

Tripletherapie bei Hypertonie

Compliance, klinische Ergebnisse und Kosten

Bei Patienten, die eine antihypertensive Dreifachtherapie benötigen, kann die Therapieakzeptanz mit einer Reduzierung der Tablettenzahl verbessert werden. In einer Datenauswertung wurde unter einem vereinfachten Regime mit Betablockern auch eine Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse beobachtet.

JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION

Obwohl zahlreiche Antihypertensiva zur Verfügung stehen, kann in den USA bei etwa 50 Prozent der Hypertoniker keine Kontrolle des Blutdrucks entsprechend den Zielen des Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evalua-

tion, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7; <140/90 mmHg oder <130/80 mmHg bei Patienten mit Diabetes oder Nierenerkrankungen) erreicht werden. Dazu trägt vor allem eine unzureichende Therapieakzeptanz bei. Etwa 40 Prozent der Hypertoniker setzen innerhalb von 2 Jahren ihre Medikamente ab, und lediglich 39 Prozent nehmen ihre Tabletten 10 Jahre lang ein.

Aus der aktuellen Datenlage geht hervor, dass mindestens 25 Prozent der Hypertoniker eine Dreifachtherapie benötigen, um die derzeit empfohlenen Blutdruckziele zu erreichen. Je mehr Medikamente erforderlich sind, desto unzureichender ist meist die Compliance. Somit ist die Therapieadhärenz auch bei Patienten, die mehrere Antihypertensiva einnehmen müssen, eher schlecht, sodass bei ihnen ein höheres Risiko für einen unkontrollierten Blutdruck und hypertonieassoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen besteht. In älteren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass mit einer Vereinfachung des Therapieregimes in Form von Einzeltabletten, die Fixkombinationen bestimmter Medikamente enthalten, im Vergleich zur Einnahme mehrerer Tabletten eine Verbesserung der Adhärenz und der klinischen Ergebnisse bei gleichzeitiger Verringerung der Kosten erreicht werden kann.

Anhand einer Datenauswertung untersuchten amerikanische Wissenschaftler nun die Auswirkungen der Tablettenanzahl auf die Therapieakzeptanz von Hypertonikern, die eine Dreifachtherapie mit Amlodipinbesylat (AML; Norvasc® und Generika) und Hydrochlorothiazid (HCTZ; Esidrex®) sowie einem Angiotensinrezeptorblocker (ARB), einem angiotensinkonvertierenden Enzyminhibitor (ACEi) oder einem Betablocker (BB) erhielten.

Retrospektive Beobachtungsstudie

In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten- und Medikamentendaten amerikanischer Krankenkassen aus dem Zeitraum vom 1. Januar 2003 bis zum 30. September 2008 ausgewertet. Die Patienten wurden in drei Kohorten unterteilt. Sie erhielten entweder ARB oder ACEi oder BB und zusätzlich AML und HCTZ. Innerhalb der Kohorten wurde ein Regime mit 2 Tabletten (Fixkombination aus 2 Medikamenten + 1 weitere Tablette) mit einem Regime aus 3 Einzeltabletten verglichen. In der ARB-Kohorte wurden als Zweitablettenregime ARB/AML (Fixkombination) plus HCTZ oder ARB/HCTZ plus AML und in der ACEi-Gruppe ein vereinfachtes Regime aus ACEi/AML plus HCTZ oder ACEi/HCTZ plus AML angewendet. In der BB-Gruppe wurde BB/HCTZ plus AML als Regime mit 2 Tabletten appliziert (Tabellen 1 und 2). Zu den Studienendpunkten gehörten die Therapieadhärenz und die kardiovaskulären Ereignisse sowie die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (ambulante, stationäre und Notfallversorgung, Medikamente) und die Kosten pro Patient (Kosten für die medizinische Versorgung und Arzneimittelkosten) in einem Untersuchungszeitraum von bis zu 12 Monaten.

Ergebnisse

In die Auswertung wurden nach einem Propensity-Score-Matching 16 290 Patienten mit vergleichbaren Charakteristika eingeschlossen, von denen 66 Prozent ein Tripleregime mit 2 Tabletten und 34 Prozent ein Regime mit 3 Tabletten erhielten.

Die Adhärenz war bei Patienten, die 2 Tabletten erhielten, signifikant besser als bei Patienten, die 3 Tabletten einnehmen mussten. Über die Gruppen hinweg war der durchschnittliche Anteil der Tage des Untersuchungszeitraums, an denen eine Tripletherapie erfolgte (PDC, proportion of days covered), bei 2 Tabletten signifikant höher als bei 3 Tabletten (Tabelle 3). Aus der logistischen Regressionsanalyse geht hervor, dass bei Patienten, die 2 Tabletten einnahmen, die Wahrscheinlichkeit, eine PDC von 80 Prozent oder mehr zu erreichen, 1,6- bis 2,6-fach höher war als bei Patienten, die 3 Tabletten einnahmen ($p < 0,001$). Auch war unter dem vereinfachten

Merksätze

- ❖ Bei vielen Hypertonikern wird eine unzureichende Compliance beobachtet.
- ❖ Bei einer Tripletherapie kann die Therapieakzeptanz mit einer Reduzierung von 3 auf 2 Tabletten verbessert werden.
- ❖ Unter einem Zweitablettenregime mit Betablockern wurde eine Reduzierung des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zur Einnahme von 3 Tabletten beobachtet.
- ❖ Die höheren Medikamentenkosten bei besserer Adhärenz werden durch Einsparungen aufgrund einer geringeren Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen ausgeglichen.

Tabelle 1:
Antihypertensiva¹

Betablocker

nicht selektiv	Carteolol (Arteoptik® und Generikum) Nebivolol (Nebilet® und Generika) Pindolol (Visken®) Propranolol (Inderal® und Generika) Sotalol (Sotalex® und Generikum) Timolol (Timoptic® und Generika)
kardioselektiv	Atenolol (Tenormin® und Generika) Betaxolol (Betoptic® S) Bisoprolol (Concor® und Generika) Esmolol (Brevibloc® und Generikum) Metoprolol (BelocZok®, Lopresor® und Generika)
Alpha/Beta	Carvedilol (Dilatrend® und Generika) Labetalol (Trandate®)

Kalziumkanalblocker

Non-Dihydropyridin	Diltiazem* (Dilzem® und Generika) Verapamil* (Isoptin® und Generika)
Dihydropyridin	Amlodipin (Norvasc® und Generika) Clevodipin* (Cleviprex®) Felodipin* (Plendil® und Generika) Isradipin* (Lomir® SRO und Generikum) Lacidipin* (Motens®) Lercanidipin* (Zanidip®) Nifedipin* (Adalat® und Generika) Nimodipin* (Nimotop®) Nitrendipin* (Baypress®)

Substanzen, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abzielen

ACE-Hemmer	Benazepril (Cibacen® und Generika) Captopril (Lopirin® nicht mehr erhältlich, div. Generika) Cilazapril* (Inhibace®) Enalapril (Reniten® und Generika) Fosinopril (Fositen® nicht mehr erhältlich, nur in Kombinationen mit HCTZ) Lisinopril (Zestril® und Generika) Perindopril (Coversum® N und Generika) Quinapril (Accupro®, Quiril® und Generikum) Ramipril (Triatec® und Generika) Trandolapril (Gopten®)
Angiotensin-rezeptorblocker	Azilsartan* (Edarbi®) Candesartan (Atacand®, Blopress® und Generika) Eprosartan (Teveten® und Generikum) Irbesartan (Aprovel® und Generika) Losartan (Cosaar® und Generika) Olmesartan (Olmotec®, Votum®)

Angiotensin-rezeptorblocker
Telmisartan (Kinzal®, Micardis® und Generikum)
Valsartan (Diovan® und Generika)

Aldosteronantagonist
Eplerenon* (Inspra®)

Renininhibitor
Aliskiren* (Rasilez®)

Adrenolytika

zentral
Clonidin* (Catapresan®)
Methyldopa* (Aldomet® 250)
Moxonidin* (Physiotens®)

Alphablocker

Doxazosin* (Cardura® CR und Generika)

Reserpine

Reserpin* (nur in Kombinationspräparaten)

Vasodilatoren

Diazoxid* (Proglicem®)
Epoprostenol* (Flolan®, Veletri®)
Minoxidil* (Loniten®)
Treprostinit* (Remodulin®)

Diuretika

Thiazide/ thiazidähnlich
Butizid* (nur in Kombinationspräparaten mit Spironolacton)
Chlortalidon* (Hygroton®)
Clopamid* (nur in Kombinationspräparaten)
Hydrochlorothiazid (HCTZ, Esidrex®)
Indapamid* (Fludex SR® und Generika)
Metolazon* (Zaroxolyn® nicht mehr erhältlich, Generikum)

Schleifendiuretika
Furosemid* (Lasix® und Generika)
Piretanid* (Arelix®)
Torasemid* (Torem® und Generika)

kaliumsparend
Amilorid* (nur in Kombination mit HCTZ)
Spironolacton* (Aldactone®, Xenalon®)

¹Auflistung nach Panjabi et al.; ergänzt gemäss «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz» und www.pharmawiki.ch; es werden nur in der Schweiz zugelassene Substanzen berücksichtigt; in die Studie gingen auch Substanzen ein, die in der Schweiz nicht erhältlich sind.

* in der Studie nicht berücksichtigte Substanz(en)

Tabelle 2:

Antihypertensiva (Fixkombinationen)¹**Betablocker + Thiaziddiuretikum**

Nebivolol + HCTZ* (Nebilet® plus)
 Bisoprolol + HCTZ (Concor® und Generika)
 Pindolol + Clopamid* (Viskaldix®)
 Atenolol + Chlortalidon* (Tenoretic® und Generika)
 Metoprolol + Chlortalidon* (Doplin® CT, Logroton®)

Betablocker + Kalziumkanalblocker

Atenolol + Nifedipin* (Beta-Adalat® und Generikum)
 Metoprolol + Felodipin* (Logimax®)

Kalziumkanalblocker + ACE-Hemmer

Verapamil + Trandolapril* (Tarka®)
 Amlodipin + Perindopril* (Coveram®)
 Lercanidipin + Enalapril* (Zanipress®)

ACE-Hemmer + Thiaziddiuretikum

Benazepril + HCTZ (Cibadrex®)
 Captopril + HCTZ (Captosol®)
 Cilazapril + HCTZ* (Inhibace® Plus)
 Enalapril + HCTZ (Co-Reniten® und Generika)
 Fosinopril + HCTZ (Fosicomp® und Generikum)
 Lisinopril + HCTZ (Zestoretic® und Generika)
 Quinapril + HCTZ (Accuretic®, Quiril® comp und Generikum)
 Ramipril + HCTZ* (Triatec® comp und Generika)
 Perindopril + Indapamid* (Coversum® N combi und Generika)

ACE-Hemmer + Schleifendiuretikum

Ramipril + Piretanid* (Trialix®)

Angiotensinrezeptorblocker + Kalziumkanalblocker

Olmesartan + Amlodipin (Sevikar®, Vascord®)
 Telmisartan + Amlodipin (Micardis® Aml)
 Valsartan + Amlodipin (Exforge®)

Angiotensinrezeptorblocker + Thiaziddiuretikum

Candesartan + HCTZ (Atacand® plus, Blopess® plus und Generika)
 Eprosartan + HCTZ (Teveten® plus und Generikum)

Irbesartan + HCTZ (CoAprovel®)

Losartan + HCTZ (Cosaar® plus und Generika)
 Olmesartan + HCTZ (Olmetec® Plus, Votum® Plus)
 Telmisartan + HCTZ (Kinzalplus®, Micardis® Plus)
 Valsartan + HCTZ (Co-Diovan® und Generika)

Angiotensinrezeptorblocker + Kalziumkanalblocker + Thiaziddiuretikum

Olmesartan + Amlodipin + HCTZ* (Sevikar® HCT, Vascord® HCT)
 Valsartan + Amlodipin + HCTZ (Exforge® HCT)

Renininhistor + Thiaziddiuretikum

Aliskiren + HCTZ* (Rasilez® HCT)

Renininhistor + Angiotensinrezeptorblocker

Aliskiren + Valsartan* (Rasival®)

Renininhistor + Kalziumkanalblocker

Aliskiren + Amlodipin* (Rasilamlo®)

Renininhistor + Kalziumkanalblocker + Thiaziddiuretikum

Aliskiren + Amlodipin + HCTZ* (Rasilamlo® HCT)

Reserpin + Mutterkornalkaloid + Thiaziddiuretikum

Reserpin + Dihydroergocristin + Clopamid* (Brinerdin®)

Kaliumsparendes Diuretikum + Thiaziddiuretikum

Amilorid + HCTZ* (Moduretic® und Generika)
 Spironolacton + Butizid* (Aldozone®)

Kaliumsparendes Diuretikum + Schleifendiuretikum

Spironolacton + Furosemid* (Lasilacton® und Generika)

¹Auflistung nach Panjabi et al.; ergänzt gemäss «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz» und www.pharmawiki.ch; es werden nur in der Schweiz zugelassene Substanzen berücksichtigt; in die Studie gingen auch Substanzen ein, die in der Schweiz nicht erhältlich sind.

*in der Studie nicht berücksichtigte Fixkombination(en)

Regime die Wahrscheinlichkeit für eine Therapieunterbrechung (≥ 30 Tage) signifikant geringer. Die Wahrscheinlichkeit für eine Therapieunterbrechung war unter dem Zweitablettenregime in allen Kohorten um das 0,46- bis 0,76-Fache ($p < 0,001$) geringer als bei der Einnahme von 3 Tabletten.

In allen Untergruppen brachen mehr als 60 Prozent der Patienten die Behandlung mit dem Indexregime ab. Bei Patienten, die 3 Tabletten einnahmen, war der Anteil der Therapieabbrucher signifikant höher und die Zeit der Medikamenteneinnahme bis

zum Abbruch signifikant kürzer (78% und 315 [SD 304] Tage) als bei Patienten, die 2 Tabletten einnahmen (69% und 348 [333] Tage; $p < 0,001$ für beide). Ausserdem wechselte ein höherer Anteil der Personen, die 3 Tabletten einnahmen (10–14%, je nach Kohorte), das Therapieregime im Vergleich zu Patienten, die 2 Tabletten einnahmen (6–7%, je nach Kohorte; $p < 0,001$ für alle).

Die Therapie mit 2 Tabletten war in der BB-Kohorte mit einem signifikant niedrigeren adjustierten Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis im

Vergleich zur Behandlung mit 3 Tabletten (Hazard Ratio [HR]: 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,63–0,92; $p = 0,005$) verbunden. In der ARB- und der ACEi-Kohorte war das Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis ebenfalls geringer bei Einnahme von 2 im Vergleich zu 3 Tabletten, die Ergebnisse erreichten hier jedoch keine Signifikanz.

Die adjustierten Gesamtkosten für medizinische Versorgungsleistungen waren nur in der BB-Kohorte bei Einnahme von 2 Tabletten signifikant niedriger im Vergleich zur Einnahme von 3 Tabletten

Tabelle 3:

PDC (proportion of days covered) in den Kohorten bei Einnahme von 3 und 2 Tabletten

	PDC (3 Tabletten)	PDC (2 Tabletten)
ARB-Kohorte	0,41	0,53
ACEi-Kohorte	0,43	0,50
BB-Kohorte	0,42	0,55

ARB: Angiotensinrezeptorblocker, ACEi: ACE-Hemmer, BB: Betablocker

(Cost Ratio: 0,863; $p=0,019$), während in den anderen beiden Gruppen keine Unterschiede zwischen der Einnahme von 2 und 3 Tabletten beobachtet wurden. In der ACEi-Kohorte waren die Arzneimittelkosten in der Zweitablettenuntergruppe signifikant höher als in der Untergruppe, die 3 Tabletten erhielt. In der BB-Kohorte waren die Medikamentenkosten in der Zweitablettenuntergruppe dagegen signifikant niedriger im Vergleich zur Untergruppe, die 3 Tabletten erhielt.

Diskussion

Im Verlauf des Studienzeitraums wurde bei Patienten, die eine Tripletherapie mit 2 Tabletten erhielten, eine umfangreichere therapeutische Abdeckung beobachtet als bei Patienten, die 3 Tabletten einnehmen mussten. Patienten mit einer geringeren Tablettenlast wiesen zudem geringere Therapieunterbrechungen auf und brachen die Behandlung weniger häufig ab. Die Raten der

Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen und die Kosten waren bei einer geringeren Tablettenlast tendenziell niedriger. In der ACEi-Kohorte war das Zweitablettenregime zwar mit signifikant höheren Medikamentenkosten im Vergleich zum Dreitablettenregime verbunden, das wurde jedoch durch Einsparungen bei der erforderlichen medizinischen Versorgung ausgeglichen.

Die Ergebnisse der Datenauswertung sind mit denen älterer Untersuchungen zur Adhärenz bei Applikation einer Einzeltablette im Vergleich zu einem Regime mit mehreren Tabletten vergleichbar. In der retrospektiven Analyse einer nationalen repräsentativen Datenbank wurde bei Patienten, die eine Einzeltablette erhielten, eine um 6,6 Prozent bessere Therapieadhärenz im Vergleich zum Multitablettenregime beobachtet ($p < 0,001$).

Eine bessere Adhärenz ist mit einer höheren Einnahmefrequenz und somit

auch mit höheren Medikamentenkosten verbunden. Allerdings wird das durch Einsparungen aufgrund einer geringeren Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen infolge der besseren Compliance ausgeglichen, sodass die Nettoauswirkungen durch Fixkombinationsregime nach Ansicht der Autoren entweder kostenneutral oder kostensparend sind.

Als Limitation ihrer Untersuchung erachten die Autoren, dass keine Daten zur Einnahme einer Triplefixkombination in einer Einzeltablette vorhanden waren, was vor allem daran lag, dass vor September 2008 keine entsprechenden Antihypertensiva zur Verfügung standen. Zudem basierte die Evaluierung der Adhärenz auf Rezepteinlösungen in der Apotheke. Somit war nur eine Abschätzung der Patientenanteile möglich, die ihre Medikamente regelmässig einnahmen. Auch waren die Blutdruckwerte der Betroffenen nicht verfügbar, sodass die Auswirkungen der Zwei- und Dreitablettenregime auf die Blutdruckkontrolle und deren Auswirkungen auf die Inanspruchnahme von Ressourcen und auf die ökonomischen Ergebnisse nicht evaluiert werden konnten. ❖

Petra Stölting

Quelle: Panjabi S et al.: Treatment adherence, clinical outcomes, and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(1): 46–60.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Daiichi Sankyo finanziert. 1 der 4 Autoren ist ein ehemaliger Angestellter von Daiichi Sankyo, die anderen sind als Berater für das Unternehmen tätig.