

Antihypertensiva

Argumente, warum die neueren Substanzen besser sind

Nur eine antihypertensive Pharmakotherapie, die von den Patienten gewissenhaft durchgeführt und über viele Jahre aufrechterhalten wird, kann die Morbidität und Mortalität kosteneffektiv beeinflussen. Abgesehen von den spezifischen Eigenschaften der eingesetzten Wirkstoffe hat auch der Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen eine grosse Bedeutung.

AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE

Die Fakten sind hinlänglich bekannt: Ein erhöhter Blutdruck steigert das kardiovaskuläre Risiko signifikant. Die Inzidenz von Schlaganfällen nimmt bei Grenzwerthypertonie um das Dreifache, bei etablierter Hypertonie sogar um das Achtfache zu. 40 Prozent der Fälle von akutem Herzinfarkt oder Hirnschlag werden der Hypertonie zugeschrieben.

Trotz der bekannten Krankheitslast und trotz verfügbarer effektiver Therapien lässt die Blutdruckkontrolle überall und oft – gern zitierte Schätzungen sprechen von zwei Dritteln der Betroffenen – zu wünschen übrig. Teilweise brechen Patienten die Einnahme von Antihypertensiva schon nach kurzen Behandlungszeiten von sechs Monaten bis vier Jahren wieder ab. Die ökonomischen Kosten der unbehandelten Hypertonie sind immens: Eine Schätzung aus den USA beziffert sie auf 60 Milliarden Dollar jährlich, zuverlässige Zahlen für die Schweiz existieren nicht. Gelänge es, die Therapietreue (Adhärenz) zu verbessern, müsste dies für die Betroffenen und die Gesellschaft als Ganzes mit ihrem vielfältig verzweigten Gesundheitssystem nicht nur in den USA, sondern auch bei uns grosse ökonomische Bedeutung haben.

Merksätze

- Die Verträglichkeit (besonders die Nebenwirkungen) der eingesetzten Antihypertensiva spielt bei der Therapietreue eine grosse Rolle.
- Die Befolgung der Therapie lässt sich vielfältig beeinflussen, z.B. durch tägliche Einmaldosierung, durch Berücksichtigung besser verträglicher Wirkstoffe, durch Interventionen zur Patientenschulung und Verhaltensanleitung oder durch Interventionen bei den Leistungserbringern, aber auch durch finanzielle Reize im Rahmen von Managed-Care-Modellen.
- Die neueren A-II-Antagonisten sind gegenüber anderen Antihypertensivaklassen im Allgemeinen besser verträglich, was sich gemäss einigen Studien in einer besseren Lebensqualität der Behandelten äussert.
- Neben der guten klinischen Wirksamkeit nehmen die Angiotensinrezeptorblocker für sich auch in Anspruch, die Ressourcennutzung und damit die gesamten Behandlungskosten günstig zu beeinflussen.

Nebenwirkungen und Patientenadhärenz

Die Gründe, die Patientinnen und Patienten dazu bewegen, eine Behandlung fortzuführen oder abzubrechen, sind sehr vielfältig. In der Hypertoniebehandlung besteht das spezifische Problem, dass die eingesetzten Blutdrucksenker bei zuvor asymptomatischen Menschen zu Beschwerden führen können. Nebenwirkungen wie trockener Husten, Benommenheit, Nausea und Kopfweh (die Liste lässt sich leider problemlos verlängern) können mit der Therapietreue interferieren, da die Patienten diese kurzfristigen Effekte gegenüber dem langfristigen Nutzen anders gewichten. Im Allgemeinen wird die Nichtadhärenz bei der antihypertensiven Behandlung den Fragen der Verträglichkeit zugeschrieben. So fand etwa eine Studie aus Grossbritannien bei 948 Patienten, dass 42 Prozent der Therapieänderungen wegen Nebenwirkungen erfolgten, in einer Umfrage bei

Tabelle: Angaben zur Therapiepersistenz über vier Jahre bei verschiedenen Antihypertensivaklassen

Wirkstoffklasse	nach 12 Monaten	nach 48 Monaten
Angiotensinrezeptorblocker	67,4%	50,9%
ACE-Hemmer	60,7%	46,5%
Kalziumantagonisten	54,1%	40,7%
Betablocker	45,6%	34,7%
Thiaziddiuretika	20,8%	16,4%

623 Patienten gaben 41 Prozent Nebenwirkungen zu Protokoll, und fast die Hälfte hatte die Therapie eigenmächtig geändert. Patienten, die über Nebenwirkungen berichteten, schritten 3,5-mal häufiger zu Dosisreduktionen oder zum Absetzen der Medikation als solche, die keine unerwünschten Wirkungen wahrnahmen.

Strategien zur Verbesserung der Adhärenz

Zur Verbesserung der Persistenz und Adhärenz (Definitionen im *Kasten*) kommen verschiedene Alternativen in Betracht.

- Bequeme Dosierungsschemata haben nicht nur bei der Hypertonie einige Bedeutung. Dennoch fand eine 20-Jahre-Literatur-Übersicht zur Antihypertensivabehandlung, dass auch bei täglicher Einmaldosierung die Adhärenzrate bloss 76 Prozent betrug.
- Neuere Antihypertensivaklassen mit besserer Verträglichkeit bieten eine andere Option.

In einer grossen Studie bei über 21 000 Patienten, die erst kürzlich eine blutdrucksenkende Behandlung begonnen hatten, hatten Angiotensinrezeptorblocker (A-II-Antagonisten, Sartane) mit 64 Prozent die höchste Persistenzrate, gefolgt von den Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmern mit 58 Prozent, den Kalziumantagonisten mit 50 Prozent, den Betablockern mit 43 Prozent und den Thiaziddiuretika mit 38 Prozent.

Eine andere Studie über vier Jahre fand dieselbe Reihenfolge mit jeweils statistisch signifikanten Unterschieden gegenüber den bestverträglichen Sartanen (*Tabelle*), allerdings bestand nach 48 Monaten zwischen A-II-Antagonisten und ACE-Hemmern kein signifikanter Unterschied mehr.

Eine italienische Auswertung der Krankengeschichten von über 14 000 Patienten sah ebenfalls, dass nach einem Jahr unter den

von Beginn an mit A-II-Antagonisten Behandelten ein grösserer Anteil die Therapie einhielt als bei den mit ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten oder Diuretika Behandelten. Eine Nichtpersistenz war daneben aber auch assoziiert mit höherem Alter, gleichzeitigen Langzeit-Komedikationen und vorangegangenen Spitaleinweisungen wegen kardiovaskulärer Leiden. Die jährlichen Behandlungskosten waren bei denjenigen Patienten, die mit Kombinationen behandelt wurden oder die Wirkstoffklasse wechselten, höher als bei denjenigen, die beim ursprünglich ver-

schriebenen Medikament blieben.

Auch eine letztes Jahr an einem Meeting der American Society of Hypertension vorgestellte Studie bestätigt frühere Berichte. Es handelt sich um eine retrospektive Zweijahresauswertung der Rezepte von rund 11 Millionen Patienten, die eine antihypertensive Behandlung begonnen hatten. Die Ergebnisse der Persistenzauswertung zeigten, dass im Vergleich zum A-II-Antagonisten Valsartan (Diovan®, Provas®) das Risiko für einen Therapieabbruch unter Amlodipin (Norvasc® und Generika) um 39, unter Hydrochlorothiazid um 62 und unter Lisinopril (Zestril® und Generika) um 24 Prozent höher lag ($p < 0,01$). Die Adhärenz war am höchsten für die mit Valsartan behandelten Patienten (77%), sie lag für die Vergleichssubstanzen Amlodipin (72%), Hydrochlorothiazid (70%) und Lisinopril (73%) ein wenig tiefer ($p < 0,05$).

Eine andere, kleinere Studie berichtete ebenfalls über eine günstige Adhärenz bei einer A-II-Antagonisten-Behandlung, fand aber auch eine vergleichbar gute Adhärenz unter dem neueren Kalziumantagonisten Lercanidipin (Zanidip®) oder ACE-Hemmern, mit nur 7 Prozent Therapieänderungen nach sechs Monaten. Patienten unter anderen Kalziumantagonisten, Thiaziden oder Betablockern wechselten die Behandlung jedoch in einem hohen Prozentsatz. Nach 24 Monaten hatten A-II-Antagonisten (78,5%), ACE-Hemmer (74,5%) und Lercanidipin (67,3%) die höchsten Adhärenzraten ($p < 0,05$).

- Interventionen zur Verbesserung der Medikationsadhärenz umfassten Patientenschulung, Verhaltensanleitung und Interventionen bei Leistungserbringern. Mit wenigen Ausnahmen erwiesen sie sich in systematischen Reviews als ineffektiv, wenn sie allein eingesetzt wurden. Günstiger lautet das Fazit bei Verhaltensinterventionen, die in der Lage sind, nicht nur die Therapieadhärenz, sondern auch die klinischen Outcomes zu beeinflussen.
- Finanzielle Anreize bieten auch die derzeitigen amerikanischen Krankenversicherungsmodelle. Sie waren in gewissen Untersuchungen in der Lage, die Versicherten dazu zu bewegen, die Wirkstoffe ihrer langfristigen Medikation (z.B. Statine, ACE-Hemmer, Protonenpumpenhemmer) zu wechseln oder auf gewisse Wirkstoffgruppen ganz zu verzichten, um höheren Selbstbehalten zu entgehen.

Persistenz

= Prozentsatz der Patienten, die unter dem Index-Medikament verbleiben.

Adhärenz

= Gesamtzahl der Tage der Versorgung mit dem Index-Medikament geteilt durch die Therapiedauer.

Medikamentenverträglichkeit und Lebensqualität

Da die Verträglichkeit bei der Medikamentenverschreibung und bei der Therapieadhärenz eine wichtige Rolle spielt, traten die Angiotensinrezeptorblocker Anfang der Neunzigerjahre mit dem Trumpf der guten Verträglichkeit in den Wettstreit mit den älteren Antihypertensivaklassen ein. Inzwischen ist die Gruppe der Sartane auf etliche Vertreter angewachsen. In der Tat sind die A-II-Antagonisten insgesamt gut verträglich. In klinischen Studien werden als leichte oder mässig schwere Nebenwirkungen Kopfweh, Schwindelgefühle, Benommenheit, Übelkeit oder Durchfall genannt.

Der bei einem Teil der mit ACE-Hemmern behandelten Hypertoniker sehr unangenehme Husten kommt unter A-II-Antagonisten signifikant seltener vor (vergleichbar mit Placebogruppen). Ernster zu nehmen sind *Angioödeme*, die typischerweise Gesicht, Lippen, Zunge oder Larynx betreffen. Sie sollen unter ACE-Hemmern zwar nur in 0,1 bis 2 Prozent auftreten, fallen angesichts der grossen Zahl der Behandelten aber dennoch ins Gewicht. Eigentlich war angenommen worden, dass für die Entstehung der Angioödeme durch die ACE-Hemmung erhöhte Bradykininpiegel verantwortlich seien, weshalb die an anderer Stelle und spezifischer (am Angiotensin-II-Rezeptor vom Typ 1 [AT₁]) angreifenden A-II-Antagonisten von dieser unerwünschten Wirkung frei sein sollten. Dies scheint aber nicht die ganze Wahrheit zu sein. Tierexperimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass es unter Blockade der AT₁-Rezeptoren über eine vermehrte AT₂-Stimulation zu höheren Bradykininkonzentrationen kommen kann.

Beim durch Angioödeme bedingten Wechsel von einem ACE-Hemmer auf einen A-II-Antagonisten kann man sich nicht vollständig darauf verlassen, dass unerwünschte anaphylaktische Reaktionen nun nicht mehr auftreten werden. So fand eine Studie in der Literatur 19 Fallbeschreibungen von Angioödemem unter A-II-Antagonisten (1 betraf Valsartan, 18 Losartan [Co-saar[®]]); 6 der Betroffenen hatten zuvor eine Angioödemepisode unter einem ACE-Hemmer erfahren. Insgesamt zeichnen jedoch weitere Fallbeschreibungen und Auswertungen der Nebenwirkungsmeldungen ein günstiges Bild für die A-II-Antagonisten. In einer Erhebung der freiwilligen Meldungen aus dem ersten Quartal 2004 in den USA betrug der Anteil von Berichten wegen Angioödemem 3,0 Prozent (851 von 28 624) unter A-II-Antagonisten und 6,5 Prozent (6642 von 119 556) unter ACE-Hemmern. Die Zahlen sind mit Vorsicht zu geniessen, da Verzerrungen wegen unterschiedlichen Meldeverhaltens nicht auszuschliessen sind. Insgesamt darf man sie aber so deuten, dass die Sartane weniger Angioödeme verursachen als die ACE-Hemmer (wobei es innerhalb der Gruppe geringe substanzspezifische Unterschiede geben soll).

Eine offene Studie hat den Wechsel von einem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten zu Candesartan (Atacand[®], Blorpress[®]) beobachtet. Die Blutdruckkontrolle blieb gleich gut, aber unter Candesartan ergaben sich Verbesserungen bei verschiedenen Aspekten der *Lebensqualität* wie allgemeine Symptome, körperliche Symptome und Wohlbefinden, Arbeit und Zufriedenheit, Schlaf, emotionaler Zustand und kognitive Funktion;

unter 65-Jährige berichteten von einer signifikanten Verbesserung der sexuellen Funktion.

Eine andere Untersuchung erforschte die Auswirkungen eines Medikationswechsels bei Patienten, die über störende Nebenwirkungen ihrer Antihypertensiva (meistens Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmer) geklagt hatten. Ihre Verordnung wurde zu Valsartan allein oder Valsartan plus Hydrochlorothiazid geändert, und die Patienten wurden für sieben Wochen überwacht. Der Schweregrad einiger Nebenwirkungen nahm drastisch ab (Husten um 93 %, Kopfweh um 86 %, Ödeme um 87 %), und unter den Lebensqualitätsparametern nahmen die mittleren körperlichen und mentalen Scores signifikant zu.

A-II-Antagonisten und Behandlungskosten

Es gibt nur wenige Untersuchungen, die die Kosteneffektivität der A-II-Antagonisten untereinander und mit anderen Antihypertensivaklassen verglichen, zudem stützen sie sich meist auf das Zahlenmaterial aus randomisierten klinischen Studien. Beispielsweise hat eine Studie Losartan, Valsartan, Irbesartan (Aprovel[®]) und Olmesartan (Kinzal[®], Votum[®]) verglichen und sich dabei auf das Ausmass der diastolischen Blutdrucksenkung gestützt. Daraus wurde dann das annualisierte Risiko kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse anhand der Framingham-Daten extrapoliert. Dabei erwies sich Olmesartan als der kosteneffektivste Vertreter in einem Managed-Care-Umfeld.

Eine andere Studie verglich Candesartan, Losartan, Valsartan und Irbesartan unter Verwendung eines pharmakoökonomischen Modells und fand Candesartan als kosteneffektivstes Sartan. Solchen Berechnungen von Unterschieden innerhalb der Wirkstoffklasse, die sich auf Daten aus einzelnen Studien abstützen, ist freilich mit Vorsicht zu begegnen. Eine Metaanalyse von 43 Studien fand zum Beispiel über die ganze Klasse eine vergleichbare antihypertensive Wirksamkeit, was hinter angebliche Vorteile einzelner Vertreter bei der Kosteneffektivität Fragezeichen setzt.

Zwei Studien, eine aus den USA, die andere aus Spanien, haben die Kosteneffektivität von Irbesartan bei antihypertensiven Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie mit anderen Standardantihypertensiva (ausser ACE-Hemmern) verglichen. Dabei berechnete ein Computersimulationsmodell die Progression zum terminalen Nierenversagen und Tod. Die Berechnungen ergaben für Irbesartan eine Verzögerung der Krankheitsprogression, eine Verlängerung der Lebenserwartung und insgesamt geringere direkte medizinische Kosten. Beide Studien stützten einen frühzeitigen Beginn einer Irbesartan-Behandlung bei Patienten mit diabetischer Nephropathie.

Ähnliche Resultate wurden aber auch für Losartan, basierend auf der RENAAL-Studie, berichtet. Die RENAAL-Autoren beziferten die Reduktion der Tage im terminalen Nierenversagen auf 33,6 Prozent innert 3 1/2 Jahren und die Kosteneinsparung im selben Zeitraum auf 3522 Dollar pro Patient.

Ein anderes Computersimulationsmodell analysierte die Ergebnisse der MARVAL-Studie bei Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie, die mit Amlodipin (Norvasc[®] und Generika) oder

Valsartan behandelt worden waren. Hier erwies sich Valsartan als weniger teuer und hinsichtlich des qualitätsadjustierten Überlebens als effektiver. Im Detail ergab die Berechnung, dass die mit Valsartan Behandelten im Mittel sieben Monate länger überlebten (77 vs. 70 Monate, $p < 0,01$) und dass die Behandlungskosten pro Patient unter Valsartan im Vergleich zum Amlodipin-Originalpräparat um rund einen Viertel tiefer lagen.

Auch die Herzinsuffizienz ist ein im Rahmen des gesamten Gesundheitswesens an Bedeutung zunehmendes Problem, das hohe Kosten verursacht. Eine Subgruppenanalyse der ValHeFT-Studie ergab für die mit Valsartan Behandelten gegenüber einer Vergleichsgruppe, die neben der Standardtherapie (ohne ACE-Hemmer) nur Plazebo erhielten, relative Risikoreduktionen bei der Gesamtmortalität um 33 Prozent ($p < 0,017$) und um 53 Prozent bei den erstmaligen Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz ($p < 0,0006$). Auch die Gesamtzahl der durch Herzinsuffizienz bedingten Spitalaufenthalte wurde reduziert. Dies dokumentiert nicht nur die klinische Wirksamkeit, sondern zeigt auch Wege zu relevanten Kosteneinsparungen auf, wie die Autoren anmerken.

Gegenüber Computermodellen liefern Auswertungen der tatsächlich ausgelösten medizinischen Massnahmen und Kosten vielleicht realitätsnähere Schätzungen. Eine letztes Jahr bei der American Society of Hypertension vorgestellte Studie berichtete über die Medikamenten- und Behandlungskosten bei Hypertonikern, die während des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn mit einem A-II-Antagonisten ($n = 26\,000$) oder mit einem ACE-Hemmer ($n = 12\,000$) retrospektiv erfasst wurden. Am häufigsten verschriebene ACE-Hemmer waren Lisinopril, Quinapril (Accupro®, Quiril®) und Ramipril (Triatec®, Vesdil®).

Die am häufigsten verordneten A-II-Antagonisten waren Valsartan, Losartan und Irbesartan. Die Zahl der Arztbesuche wegen kardiovaskulärer Ursachen war unter A-II-Antagonisten geringer (2,02 vs. 2,28 pro Jahr), ebenso die Hospitalisationen wegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (0,08 vs. 0,10 pro Jahr) und die Notfallkonsultationen. Umgesetzt in medizinische Kosten machte dies für die Gruppe unter den Sartanen jährlich 2780 Dollar aus im Vergleich zu 3163 Dollar unter ACE-Hemmern; demgegenüber waren die jährlichen Medikamentenkosten für ACE-Hemmer mit 893 Dollar tiefer als für Sartane mit 955 Dollar. Insgesamt ergab diese Studie also, dass Patienten, die zur Blutdrucksenkung gleich auf ein Sartan gesetzt werden, innert des ersten Jahres insgesamt weniger Ressourcen verbrauchen. Auch diese Berechnungen sind mit einem Caveat zu versehen, da viele weitere Faktoren, die eine Rolle gespielt haben könnten, nicht detailliert dargestellt sind. ■

Halid Bas

Quellen:

After the diagnosis: adherence and persistence with hypertension therapy.

Am J Managed Care 2005; 11 (Suppl. November): S395-S399.

Tolerability and quality of life in ARB-treated patients.

Am J Managed Care 2005; 11 (Suppl. November): S 392-394.

Angiotensin receptor blockers: impact on costs of care.

Am J Managed Care 2005; 11 (Suppl. November): S400-S403.

Interessenlage: Das Supplement wurde gesponsert von Novartis Pharmaceuticals. Einer der für die Ausgabe verantwortlichen Redakteure, Howard S. Weintraub von der New York University School of Medicine, New York, deklariert finanzielle Verbindungen zu den Firmen AstraZeneca, CV Therapeutica, Novartis, Pfizer, Takeda und Wyeth.