(19):1446-1447

Pharmakologische Vorteile von VIACORIND®

Dreifachkombination mit komplementär wirksamen Komponenten

Warum Kombinationstherapie?

Die moderne leitliniengerechte Therapie der Hypertonie sieht in der Regel den Einsatz von zwei oder mehr Medikamenten unterschiedlicher Substanzklassen vor, um das Blutdruckziel zu erreichen. Dies beruht auf der Erkenntnis, dass der Bluthochdruck eine komplexe Erkrankung ist, an der verschiedene miteinander gekoppelte physiologische Systeme und gegenregulatorische Mechanismen beteiligt sind. Es entspricht auch der praktischen Erfahrung, dass es mit einem einzelnen Medikament nur in Ausnahmefällen gelingt, den Blutdruck von Hypertonikern zu normalisieren. Die Ergebnisse klinischer Studien haben die Wirksamkeit einer antihypertensiven Kombinationstherapie umfassend bestätigt.

Wichtigste Komponenten solcher Kombinationsregime sind Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) – ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker/AT₁-Hemmer (Sartane) –, Diuretika und Kalziumantagonisten (Kalziumkanalblocker), ggf. ergänzt durch Betablocker (→ **Abbildung 2**). Diese Wirkstoffe mit komplementärem Wirkungsmechanismus lassen sich in optimierten Dosen miteinander kombinieren, wodurch im Vergleich zu einer höher dosierten Monotherapie die Nebenwirkungen bei gleicher oder besserer blutdrucksenkender Wirkung minimiert werden.

Warum Dreifachkombinationen?

Die American Society of Hypertension (ASH) verweist darauf, dass mindestens 75 % aller Bluthochdruckpatienten einer antihyperten-

siven Kombinationstherapie bedürfen.¹ Vielfach reichen auch Zweierkombination nicht aus, um das Therapieziel zu erreichen. Aus großen Hypertoniestudien geht hervor, dass **mindestens 25 % der Patienten eine Behandlung mit 3 oder mehr Wirkstoffen benötigen.**²

Vorteile von Fixkombinationen

Die Hypertonie ist eine chronische Erkrankung, die einer lebenslangen Therapie bedarf. Um den Blutdruck langfristig zu kontrollieren, ist es zudem

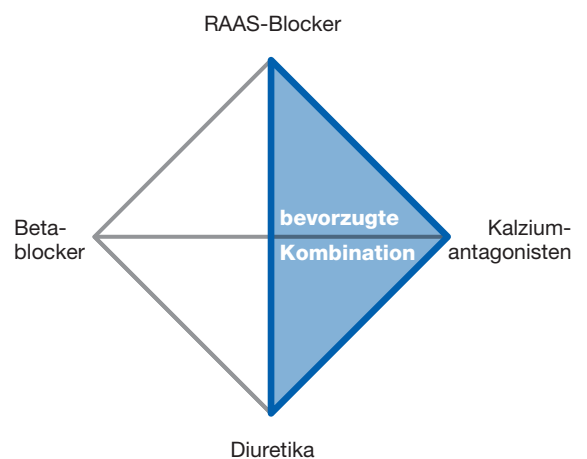


Abbildung 2 Empfohlene Substanzgruppen für die antihypertensive Kombinationstherapie

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Deutsche Hochdruckliga e.V. (Hrsg.). Hypertonie – Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Stand: 21. Auflage, 2015

erforderlich, dass die Patienten ihre Medikation regelmäßig und zuverlässig einnehmen.³ Bekann-
termaßen ist aber die Compliance gerade bei
Hypertonikern oft schlecht, Dosen werden ausge-
lassen (mangelnde Adhärenz) oder die Therapie
wird eigenmächtig abgesetzt (unzureichende
Persistenz). Ursächlich spielen hier viele Faktoren
eine Rolle: die fehlenden Symptome bei Blut-
hochdruck, die Verträglichkeit der Wirkstoffe
bzw. eine durch sie hervorgerufene Beeinträch-
tigung der Lebensqualität, die Komplexität des
medikamentösen Regimes und in manchen
Gesundheitsversorgungssystemen auch die
Eigenbeteiligung der Patienten an den Kosten.^{4,5}

- Fixkombinationen, insbesondere auch von
drei Antihypertensiva, haben gegenüber freien
Kombinationen entscheidende Vorteile:⁶
 - Vereinfachtes Therapieschema und damit
bessere Persistenz und Adhärenz, verbun-
den mit einer effektiveren Blutdruckkontrolle
und einem verringerten Folgerisiko kardio-
vaskulärer Komplikationen
 - Geringere Inanspruchnahme ärztlicher
Versorgungsleistungen (notärztliche Behand-
lungen und Hospitalisierungen) durch die
Patienten und damit geringere Kosten für
das Gesundheitssystem

VIACORIND® ist eine Fixkombination der Wirk-
stoffe Perindopril, Amlodipin und Indapamid
mit 24-Stunden-Wirkung; die Patienten müssen
daher **täglich nur 1 Tablette** – am besten morgens
vor der ersten Mahlzeit – einnehmen.⁷ Im Folgen-
den sollen die wichtigsten pharmakologischen
Eigenschaften der drei Wirkstoffkomponenten
umrissen werden, um die Sonderstellung von
VIACORIND® in der Behandlung der Hypertonie
zu verdeutlichen.

Perindopril: Ein besonderer ACE-Hemmer

Pharmakodynamik

- Perindopril ist ein Prodrug, ein Ester des
pharmakologisch wirksamen Metaboliten
Perindoprilat. Der Wirkstoff besitzt eine hohe
Lipophilie, eine gute Gewebegängigkeit und
führt zu einer im Vergleich mit Enalapril
stärkeren ACE-Hemmung.⁸ Sein pharmako-
dynamisches Wirkspektrum reicht aber über
die starke Blutdrucksenkung weit hinaus:⁹
 - es hat positive Effekte auf die endotheliale
Funktionsstörung und die Biomarker von
Entzündung und Thromboseneigung
 - es verringert bei Hypertonikern den peri-
pheren Gefäßwiderstand, hemmt den histo-
pathologischen Umbau (Remodelling) der
kleinen Widerstandsgefäße, der großen
Arterien und des Herzens und reduziert
die linksventrikuläre Masse
 - es verbessert den koronaren Blutfluss und
die Koronarreserve
 - es verringert bei Patienten mit terminaler
Niereninsuffizienz unabhängig vom blut-
drucksenkenden Effekt die aortale Puls-
wellengeschwindigkeit

Pharmakokinetik

- Perindopril wird nach oraler Verabreichung
rasch resorbiert, wobei 27 % der eingenom-
menen Perindopril-Dosis den Blutstrom als
aktiver Metabolit Perindoprilat erreichen.⁷
- Maximale Plasmakonzentrationen von Perin-
doprilat werden 3–4 Stunden nach Einnahme
erreicht. Der Metabolit wird renal eliminiert, die
terminale Halbwertszeit der ungebundenen
Fraktion beträgt 17 Stunden.⁷

24-Stunden-Wirkung

- In einer placebokontrollierten Dosis-Wirkungs-Studie an 260 Hypertonikern führte Perindopril in Dosen von 2 bis 16 mg/Tag durchweg zu einer gleichmäßigen Blutdrucksenkung über den ganzen Tag; der Trough/Peak-Quotient für den diastolischen Blutdruck lag mit allen Dosen zwischen ca. 75 % und 100 %.¹⁰ Nach Einschätzung der FDA sollte ein Wirkstoff einen Trough/Peak-Quotienten von mindestens 50 % besitzen, um ihn einmal täglich verabreichen zu können.¹¹
- Tatsächlich ergab sich in einer doppelblinden, placebokontrollierten Vergleichsstudie an Hypertonikern über 16 Wochen bei gleicher Tagesdosis kein Unterschied in der blutdrucksenkenden Wirkung zwischen der ein- und zweimal täglichen Verabreichung von Perindopril.¹²

Amlodipin: Ein Kalziumantagonist mit günstiger Pharmakokinetik

- Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ der dritten Generation, der sich aufgrund seiner spezifischen physikalisch-chemischen Eigenschaften von anderen Vertretern dieser Substanzklasse unterscheidet:¹³
 - Amlodipin liegt bei physiologischen pH-Werten in ionisierter Form vor und besitzt demzufolge eine hohe Affinität zu Zellmembranen
 - entsprechend wird es nach oraler Verabreichung fast vollständig resorbiert (hohe Bioverfügbarkeit) und nur langsam abgebaut
 - es besitzt eine langsam einsetzende, aber lang anhaltende Wirkung
- Der verzögerte Wirkungsbeginn könnte erklären, weshalb Amlodipin im Vergleich mit konventionellen Dihydropyridinen nur eine sehr geringe Reflextachykardie auslöst und weniger häufig zu vasodilatatorischen Nebenwirkungen führt.¹³
- Aufgrund seiner langsamen Elimination und der damit verbundenen langen Wirkdauer eignet sich Amlodipin besonders gut für antihypertensive Therapieregime mit einmal täglicher Verabreichung.¹³

Indapamid: Ein Diuretikum mit Gefäßwirkung

- Indapamid ist ein Wirkstoff mit diuretischen und vasodilatierenden Eigenschaften. Chemisch handelt es sich um ein Chlorsulfonamid mit einem Indolring, das pharmakologisch – nicht strukturell – mit den Thiazid-Diuretika verwandt ist.¹⁴
- Indapamid wird in der Leber weitgehend metabolisiert. Die Elimination erfolgt biphasisch (zu etwa 70 % renal) mit einer terminalen Halbwertszeit von 15–24 Stunden.¹⁴
- Die diuretische/natriuretische Wirkung von Indapamid beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung des Na⁺/Cl⁻-Kotransporters im Bereich des distalen Konvoluts der Nierentubuli (proximaler als Hydrochlorothiazid).¹⁵ Darüber hinaus hat Indapamid eine vasorelaxierende Wirkung ähnlich der der Kalziumantagonisten.¹⁶
- Indapamid zeigte in verschiedenen Studien an Hypertonikern bereits in Tagesdosen von 1 bis 2,5 mg eine gute blutdrucksenkende

Wirkung¹⁷⁻¹⁹ und am Tiermodell der Hypertonie in Kombination mit Perindopril eine Wirkungssynergie bezüglich Blutdrucksenkung und Hemmung des Gefäß-Remodellings.²⁰

Fazit

- Mindestens 25 % der Hypertoniker bedürfen einer Behandlung mit drei oder mehr antihypertensiven Wirkstoffen. Fixkombinationen erhöhen die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme und sichern damit das Therapieziel einer Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Folgekomplikationen.
- VIACORIND[®] ist eine innovative Fixkombination von drei Vertretern der für eine zeitgemäße antihypertensive Therapie essentiellen Substanzgruppen: Perindopril (RAAS-Blocker, ACE-Hemmer), Amlodipin (Kalziumantagonist) und Indapamid (Diuretikum).
- Jeder dieser Wirkstoffe hat spezifische pharmakologische Vorteile, insbesondere auch eine 24-stündige Wirkdauer. In der Kombination ergänzen und addieren sich die Einzelkomponenten von VIACORIND[®] bei nur einmal täglicher Einnahme in ihrer antihypertensiven und gefäßprotektiven Wirkung.

Literatur

- ¹ Gradman AH et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:42-50
- ² Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens* 2010;12:869-78
- ³ Corrao G et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610-8
- ⁴ Ambrosioni E et al. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000;18:1691-9
- ⁵ David DS. Compliance with hypertensive therapy. *Hypertension* 2006;48:E16
- ⁶ Hilleman DE. Adherence and health care costs with single-pill fixed-dose combinations in hypertension management. *J Manag Care Pharm* 2014;20:93-100
- ⁷ Fachinformation Viacorind[®], Stand Mai 2018
- ⁸ Louis WJ et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:505-11
- ⁹ Curran MP et al. Perindopril: a review of its use in patients with or at risk of developing coronary artery disease. *Drugs* 2006;66:235-55
- ¹⁰ Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group. *Can J Cardiol* 1996;12:1191-6 (zitiert in Oparil S. Efficacy of perindopril in the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88(7A):3i-12i)
- ¹¹ Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor: a guide to selection. *Drugs* 1995;49:516-35
- ¹² Chrysant SG et al. Perindopril as monotherapy in hypertension: a multicenter comparison of two dosing regimens. The Perindopril Study Group. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:479-84
- ¹³ van Zwieten PA. Amlodipine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Clin Cardiol* 1994;17(9 Suppl 3):III3-6
- ¹⁴ Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006;66:257-71
- ¹⁵ Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hypertens* 2016 Oct;29(10):1130-7
- ¹⁶ Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1515-26
- ¹⁷ Morledge JH. Clinical efficacy and safety of indapamide in essential hypertension. *Am Heart J* 1983;106(1 Pt 2):229-32
- ¹⁸ Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017;21(11):2634-2642
- ¹⁹ Olde Engberink RH, Frenkel WJ, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65(5):1033-1040
- ²⁰ Richard V et al. Fixed-dose combination of perindopril with indapamide in spontaneously hypertensive rats: haemodynamic, biological and structural effects. *J Hypertens* 1996;14:1447-54

Die Einzelkomponenten im Praxistest

Klinische Ausnahmestellung der Wirkstoffe von VIACORIND®

24-Stundenwirkung

- Wie → **Abbildung 3** zeigt, hält die blutdrucksenkende Wirkung aller drei Einzelwirkstoffe von Viacorind® bei einmal täglicher Verabreichung über 24 Stunden an.

ACE-Hemmer wie Perindopril sind präventiv wirksamer als AT₁-Blocker

- In einer gepoolten Analyse von 20 randomisierten klinischen Studien mit den Endpunkten kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität wurde die Wirkung eines RAAS-Inhibitors, d. h. eines ACE- oder AT₁-Hemmers (Sartan) mit verschiedenen Kontrollbehandlungen

verglichen.² Gemäß Einschlusskriterien lag bei jeweils mindestens zwei Drittel der Studienteilnehmer in den Einzelstudien eine Hypertonie vor.

- Die Studien-Gesamtpopulation bestand aus 158 998 Patienten, von denen 45 % einen RAAS-Hemmer und 55 % die Kontrolltherapie erhielten. Die Beobachtungsdauer betrug im Durchschnitt 4,3 Jahre.
- Insgesamt führte die RAAS-Blockade zu einer signifikanten Verringerung des Gesamtsterberisikos um 5 % (Hazard Ratio [HR] 0,95;

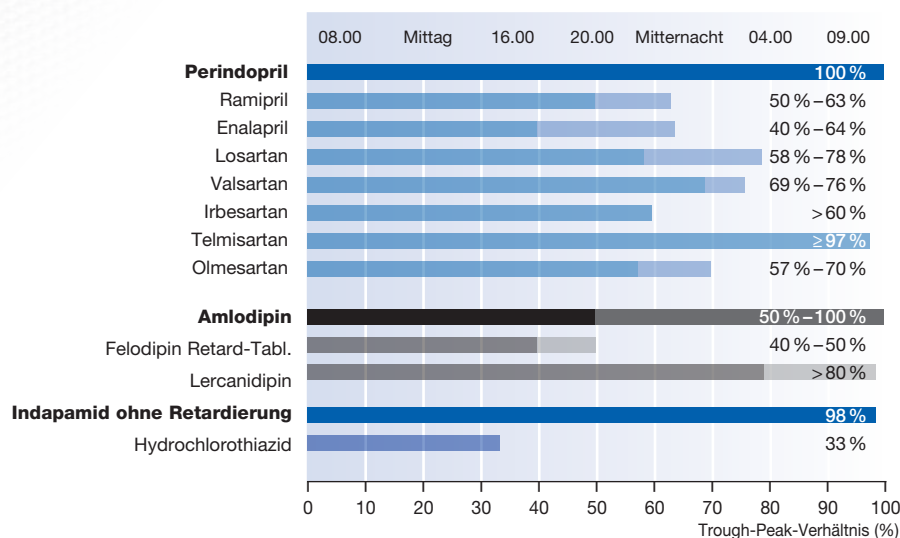
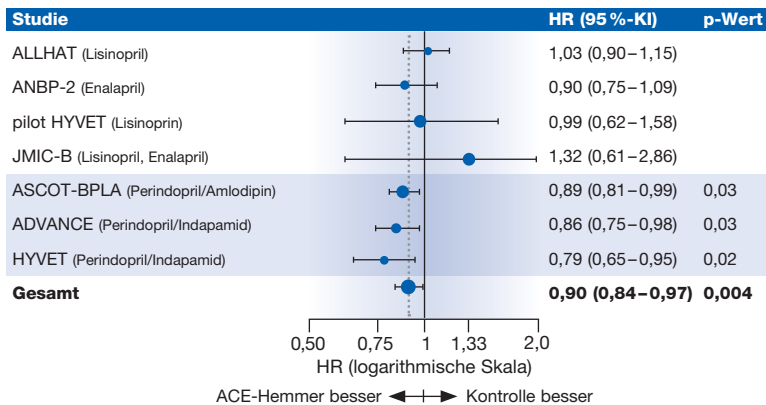


Abbildung 3 Trough-Peak-Verhältnisse des diastolischen Blutdrucks für verschiedene ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Diuretika

Quelle: Eigene Darstellung auf Grundlage der Daten von Flack & Nasser (2011)¹



Abkürzungen: 95%-KI=95%-Konfidenzintervall, HR=Hazard Ratio

Abbildung 4 Effekt von ACE-Hemmern auf die Sterblichkeit von Patienten mit Hypertonie

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von van Vark et al. (2012)²

95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,84–1,00, $p=0,032$) und des kardiovaskulären Sterberisikos um 7 % (HR 0,93; 95 %-KI 0,88, $p=0,018$).

- Wurde allerdings nach der Art des RAAS-Blockers differenziert, so wurde deutlich, dass **der Behandlungseffekt ausschließlich auf ACE-Hemmer zurückzuführen war**:
 - ACE-Hemmer senkten das Gesamtsterberisiko hochsignifikant um 10 % (HR 0,90; 95 %-KI 0,84–0,97, $p=0,004$), während
 - Sartane keinerlei positive Wirkung auf die Sterblichkeit (HR 0,99; 95 %-KI 0,94–1,04, $p=0,683$) hatten;
 - der Wirkungsunterschied zwischen den beiden Substanzklassen war signifikant ($p=0,036$).

- Die Wirkungsüberlegenheit von ACE-Hemmern in dieser gepoolten Analyse war maßgeblich auf die **Ergebnisse der drei Perindopril-Studien** ASCOT-BPLA (Perindopril/Amlodipin), ADVANCE (Perindopril/Indapamid) und HYVET (Perindopril/Indapamid) zurückzuführen (→ **Abbildung 4**).

Indapamid wirksamer als Hydrochlorothiazid (HCT)

- In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse von 14 randomisierten Studien mit insgesamt 883 Patienten bezüglich der antihypertensiven Wirksamkeit und des metabolischen Effekts von Indapamid im Head-to-Head-Vergleich mit HCT und von HCT vs. Chlorthalidon ausgewertet.³ Um systematische Fehler auszuschalten, wurde die Diuretikadosis in jedem Studienarm einem von drei Dosisstufen zugeordnet.
 - Indapamid – in fast allen Studien in der Dosis von 2,5 mg/Tag verabreicht – senkte den systolischen Blutdruck um 5,1 mm Hg mehr als HCT** (95 %-KI 8,7–1,6 mm Hg, $p=0,004$); das entsprach einer **um 54 % höheren Wirksamkeit**. Der Wirkungsunterschied zwischen Chlorthalidon und HCT von 3,6 mm Hg zugunsten von Chlorthalidon war dagegen nicht signifikant.
 - Der Wirkungsvorteil von Indapamid gegenüber HCT war de facto wahrscheinlich noch größer als es in der Metaanalyse zum Ausdruck kam, denn darin überwogen die Studien, in denen HCT in höherer Dosis eingesetzt wurde als Indapamid. Die bessere blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid war nicht mit vermehrten metabolischen Nebenwirkungen oder Hypokaliämie verbunden.

Stoffwechselneutralität von Indapamid und renale sowie kardiovaskuläre Schutzwirkung

- Das günstige Stoffwechselprofil von Indapamid im Vergleich zu HCT wird von den Ergebnissen einer Analyse von 13 Studien zu Indapamid (n=558) und 31 Studien zu HCT (n=989) belegt⁴. Unter Indapamid (2,5 mg/Tag) blieben die Lipidparameter stabil: der LDL-Wert sank leicht um 0,5 mmol/l und die Triglyzeride fielen geringfügig um 0,2 mmol/l (alle diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant). Hingegen hatte HCT bereits in niedrigen Dosen (≤ 25 mg/Tag) und ausgeprägter noch in höheren Dosen (> 25 mg/Tag) eine deutliche Erhöhung des Gesamtcholesterins um 3,8 % bzw. 6,3 % und der Triglyzeride um 10,8 % bzw. 19,5 % zur Folge (alle Veränderungen signifikant).
- In der 12-wöchigen prospektiven Beobachtungsstudie FORTISSIMO wurden 2 120 Patienten (darunter 307 Typ-2-Diabetiker), deren Hypertonie mit einem RAAS-Blocker plus HCT nicht kontrollierbar war (systolischer Blutdruck zwischen 160 und 200 mm Hg), auf Perindopril/Indapamid in der höchsten Dosierung von 10/2,5 mg umgestellt.⁵ Mit der neuen Therapie erreichten 77 % der Diabetiker (84 % aller Patienten) den Zielblutdruck von $< 140/90$ mm Hg; gleichzeitig besserten sich die Laborwerte und die Lebensqualität (\rightarrow **Abbildung 5**).
- In einer weiteren prospektiven Studie an 3034 multimorbiden Patienten führte Indapamid in der Alltagspraxis zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,46.⁶ Dagegen stieg dieser Wert in einer prospektiven Studie an Patienten

Parameter (mmol/l)	Ausgangswert		12 Wochen
Nüchternblutzucker	6,9 \pm 1,5	\Downarrow	6,3 \pm 1,4*
Harnsäure	313 \pm 84	\Downarrow	293 \pm 72*
LDL-Cholesterin	3,4 \pm 1,1	\Downarrow	2,9 \pm 0,9*
Triglyzeride	1,9 \pm 0,8	\Downarrow	1,7 \pm 0,5*
Kalium	4,3 \pm 0,7	=	4,2 \pm 0,7

* alle $p < 0,00001$, außer Harnsäure $p = 0,00006$ vs. Baseline

Abbildung 5 Stabile Laborparameter unter Perindopril und Indapamid

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Karpov et al. (2017)⁵

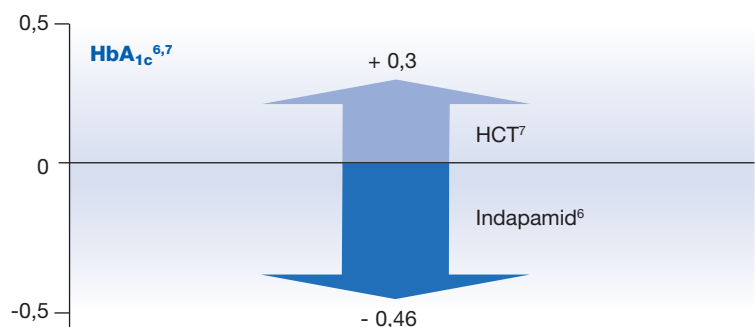


Abbildung 6 Veränderung des HbA_{1c}-Wertes unter Behandlung mit Indapamid und HCT

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Bakris et al. (2006)⁷ und Füsgen & Schütz (2001)⁶

mit Hypertonie und gestörter Glukosetoleranz unter 52-wöchiger Behandlung mit der Fixkombination Losartan/HCT im Durchschnitt um 0,3 an⁷ (\rightarrow **Abbildung 6**). Demgemäß enthalten die Fachinformationen für HCT (diverse Generika) den Warnhinweis, dass die Substanz bei Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden darf und der Blutzuckerwert unter der Therapie regelmäßig zu kontrollieren ist.

- In einer Studie an **Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie und Mikroalbuminurie** kam es unter einjähriger Behandlung mit Indapamid parallel zu der Blutdrucksenkung zu einer signifikanten Besserung des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses im Urin um durchschnittlich 35 %. Bei 40 % der Patienten normalisierte sich die Albuminausscheidung vollständig. Damit war Indapamid genauso wirksam wie der ACE-Hemmer Enalapril.⁷
- In der randomisierten placebokontrollierten Studie PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) an **5 665 Patienten mit einem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken (TIAs) in der Vorgeschichte** war nach 3 Jahren das relative Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in der Indapamid-Gruppe (2,5 mg/Tag) um 29 % gegenüber Placebo verringert ($p=0,0009$).⁹

Fazit

Alle drei Wirkstoffe von VIACORIND® zeichnen sich in der Anwendung am Patienten durch klinisch relevante Vorteile gegenüber anderen Vertretern der entsprechenden Substanzgruppen aus:

- Alle Wirkstoffe besitzen eine Wirkungsdauer rund um die Uhr, sodass sie nur einmal täglich verabreicht werden müssen.
- ACE-Hemmer wie Perindopril besitzen bei Hypertonikern offenbar eine bessere präventive Wirksamkeit bezüglich ernsthafter Folgekomplikationen als AT₁-Hemmer (Sartane).
- Indapamid als Nicht-Thiazid-Diuretikum bietet bezüglich seiner antihypertensiven und präventiven Wirksamkeit sowie seiner Stoffwechselneutralität bezüglich der Lipid- und Glukosewerte Vorteile gegenüber HCT.

Literatur

- ¹ Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:777-87
- ² van Vark LC et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-97
- ³ Roush GC et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041-6
- ⁴ Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996;77:12b-16b
- ⁵ Karpov YA; FORTISSIMO physicians. Full-dose perindopril/indapamide in the treatment of difficult-to-control hypertension: The FORTISSIMO study. *Clin Drug Investig* 2017;37(2):207-217
- ⁶ Füsgen I, Schütz D. Use of indapamide SR in elderly patients in general practice: results of a prospective study of 3034 elderly multimorbid patients [in German]. *Eur J Ger* 2001;3(4):196-200
- ⁷ Bakris G et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592-7
- ⁸ Marre M et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22:1613-22
- ⁹ PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J* 1995;108:710-7

Klinische Behandlungsergebnisse

Überzeugende Evidenzlage für die antihypertensive Therapie mit den Wirkstoffen von VIACORIND®

Studien konnten für drei Patientengruppen belegen, dass die Kombination von Indapamid und Perindopril das kardiovaskuläre Risiko für die Patienten reduziert:

- Patienten nach einem vorausgegangenem Schlaganfall (Studie PROGRESS)¹
- Ältere Patienten (Studie HYVET)² und
- Typ-2-Diabetiker (Studie ADVANCE)^{3,4}

Die ADVANCE-Studie: Durchbruch für Patienten mit Typ-2-Diabetes

Studiendesign

- An dieser Studie nahmen **11 140 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2** (Alter ≥ 55 Jahre) mit mindestens einer weiteren ernsthaften kardiovaskulären Vorerkrankung (Schlaganfall, koronare oder periphere Gefäßstenose, Myokardinfarkt u. ä.) oder entsprechenden kardiovaskulären Risikofaktoren teil.^{3,4}
- Bezüglich des Blutdrucks gab es keine Zulassungsbeschränkungen. Zu Studienbeginn und während der Studienvisiten wurde erfasst, welche Patienten Kalziumantagonisten einnahmen.
- In randomisierter Zuordnung erhielten die Patienten entweder eine antihypertensive Behandlung mit der Fixkombination **Perindopril/Indapamid** (anfänglich 2/0,625 mg, nach 3 Monaten Erhöhung auf 4/1,25 mg, jeweils einmal täglich) oder **Placebo**.

Ergebnisse

- Nach einem medianen Follow-up von 4,3 Jahren war in der Perindopril/Indapamid-Gruppe das relative Risiko eines schwerwiegenden makro- oder mikrovaskulären Ereignisses (kardiovaskulär, renal oder Retinopathie) um 9 % geringer als in der Placebogruppe (HR 0,91, 95 %-KI 0,83-1,00; $p=0,04$) (→ **Abbildung 7**).³
- Das relative Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, wurde durch Perindopril/Indapamid um 18 % gesenkt (von 4,6 % auf 3,8 %; $p=0,03$), das Sterberisiko insgesamt um 14 % (von 8,5 % auf 7,3 %; $p=0,03$), das Risiko eines koronaren Ereignisses um 14 % (von 9,6 % auf 8,4 %; $p=0,020$) und eines renalen Ereignisses um 21 % (von 3,9 % auf 3,3 %; $p<0,0001$) (→ **Abbildung 7**).³

Subgruppenanalyse: Perindopril/Indapamid ± Kalziumantagonist

- In einer Subgruppenanalyse wurde der Effekt der Behandlung gezielt bei jenen 3 427 Patienten (31 %) der ADVANCE-Studie untersucht, die zu Studienbeginn einen Kalziumantagonisten (KA) einnahmen (Perindopril/Indapamid-Gruppe $n=1 669$, Placebogruppe $n=1 758$). Damit bot sich die einzigartige Gelegenheit, die Wirksamkeit einer Dreifachkombination unter randomisierten Bedingungen in einer Risikopopulation zu untersuchen.⁴

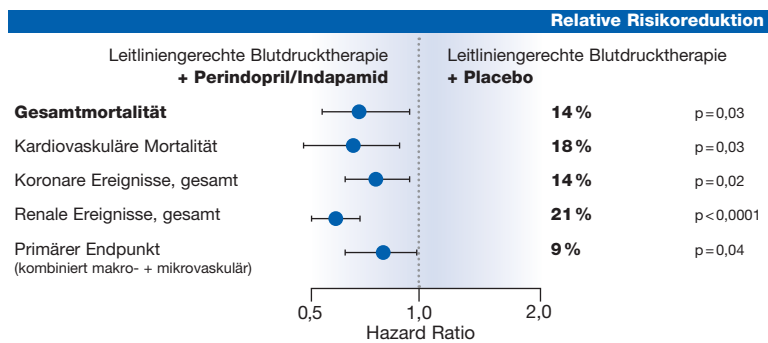


Abbildung 7 Verringerung des Risikos verschiedener mikro- oder makrovaskulärer Ereignisse durch Perindopril/Indapamid bei Typ-2-Diabetikern in der Studie ADVANCE

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Patel et al. (2007)³

- Die aktive Therapie senkte das **Gesamtsterberisiko** in der Subgruppe der Patienten mit einem zusätzlichen Kalziumantagonisten gegenüber Placebo um 28 % (95 %-KI 10–43 %) und damit noch deutlicher als in der Gesamtpopulation (14 %).
- Die relative Risikoreduktion für **schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse** war in der KA-Subgruppe mit 12 % (95 %-KI 8–28 %) ausgeprägter als in der Subgruppe von Patienten, die zu Studienbeginn nicht mit Kalziumantagonisten behandelt wurden (6 %); allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Kombinationstherapie mit Perindopril + Amlodipin: Die ASCOT-Studie

- In dieser multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie wurde an 19 257 Patienten mit Hypertonie (Alter 40–79 Jahre)

und mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht, ob die Art der antihypertensiven Behandlung bezüglich der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse von Bedeutung ist.⁵

- Die Patienten erhielten entweder
 - Amlodipin (5–10 mg/Tag) + bei Bedarf Perindopril 4–8 mg/Tag (n=9639) oder
 - Atenolol (50–100 mg/Tag) + bei Bedarf das Thiaziddiuretikum Bendroflumethiazid 1,25–2,5, ggf. mit Kaliumsubstitution (n=9618)
- Die Studie wurde nach einem medianen Follow-up von 5,5 Jahren vorzeitig beendet, da sich im Amlodipin/Perindopril-Arm eine deutlich geringere Ereignishäufigkeit abzeichnete. Unter anderem waren das signifikant
 - weniger **Todesfälle** insgesamt (738 vs. 820 Fälle; **HR 0,89** [95 %-KI 0,81–0,99]; p=0,025)
 - weniger **kardiovaskuläre Todesfälle** (263 vs. 342 Fälle; **HR 0,76** [95 %-KI 0,65–0,90]; p=0,0010)
 - weniger **koronare Ereignisse** insgesamt (753 vs. 852; **HR 0,87** [95 %-KI 0,79–0,96]; p=0,0070)
 - weniger letale oder nicht letale **Schlaganfälle** (327 vs. 422; **HR 0,77** [95 %-KI 0,66–0,89]; p=0,0003)

- weniger Fälle einer **sich verschlechternden Nierenfunktion** (403 vs. 469; **HR 0,85** [95 %-KI 0,75–0,97]; $p=0,0187$)
- weniger Fälle von **Diabetes mellitus** (567 vs. 799; **HR 0,70** [95 %-KI 0,63–0,78]; $p<0,0001$)
- Diese Ergebnisse lassen sich nach Auffassung der Autoren nicht allein mit der besseren Blutdruckkontrolle durch Amlodipin/Perindopril erklären; vielmehr spielen wohl auch die spezifischen Eigenschaften der eingesetzten Wirkstoffe eine Rolle.

Test der Dreifachkombination in der täglichen Praxis

PAINT-Studie

- Diese nicht interventionelle Beobachtungsstudie erfasste über einen Zeitraum von 4 Monaten den Blutdruck von Patienten, die wegen ihrer unzureichenden Blutdruckkontrolle unter Monotherapie oder einer Zweierkombination auf die Dreifachtherapie mit Perindopril, Amlodipin und Indapamid umgestellt wurden.⁶
- Bei den 6 088 Studienteilnehmern mit einem Altersdurchschnitt von $62,8 \pm 11,3$ Jahren und einem in der Arztpraxis gemessenen Ausgangsblutdruck von $158,1 \pm 13,0/92,6 \pm 8,8$ mm Hg sank der Blutdruck nach der Umstellung auf Perindopril/Amlodipin/Indapamid signifikant um durchschnittlich $26,7 \pm 13,3/12,9 \pm 9,4$ mm Hg ($p<0,001$).
- Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung, die ergänzend bei 62 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die gute blutdrucksen-

kende Wirkung: der systolische Blutdruck ging von $138,7 \pm 12,5$ auf $125,5 \pm 12,8$ mm Hg und der diastolische Blutdruck von $77,5 \pm 11,4$ auf $70,4 \pm 8,7$ mm Hg zurück (jeweils $p<0,0001$). Etwa drei Viertel der Patienten erreichten den Zielblutdruck von $<130/80$ mm Hg.

- Der antihypertensive Effekt der Dreierkombination war auch bei jenen Patienten hochsignifikant, die zuvor mit Zweierkombinationen behandelt worden waren (RAAS-Blocker + Amlodipin oder RAAS-Blocker + HCT).

PETRA-Studie

- Ein ganz ähnlicher Behandlungserfolg (signifikante Blutdrucksenkung bei der Praxis- und 24-Stunden-Messung) wurde mit der Fixkombination von Perindopril, Amlodipin und Indapamid in einer 3-monatigen nicht interventionellen Studie in Ungarn an 11 209 Patienten erzielt, die vergleichbare Ausgangswerte des Blutdrucks aufwiesen wie in PAINT.⁷

Fixkombination wirksamer als freie Dreifachkombination

- In einer Studie wurden 92 Patienten (Altersdurchschnitt $60,8 \pm 12,2$ Jahre) mit unkontrollierter Hypertonie unter Behandlung mit einem RAAS-Blocker + HCT (Praxismessung ≥ 140 mm Hg systolisch oder ≥ 90 mm Hg diastolisch) auf die **Fixkombination Perindopril/Indapamid/Amlodipin** (5–10/1,25–2,5/5–10 mg) mit einmal täglicher Verabreichung umgestellt. Diese Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe gleicher Alters- und Geschlechtsstruktur verglichen, in der die Behandlung aus einer **freien Dreierkombination (RAAS-Blocker + Diuretikum + Kalziumantagonist)** bestand.⁸

- Nach einem Monat war die systolische Blutdrucksenkung, die mit der Fixkombination erzielt wurde, signifikant höher als die in der Kontrollgruppe. Das galt sowohl für den ambulanten 24-Stunden-Durchschnitt als auch für Werte am Tage und in der Nacht. Nach 4 Monaten hatten mehr Patienten in der Fixkombinations-Gruppe den Zielblutdruck erreicht als in der Kontrollgruppe (64,8 % vs. 46,9 %, $p < 0,05$).
- Hochrisikopatienten mit Hypertonie profitieren von der Kombination Amlodipin + Perindopril in signifikant höherem Maße als von der Kombination eines Betablockers mit einem Thiazid-Diuretikum, was nicht allein durch Unterschiede in der blutdrucksenkenden Wirkung erklärt werden kann.
- Die Ergebnisse der klinischen Studien finden ihre Bestätigung in der Praxis, wo nichtinterventionelle Studien an großen Patientenkollektiven gezeigt haben, dass sich bei Patienten mit schwerer Hypertonie der Zielblutdruck durch eine Dreifachtherapie mit Perindopril, Amlodipin und Indapamid erreichen lässt.

Fazit

- Durch die Behandlung mit der Fixkombination Perindopril/Indapamid wird bei Typ-2-Diabetikern das Risiko schwerer und letaler Komplikationen am Gefäßsystem einschließlich Niere signifikant verringert. Die zusätzliche Therapie mit einem Kalziumantagonisten verstärkt die präventive Wirkung nochmals deutlich.

Literatur

- ¹ PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41
- ² Beckett NS et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98
- ³ Patel A; ADVANCE Collaborative Group. 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;370:829-40
- ⁴ 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;63:259-64
- ⁵ Dahlöf B et al; ASCOT Investigators. 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;366:895-906
- ⁶ Páll D et al. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig* 2014;34:701-8
- ⁷ Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA study. *Adv Ther* 2017;34:1753-63
- ⁸ Mazza A et al. Fixed-dose triple combination of antihypertensive drugs improves blood pressure control: From clinical trials to clinical practice. *Adv Ther* 2017;34(4):975-85

Zusammenfassung

VIACORIND® – die Dreifachkombination mit den entscheidenden Wirksamkeitsvorteilen

- Nur durch den konsequenten Einsatz einer **evidenzbasierten antihypertensiven Therapie** kann es gelingen, die in den ESC/ESH-Guidelines für die meisten Hypertoniepatienten empfohlenen Zielwerte des Blutdrucks von unter 140/90 mm Hg (bzw. bei guter Verträglichkeit von 130/80 mm Hg und darunter) zu erreichen und damit den drohenden Folgekomplikationen der Krankheit wirkungsvoll vorzubeugen.
- Für eine ausreichende Blutdrucksenkung bedarf es meist einer Behandlung mit mehr als einem Antihypertensivum, **bei etwa jedem vierten Patienten sind mindestens drei Wirkstoffe unterschiedlicher Substanzklassen erforderlich**. In dieser Therapiesituation helfen Fixkombinationen, die vom Patienten nur einmal täglich eingenommen werden müssen, die Therapietreue und damit den Erfolg der Behandlung zu verbessern.
- **VIACORIND®** ist eine solche Fixkombination eines ACE-Hemmers (Perindopril), eines Kalziumantagonisten (Amlodipin) und eines Diuretikums (Indapamid). Jede einzelne dieser komplementär und additiv wirksamen Einzelkomponenten hat gesicherte **pharmakologische und klinische Vorteile** gegenüber anderen Vertretern der entsprechenden Substanzklassen:
 - Zuverlässige **24-Stunden-Wirkung** aller Wirkstoffe für eine einfache, einmal tägliche Einnahme
 - **Ein besseres Stoffwechselprofil** und bessere therapeutische Effizienz von Indapamid gegenüber Hydrochlorothiazid
 - Überlegene antihypertensive und präventive Wirksamkeit von Perindopril + Indapamid bei **Patienten mit Typ-2-Diabetes**, und zwar in Bezug auf kardiovaskuläre wie auch renale Krankheitskomplikationen (**Studie ADVANCE**). Die zusätzliche Verabreichung eines Kalziumantagonisten steigert den Therapieeffekt nochmals deutlich (**Subgruppenanalyse ADVANCE**)
 - Über den Effekt der Blutdruckreduktion hinausgehende kardio- und zerebrovaskuläre, renale und metabolische Schutzwirkungen von Perindopril und Amlodipin bei Hypertonikern mit besonders hoher Risikokonstellation (**Studie ASCOT**)
- Die überzeugende Evidenz aus klinischen Studien findet ihre Bestätigung in groß angelegten **nicht interventionellen Studien aus dem Praxisalltag**, in denen es durch die Dreifachtherapie mit Perindopril, Amlodipin und Indapamid gelang, bei vielen Tausend Patienten mit schwerer Hypertonie den erwünschten Zielblutdruck zu erreichen.



Premium Selection



Impressum

Reprint Publications GmbH & Co. KG
Seeshaupter Straße 85
82541 Münsing am Starnberger See
Germany
Tel.: +49(0)8801-913149-0
Fax: +49(0)8801-913149-3