

Jahrgang 33

Nummer 3/2011

ACE-Hemmer oder Sartan? (E. Gysling)	9
Sowohl die ACE-Hemmer wie die Sartane eignen sich zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Was jedoch andere Indikationen (insbesondere die Herzinsuffizienz) anbelangt, sind die einzelnen Medikamente sehr unterschiedlich gut dokumentiert. Es lohnt sich daher, gezielt auszuwählen. Dank der Erhältlichkeit von einzelnen Sartanen als Generika kann eine Behandlung mit diesen Medikamenten durchaus kostengünstig durchgeführt werden.	
Lösungen zu den Fragen im Jahrgang 32 (2010)	12

Synopsis

ACE-Hemmer oder Sartan?

E. Gysling

Medikamente, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, gehören zu den wichtigsten Mitteln in der Behandlung und Prävention von kardiovaskulären Krankheiten. Dominierend sind die Hemmstoffe des «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE-Hemmer) und die Angiotensin-Rezeptorantagonisten (Sartane, ARB). Der erste ACE-Hemmer, Captopril (früher Lopirin®), wurde zu Beginn der 1980er-Jahre eingeführt. Das erste Sartan, Losartan (Cosaar® u.a.) kam Mitte der 1990er-Jahre auf den Markt. (Seit 2007 ist ferner ein direkter Reninhemmer, Aliskiren [Rasilez®] erhältlich.) Alle diese Medikamente sind *wirksame Antihypertensiva*; für viele ACE-Hemmer und einige Sartane sind zudem weitere Indikationen dokumentiert.

In den letzten zwei Jahrzehnten sind zahlreiche, zum Teil sehr grosse Studien mit ACE-Hemmern und/oder Sartanen durchgeführt und veröffentlicht worden. Die grosse Mehrzahl der Studien, in denen relevante kardiovaskuläre Endpunkte untersucht wurden, wurden bei Personen durchgeführt, die nicht *nur* einen erhöhten Blutdruck, sondern weitere kardiovaskuläre Risiken (Diabetes, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz u.a.) aufwiesen. Die wichtigsten dieser Studien wurden in unserer Zeitschrift infomed-screen zusammengefasst; fast alle diese Zusammenfassungen können kostenlos auf unserer Website (www.infomed.org) konsultiert werden, auch wenn man kein entsprechendes Abonnement hat. Dass es kaum Studien mit klinisch harten Endpunkten bei Personen gibt, die nur eine Hypertonie (ohne weitere Risikofaktoren) haben, beruht wohl auf der Tatsa-

che, dass solche Studien eine enorme Zahl von Teilnehmenden und eine recht lange Studiendauer erfordern würden. Es gibt jedoch heute verhältnismässig robuste Hinweise darauf, dass ein gewisses Mass von Blutdrucksenkung einen recht zuverlässigen Surrogat-Endpunkt darstellt – d.h. dass die klinisch bedeutsamen Ereignisse in analoger Weise abnehmen wie die Blutdruckwerte.

In der Schweiz sind zur Zeit neun ACE-Hemmer und sieben Sartane als Monopräparate erhältlich (Markennamen siehe Tabelle 2). Mit Ausnahme von Trandolapril sind alle diese Substanzen auch als Kombinationspräparate mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid verfügbar. Ein weiterer ACE-Hemmer – Fosinopril – ist nicht mehr als Monopräparat, sondern nur noch in einer fixen Kombination mit Hydrochlorothiazid als Antihypertensivum im Handel. Ausserdem existieren von einigen ACE-Hemmern und Sartanen Kombinationspräparate mit Kalziumantagonisten. Über Antihypertensiva-Kombinationen haben wir im vorletzten Jahrgang ausführlicher berichtet.¹

Tabelle 1: Auswahlkriterien für ACE-Hemmer und Sartane

- Dokumentation der **antihypertensiven** Wirksamkeit
- Dokumentation der Wirksamkeit bei **Herzinsuffizienz**
- Dokumentation der Wirksamkeit bei bestimmten **Risikopersonen** (z.B. Diabetesranke, Personen mit koronarer oder zerebrovaskulärer Krankheit)
- **Unerwünschte Wirkungen:** Wie häufig? Wie gut dokumentiert?
- **Praktische Aspekte:** Kinetik/Wirkungsdauer? – Welche Dosierungen verfügbar? – Tabletten teilbar? Kombinationen mit anderen Antihypertensiva erhältlich?
- **Behandlungskosten**

Tabelle 2: In der Schweiz anerkannte zusätzliche Indikationen für ACE-Hemmer und Sartane

Medikament	Markennamen	Indikationen
ACE-Hemmer		
Benazepril Captopril	Cibacen (Generika)	Zusatzbehandlung bei Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) Herzinsuffizienz (alle Formen) Langzeitprophylaxe nach Herzinfarkt (AF < 40%) Nephropathie bei Typ-1-Diabetes
Cilazapril	Inhibace	Renale Hypertonie Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
Enalapril	Reniten u.a.	Renovaskuläre Hypertonie Symptomatische Herzinsuffizienz Asymptomatische Herzinsuffizienz (AF < 35%)
Lisinopril	Zestril u.a.	Renovaskuläre Hypertonie Stauungsherzinsuffizienz Akuter Herzinfarkt Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit Mikroalbuminurie
Perindopril	Coversum u.a.	Herzinsuffizienz Schlaganfall-Rezidivprophylaxe (in Kombination mit Indapamid) Stabile koronare Herzkrankheit
Quinapril Ramipril	Accupro u.a. Triatec u.a.	Zusatzbehandlung bei Herzinsuffizienz Langzeitprophylaxe bei koronarer Herzkrankheit Symptomatische Herzinsuffizienz Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse*
Trandolapril	Gopten	Glomeruläre Nephropathie (Proteinurie > 3g/Tag) (keine Zusatzindikationen)
Sartane		
Candesartan Eprosartan Irbesartan Losartan	Atacand, Blopress Teveten u.a. Aprovel Cosaar u.a.	Herzinsuffizienz (AF < 40%)** (keine Zusatzindikationen) Nephropathie bei Typ-2-Diabetes + Hypertonie Herzinsuffizienz** Schlaganfall-Prophylaxe bei linksventrikulärer Hypertrophie Nephropathie bei Typ-2-Diabetes (keine Zusatzindikationen)
Olmesartan Telmisartan Valsartan	Olmetec, Votum Kinzal, Micardis Diovan u.a.	Herzinfarkt/Schlaganfall-Prophylaxe* Herzinsuffizienz (NYHA II-III)** Langzeitprophylaxe nach Herzinfarkt (AF < 40%)

Legende:

AF – Linksventrikuläre Auswurfraction

NYHA – Herzinsuffizienz-Klassifizierung gemäss New York Heart Association

* – Bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder Typ-2-Diabetes

** – Gemäss Kompendium: «Wenn eine Behandlung mit ACE-Hemmern wegen ACE-Hemmer-spezifischen Nebenwirkungen ungeeignet ist»

Es ist die Aufgabe dieser kurzen Übersicht, anhand von einigen Kriterien dokumentierte Auswahlempfehlungen für den Einsatz der verschiedenen ACE-Hemmer und Sartane darzustellen. Dazu ist zu bemerken, dass man zwar *vermuten* kann, alle ACE-Hemmer bzw. alle Sartane wirkten einigermaßen gleich. Was die Dokumentation der Wirksamkeit bei den verschiedenen Indikationen anbelangt, bestehen jedoch bedeutsame Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen. Studien, in denen verschiedene ACE-Hemmer bzw. verschiedene Sartane hinsichtlich «harter» klinischer

Endpunkte miteinander verglichen worden sind, liegen zudem nur wenige vor.

Auswahlkriterien

Die in Tabelle 1 zusammengestellten Kriterien entsprechen den Ansprüchen, die in der Praxis an diese Medikamente gestellt werden. Es gibt gute Gründe, weshalb allgemein aus einer Medikamentengruppe möglichst nur einige wenige zur Verschreibung ausgewählt werden sollten.² Besonders wichtig ist dabei, dass die regelmässige und deshalb ver-

gleichsweise häufige Verordnung bei den Verschreibenden zu vertiefter Kenntnis der Eigenschaften dieser Medikamente führt, was zur Folge hat, dass «wirksamer und sicherer» verschrieben wird.

Zulassung

Alle ACE-Hemmer und Sartane sind zur Behandlung der essentiellen arteriellen Hypertonie zugelassen. In der Tabelle 2 finden sich Angaben zu den zusätzlich offiziell anerkannten Indikationen. Die überraschend ausdifferenzierten Indikationen sind Ausdruck der Studienresultate, die mit den verschiedenen Substanzen erreicht wurden.

Unerwünschte Wirkungen

Sowohl ACE-Hemmer als auch Sartane können zu einer Verschlechterung der *Nierenfunktion*, zu einer *Hyperkaliämie* und zu einer *Hypotonie* führen. Ebenso ist allen diesen Medikamenten die *Kontraindikation in der Schwangerschaft* gemeinsam. Ob es in Bezug auf diese negativen Auswirkungen relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen gibt, ist nicht genügend untersucht.

Unter einer Behandlung mit Sartanen ist dagegen der *Husten*, eine recht häufige Nebenwirkung der ACE-Hemmer, eindeutig seltener. Ähnliches gilt für das *Angioödem*, das unter ACE-Hemmern selten, unter Sartanen noch deutlich seltener auftritt. Bei Personen, die unter einem ACE-Hemmer an einem Angioödem erkrankten, kann dieses aber auch unter Sartanen auftreten.³

Praktische Aspekte

Die Daten zur Pharmakokinetik sind komplex und erlauben keinen einfachen Schluss auf die Wirkungsdauer der verschiedenen Substanzen. Zur Behandlung einer Hypertonie können aber grundsätzlich alle ACE-Hemmer und Sartane *einmal täglich* verabreicht werden. Bei anderen Indikationen (insbesondere bei der Herzinsuffizienz) wird teilweise zur zweimal täglichen Verabreichung geraten. Dies kann auch bei der Hypertonie in Betracht gezogen werden, wenn die 24-Stunden-Wirkung ungenügend erscheint. Telmisartan hat eine vergleichsweise lange Wirkungsdauer;⁴ ob dies der Substanz einen relevanten Vorteil bezüglich klinischer Endpunkte verleiht, ist nicht geklärt.

Die meisten ACE-Hemmer und Sartane sind in drei verschiedenen Dosierungsstärken erhältlich; die entsprechenden Tabletten sind in der Regel teilbar.

Behandlungskosten

Generika sind eine gute Möglichkeit, wirtschaftlich zu behandeln. Während von den meisten ACE-Hemmern auch Generika erhältlich sind, finden sich bei den Sartanen zur Zeit erst für Losartan und Valsartan echte Generika. Für Personen, die eine durchschnittliche Dosis benötigen, kann in vielen Fällen eine höherdosierte Tablette verschrieben und diese dann geteilt werden. Dank der (offiziell deklarierten) Teilbarkeit der Tabletten ist es heute möglich, mit diesen Medikamenten ähnlich kostengünstig zu behandeln wie mit Betablockern oder Kalziumantagonisten. Für eine durchschnittliche Dosis lassen sich so Tageskosten zwischen 20 und 40 Rappen z.B. für Lisinopril, Perindopril,

Ramipril, Losartan und Valsartan erreichen. Für andere ACE-Hemmer liegen die Generikapreise etwas höher (um 50 Rappen); die Tageskosten von Sartanen, die noch nicht als Generika erhältlich sind, betragen meistens über 1 Franken.

Bilanz

Aufgrund der aktuellen Datenlage erscheint es nicht sinnvoll, global zwischen ACE-Hemmern und Sartanen zu wählen. Es empfiehlt sich vielmehr, die für die *einzelnen* Substanzen nachgewiesene Wirksamkeit und Verträglichkeit zu berücksichtigen.

Gesamthaft sind allerdings die ACE-Hemmer auch heute noch besser dokumentiert als die Sartane, insbesondere was die Zusatz-Indikationen anbelangt. (Nur drei von sieben Sartanen, nämlich Candesartan, Losartan und Valsartan, sind zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen.) Es kann aber nicht bezweifelt werden, dass die Sartane nach bisherigem Wissen weniger Nebenwirkungen verursachen als die ACE-Hemmer.

Unter den *ACE-Hemmern* sind neben Captopril (das heute vielleicht zu Unrecht oft gemieden wird) *Enalapril*, *Lisinopril*, *Perindopril* und *Ramipril* die Medikamente, die in grossen Studien bezüglich klinischer Endpunkte am besten untersucht worden sind. Wer also «konservativ» mit einem ACE-Hemmer behandeln will, wählt am besten eine dieser Substanzen, die alle auch als mehr oder weniger kostengünstige Generika erhältlich sind.

Gegen die Verwendung von *Losartan* oder *Valsartan*, die ebenfalls gut dokumentiert, besser verträglich als die ACE-Hemmer und als Generika wirtschaftlich vertretbar sind, gibt es jedoch heute kaum mehr gewichtige Argumente. Zu beachten ist allerdings, dass bisher noch kein generisches Kombinationspräparat von Losartan und Hydrochlorothiazid verfügbar ist. Dabei ist die Behandlung mit zwei separaten Generika-Präparaten zumutbar und kostengünstig. Zum Schluss noch ein Hinweis auf die Problematik der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Sartan: Obwohl sich in einzelnen Studien ein Vorteil einer solchen Kombination zeigen liess, muss ausdrücklich auf die *erheblichen Risiken* dieser Kombination hingewiesen werden. Die den beiden Gruppen eigenen Nebenwirkungen (Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie, Hypotonie) sind bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmer und Sartan signifikant häufiger.^{5,6}

Literatur

- 1 Ritzmann P. *pharma-kritik* 2009; 31: 69-72
- 2 Gysling E, Kochen M. *pharma-kritik* 1987; 9: 1-4
- 3 Haymore BR et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 495-9
- 4 Gosse P et al. *Blood Press Monit* 2007; 12: 141-7
- 5 Phillips CO et al. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6
- 6 McAlister FA et al. *CMAJ* 2011; 183: 655-62

Lösungen zu den Fragen im Jahrgang 33 (2010)

Hier finden Sie die richtigen Antworten zu den Fragen, die wir in der Nummer 19 des letzten Jahrgangs veröffentlicht haben.

- 1 A (+) B (+) C (-) D (+)
Siehe: Schwangerschaftsdiabetes, Heft Nr. 16/17
- 2 A (+) B (+) C (-) D (+)
Siehe: Methylphenidat, Heft Nr. 14
- 3 A (-) B (-) C (-) D (-)
Siehe: Denosumab, Heft Nr. 11, 13
- 4 A (+) B (+) C (+) D (-)
Siehe: Wundbehandlung, Heft Nr. 6/7
- 5 A (-) B (-) C (+) D (+)
Siehe: Japan. Enzephalitis, Heft Nr. 5
- 6 A (+) B (+) C (-) D (-)
Siehe: Liraglutid, Heft Nr. 1
- 7 A (+) B (-) C (+) D (+)
Siehe: Schwangerschaft, Heft Nr. 16/17
- 8 A (-) B (-) C (+) D (-)
Siehe: Ranolazin, Heft Nr. 13
- 9 A (-) B (-) C (+) D (-)
Siehe: Indacaterol, Heft Nr. 9
- 10 A (+) B (-) C (+) D (-)
Siehe: Wundbehandlung, Heft Nr. 6/7
- 11 A (+) B (+) C (+) D (-)
Siehe: Certolizumab, Heft Nr. 2
- 12 A (+) B (-) C (-) D (+)
Siehe: Dutasterid/Finasterid, Heft Nr. 18
- 13 A (-) B (-) C (+) D (-)
Siehe: Bazedoxifen, Heft Nr. 14
- 14 A (+) B (-) C (+) D (-)
Siehe: Agomelatin, Heft Nr. 12
- 15 A (+) B (+) C (-) D (-)
Siehe: Schwangerschaftshypertonie, Heft Nr. 8
- 16 A (+) B (-) C (+) D (+)
Siehe: Pregabalin, Heft Nr. 4
- 17 A (+) B (+) C (+) D (+)
Siehe: Diabetes, Heft Nr. 3
- 18 A (-) B (+) C (+) D (-)
Siehe: Saxagliptin, Heft Nr. 1
- 19 A (-) B (+) C (-) D (+)
Siehe: Fingolimod, Heft Nr. 15
- 20 A (+) B (-) C (-) D (-)
Siehe: Telbivudin, Heft Nr. 10
- 21 A (-) B (+) C (+) D (+)
Siehe: Wundbehandlung, Heft Nr. 6/7
- 22 A (-) B (-) C (+) D (+)
Siehe: Buprenorphin, Heft Nr. 3
- 23 A (-) B (-) C (-) D (-)
Siehe: Golimumab, Heft Nr. 18

- 24 A (-) B (+) C (-) D (+)
Siehe: Schwangerschaft, Heft Nr. 16/17
- 25 A (-) B (+) C (+) D (+)
Siehe: Sartane, Heft Nr. 12
- 26 A (+) B (+) C (+) D (+)
Siehe: Migräne, Heft Nr. 10
- 27 A (+) B (-) C (-) D (-)
Siehe: Eisencarboxymaltose, Heft Nr. 8
- 28 A (+) B (+) C (-) D (+)
Siehe: Leflunomid, Heft Nr. 4
- 29 A (+) B (-) C (+) D (-)
Siehe: Schwangerschaftsdiabetes, Heft Nr. 16/17
- 30 A (+) B (-) C (-) D (+)
Siehe: Certolizumab, Heft Nr. 2
- 31 A (+) B (+) C (+) D (-)
Siehe: Paracetamol, Heft Nr. 15
- 32 A (+) B (-) C (-) D (+)
Siehe: Bazedoxifen, Heft Nr. 14
- 33 A (-) B (+) C (+) D (+)
Siehe: Dronedaron, Heft Nr. 9
- 34 A (-) B (-) C (+) D (+)
Siehe: Wundbehandlung, Heft Nr. 6/7
- 35 A (-) B (-) C (+) D (+)
Siehe: Tocilizumab, Heft Nr. 2

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, unsere Dienstleistungen auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 33 (2011): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2011 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

A = in Österreich, D = in Deutschland

Cilazapril

A: Inhibace

D: Dynorm

Enalapril

A: Renitec und andere

D: Xanef und viele andere

Lisinopril

A: Acemin und andere

D: Acerbon und andere

Losartan

A: Cosaar und andere

D: Cozaar und andere

Ramipril

A: Hypren und andere

D: Delix, Vesdil und andere

Trandolapril

A: Gopten

D: Tarka, Udrik

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.