

ACE-Hemmstoffe

AABG: Preisgünstige Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Werner Menz im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe ADKA e. V.

Im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e. V. wurde eine Übersichtstabelle von den in Deutschland zugelassenen ACE-Hemmstoffen erstellt. Sie enthält klinisch relevante Daten, die eine rasche Entscheidung für eine preisgünstige Therapiealternative im Sinne des § 115c SGB V ermöglichen. Bei dieser Fassung handelt es sich um die aktualisierte Version der Publikation in *Krankenhauspharmazie* 2003;24:462–9.

Arzneimitteltherapie 2005;23:157–64.

Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde Captopril als erster Vertreter der ACE-Hemmer in die Therapie des arteriellen Bluthochdrucks eingeführt. Die direkte Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch die ACE-Hemmer offenbarte sich bald als erfolgreiches und zukunftssträchtiges Therapieprinzip. Rund 20 Jahre später befinden sich in Deutschland 13 verschiedene Hemmstoffe aus dieser Arzneimittelklasse auf dem Markt, fünf davon sind inzwischen auch als preisgünstige Generika verfügbar.

Alle ACE-Hemmer wirken pharmakodynamisch gleich. Durch Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzyms (identisch mit Kininase II) verhindern sie sowohl die Umwandlung des inaktiven Angiotensin I in den potenten Vasokonstriktor Angiotensin II als auch den Abbau des Vasodilatators Bradykinin (**Abb. 1**). Beides führt zu einer Blut-

drucksenkung. Der gleiche Wirkungsmechanismus, das gruppenspezifische Nebenwirkungsprofil, die fast identischen Wechselwirkungen und Kontraindikationen bilden eine günstige Voraussetzung für eine Aut-simile-Substitution. Die nachfolgende Vergleichstabelle (**Tab. 1**) dient als Entscheidungshilfe für die Aut-simile-Auswahl eines preisgünstigen ACE-Hemmers. Der Tabellenaufbau stützt sich auf eine von der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker erstellten Mastertabelle [1]. Falls keine Literaturstellen angegeben werden, stammen die in der Übersichtstabelle zusammengetragenen Informationen aus den aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Präparate.

1. Zugelassene Indikationen

Primär wurden die ACE-Hemmer für die Therapie des Bluthochdrucks ent-

wickelt. Daher überrascht es nicht, dass alle 13 ACE-Hemmer für die Indikation Hypertonie zugelassen sind. Acht davon haben auch die Zulassung für die Herzinsuffizienz. Weitere Indikationsgebiete der ACE-Hemmer sind eine linksventrikuläre Dysfunktion, die Postmyokardinfarkt-Therapie und die Nephropathie (diabetische und nicht-diabetische). Erst kürzlich wurde Ramipril als bisher einzigem die Zulassung für die kardiovaskuläre Sekundärprävention bei Hochrisikopatienten erteilt. Interessanterweise ist der klinische Nutzen der ACE-Hemmer für die Indikationen Herzinsuffizienz, Postmyokardinfarkt und Nephropathie weitaus besser belegt als für die Indikation des unkomplizierten Bluthochdrucks. Im Gegensatz zur Hypertonie liegen für diese Indikationen inzwischen mehrere Studien vor, die den Maßstäben einer Evidenz-basierten Medizin genügen.

2. Formulierungen

Lediglich Gopten® und Udrik® liegen als Kapseln vor, alle anderen aufgeführten Arzneimittel stehen als nicht retardierte und überwiegend teilbare Tabletten zur Verfügung. Darüber hinaus sind die Präparate Pres®, Xanef® und Accu-

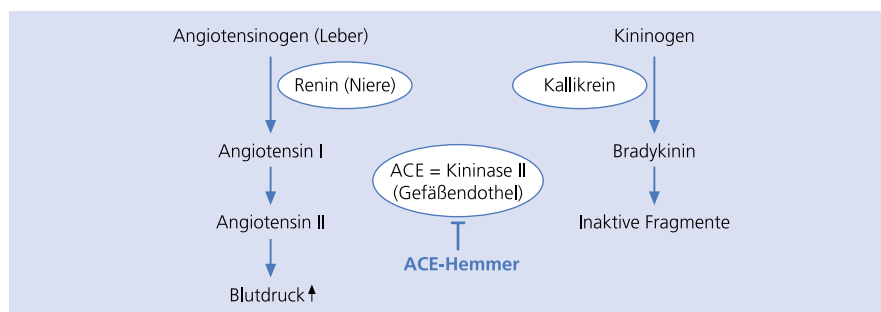


Abb. 1. Das klassische Renin-Angiotensin-System und seine Verknüpfung mit dem Kallikrein-Kinin-System

Dr. Werner Menz, Apotheke des Theresienkrankenhauses und der St. Hedwig Klinik GmbH, Bassermannstr. 1, 68165 Mannheim

pro® auch als Ampullen für die i. v. Applikation im Handel.

Grundsätzlich spricht nichts gegen die Applikation eines ACE-Hemmers über eine Magen-Darm-Sonde. Allerdings wurde die Sondengängigkeit der Präparate nicht von allen Herstellern explizit untersucht.

Die Beurteilung der Anwenderfreundlichkeit beschränkt sich auf die drei Punkte Tablettengröße (siehe Übersichtstabelle), Bequemlichkeit der Entnahme aus dem Primärbehältnis und Praktikabilität der Teilbarkeit. Bei runden oder quadratischen Tablettenformen werden die Durchmesser (\emptyset), bei länglichen Tabletten deren Länge angegeben. Alle untersuchten Präparate lassen sich leicht entblistern. Die Teilbarkeit von Fempress® ist trotz Bruchrille schwierig und bei Accupro® führt Teilung zu ungleichen Bruchhälften. Alle anderen Präparate sind leicht teilbar.

3. Dosierungen

Die Anfangsdosierung eines ACE-Hemmers sollte bei Patienten mit einem aktivierten Renin-Angiotensin-System oder schwerer Hypertonie sehr niedrig gewählt werden, um zu starke Blutdruckabfälle zu vermeiden. Erkrankungen oder Situationen, die zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führen, sind beispielsweise eine Hyponatriämie, Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen, Diarrhö oder als Folge einer vorbestehenden Diuretika-Therapie sowie eine Herzinsuffizienz und eine renale Hypertonie.

Die Äquivalenzfaktoren für die einzelnen Wirkstoffe stammen aus einer Veröffentlichung im Bundesanzeiger [2]. Äquivalenzberechnungen beruhen in der Regel auf Surrogatparametern, beispielsweise dem Ausmaß der Blutdrucksenkung, und weniger auf klinischen Daten. Falls die Dosisberechnung bei einer Aut-simile-Substitution mit Hilfe der Äquivalenzfaktoren erfolgt, sollte sie immer auch mit den Dosierungsempfehlungen aus den Fachinformationen der Hersteller abgeglichen werden.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve der ACE-Hemmer verläuft relativ flach, das heißt,

in einem höheren Dosisbereich führen ACE-Hemmer nur selten zu weiteren klinisch relevanten Blutdrucksenkungen. Ist eine stärkere Blutdrucksenkung erwünscht, muss der ACE-Hemmer mit einem Präparat aus einer anderen Antihypertensiva-Klasse, beispielsweise mit Diuretika kombiniert werden. Hingegen sollte auf Grund der klinischen Datenlage bei der Therapie der Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt beziehungsweise zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisikopatienten eine – sofern verträglich – deutlich höhere Dosierung als die in der Hypertoniebehandlung übliche angestrebt werden.

4. Pharmakokinetik

Die ACE-Hemmer unterscheiden sich zum Teil deutlich sowohl in ihren pharmakokinetischen als auch in ihren Enzymbindungseigenschaften. Im klinischen Alltag scheinen diese Unterschiede jedoch keine große Relevanz zu besitzen, da durch die Entwicklung entsprechender Wirkungsstärken und bei Berücksichtigung der aktuellen Dosierungsempfehlungen keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit festzustellen sind. Daher findet die Pharmakokinetik in dieser Tabelle keine Beachtung.

5. Relevante unerwünschte Wirkungen [3]

ACE-Hemmer werden im Allgemeinen recht gut vertragen. Häufigste Nebenwirkung ist ein trockener Reizhusten. In doppelblinden Studien tritt er in 1 bis 5 % aller Fälle auf, in offenen Anwendungsbeobachtungen bis zu 20 %. Ein Präparatewechsel innerhalb dieser Arzneimittelklasse beseitigt in der Regel dieses Problem nicht. Ebenso klinisch bedeutsam sind die initiale Hypotonie, eine Hyperkaliämie, die Zunahme einer Niereninsuffizienz und das seltene, aber potenziell lebensbedrohliche angioneurotische Ödem. Die in **Tabelle 2** angegebenen Inzidenzen sind Durchschnittswerte aus großen Interventionsstudien, Anwendungsbeobachtungen und Postmarketing-Beobachtungen.

6. Relevante Wechselwirkungen

Ebenso wie die unerwünschten Wirkungen sind die Wechselwirkungen der ACE-Hemmer mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln überwiegend gruppenspezifischer Art. Die klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen sind **Tabelle 3** zu entnehmen.

7. Klinischer Nutzen

Der klinische Nutzen der ACE-Hemmer ist ohne Zweifel in einer Vielzahl von Untersuchungen immer wieder belegt worden. Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, wollte man alle mit ACE-Hemmern durchgeführten klinischen Studien auflisten. In der Übersichtstabelle werden daher nur die großen Studien erwähnt, in denen als primärer Endpunkt die kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität allein oder in Kombination mit weiteren klinischen Endpunkten untersucht wurde. Das Ausmaß des klinischen Nutzens wird in der Tabelle als relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität dargestellt. Die relative Risikoreduktion wird folgendermaßen berechnet: (Kontrollereignisraten minus Ereignisraten in der experimentellen Gruppe) dividiert durch Kontrollereignisraten.

8. Dokumentation

Die in der Übersichtstabelle erwähnten Daten zu der Anzahl behandelter Patienten in und außerhalb von Studien sind das Ergebnis einer Anfrage bei den jeweiligen Herstellern. Bedauerlicherweise waren viele Hersteller nicht in der Lage, hierüber eine Aussage zu treffen. Überdies sind die angegebenen Zahlenwerte allenfalls als grobe Schätzungen zu betrachten.

9. Kosten DDD

Als Grundlage für einen Kostenvergleich wurde die aus den Äquivalenzfaktoren berechnete oder die in den Fachinformationen empfohlene mittlere Erhaltungsdosis für die Hypertoniebehandlung herangezogen. Die Tagestherapiekosten basieren auf dem Apothekenverkaufspreis einer N3-Packung der entsprechenden Arzneimittelstärke [4]. Eine Kostenkalkulation von Importen

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer

Wirkstoff (Handelsname)	Captopril (z. B. Lopirin®, Tensobon®)	Enalapril (z. B. Xanef®, Pres®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt (EF ≤ 40 %) Diab. Nephropathie bei Typ-I-Diabetes (Proteinurie > 500 mg/Tag)	Hypertonie Herzinsuffizienz Asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 35 %)
2. Formulierungen	Tabletten	Tabletten, Ampullen zu 1,25 mg
2.1 Anzahl	25/50 mg, zusätzlich 12,5 mg bei Lopirin	2,5/5/10/20 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralia	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Lopirin: Länge 10,2 mm (12,5 mg); Ø 6,4 mm (25 mg); Länge 11,3 mm (50 mg) Tensobon: Ø 9,0 mm	Xanef: Länge 8,5 mm (2,5 mg) bzw. 11,0 mm (5 + 10 + 20 mg) Pres: Ø 7,0 mm (2,5 mg); Länge 12,0 mm (5 + 10 + 20 mg)
3. Dosierungen		
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie: ID: 2 x 12,5 mg ErhD: bis 2 x 25 mg bzw. 1 x 50 mg THD: 150 mg Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt: am 1. Tag 1 x 6,25 mg dann 3 x 12,5 mg ErhD: 2–3 x 25 mg THD: 3 x 50 mg	Herzinsuffizienz: ID: 2 x 6,25 mg ErhD: 25–75 mg THD: 150 mg Diabetische Nephropathie (Proteinurie > 500 mg/Tag und Creatinin im Serum < 2,5 mg/dl): TD 75 mg (verteilt auf 2–3 Gaben)
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	5,0	1,0
3.3 Dosisanpassung		
3.3.1 Alter	ID: 2 x 6,25 mg/ErhD: 25–50 mg/THD: 100 mg	Dosierung abhängig von der Nierenfunktion(**a)
3.3.2 Leberinsuffizienz	ID: 2 x 6,25 mg/ErhD: 25–50 mg/THD: 100 mg	
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 20–59 ml/min bzw. Creatinin im Serum 1,8–5 mg/dl: ID: 2 x 6,25 mg/ErhD: 25–50 mg/THD: 75 mg Creatinin-Clearance < 20 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 5 mg/dl: ErhD: 6,25–25 mg	Creatinin-Clearance > 30 und < 80 ml/min(**a): ID: 5–10 mg Creatinin-Clearance > 10 ml/min und ≤ 30 ml/min(**a): ID: 2,5 mg Creatinin-Clearance ≤ 10 ml/min(**a): ID: 2,5 mg an Dialysetagen
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Ja
5. Relev. unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6. Relevante Wechselwirkungen		
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität) (RR = relatives Risiko)	SAVE [8]: 17 % ISIS-4 [9]: 6,4 % CAPPP [10]: 3,1 %	CONSENSUS [11]: 27 % CONSENSUS II [12]: Zunahme des RR um 9,2 % V-HeFT II [13]: 14,2 %, SOLVD [14]: 11,4 %, SOLVD [15]: 6,0 % STOP-Hypertension-2 [16]: Zunahme RR um 3,4 % ANBP2 [17]: 7,3 % vs. Diuretikum
8. Dokumentation		
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Weit mehr als 100 000	Keine Angaben
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,49 Euro (2 x 25 mg)	0,47 Euro (Xanef 1 x 20 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	44	31

(**a): Angegeben sind die Dosierungsempfehlungen aus der aktuellen Fachinformation von Xanef® (Stand: Mai 2004). Für Pres® gelten weiterhin die Dosierungsangaben aus der Vorgänger-Version dieses Beitrags. Eine Aktualisierung der Fachinformation von Pres® im Sinne einer Dosierungsangleichung ist laut telefonischer Aussage des Herstellers nichts vorgesehen. Somit werden für Arzneimittel, die den Wirkstoff Enalapril enthalten, unterschiedliche Dosierungen in den Fachinformationen und Packungsbeilagen genannt. Dies sollte aus Gründen der Arzneimittelsicherheit möglichst rasch vereinheitlicht werden.

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Lisinopril (z. B. Acerbon®, Coric®)	Ramipril (Delix®, Vesdil®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz Akuter Myokardinfarkt bei hämodynamisch stabilem Zustand (systolischer Blutdruck > 100 mm Hg, Creatinin im Serum < 1,8 mg/dl und Proteinurie < 500 mg/Tag)	Hypertonie Herzinsuffizienz (NYHA II+III) nach Herzinfarkt (2–9 Tage alt) Nicht-diabetische glomeruläre Nephropathie (Creatinin-Clearance < 70 ml/min/1,73 m ² , Proteinurie > 1 g/Tag) Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisikopatienten
2. Formulierungen	Tabletten	Tabletten
2.1 Anzahl	2,5/5/10/20 mg	2,5/5/10 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralia	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Acerbon: Ø 6,5 mm (2,5 + 5 mg), 8,6 mm (10 mg) bzw. 8,5 mm (20 mg) Coric: Länge 8,5 mm (2,5 mg), 8,0 mm (5 mg) bzw. 10,4 mm (10 + 20 mg)	Delix und Vesdil: Länge 8,0 mm (2,5 + 5 mg) bzw. 7,1 mm (10 mg)
3. Dosierungen		
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Vor, zu oder nach den Mahlzeiten
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltung (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie: ID: 5 mg/ErhD: 10 mg THD: 40 mg Akuter Myokardinfarkt (Therapie über 6 Wochen): ID: 2,5–5 mg ErhD: 5–10 mg	Herzinsuffizienz: ID: 2,5 mg/THD: 35 mg
		Hypertonie: ID: 2,5 mg ErhD: 2,5–5 mg THD: 10 mg Nicht-diabetische glomeruläre Nephropathie: ID: 1,25 mg ErhD: 5 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	1,0	0,25
3.3 Dosisanpassung		
3.3.1 Alter	ID: 2,5 mg/ErhD: 5–10 mg/ THD: 20 mg	ID: 1,25 mg
3.3.2 Leberinsuffizienz		
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: ID: 2,5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg	Creatinin-Clearance < 60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 mg/dl: ID: 1,25 mg ErhD: 2,5 mg THD: 5 mg
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Kaum
5. Relev. unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6. Relevante Wechselwirkungen		
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität) (RR = relatives Risiko)	GISSI-3 [18]: 11,1 % ATLAS [19]: 5,5 % ALLHAT [20]: Zunahme des RR um 0,38 % vs. Chlortalidon, Zunahme des RR um 5,3 % vs. Amlodipin STOP-Hypertension-2 [16]: Zunahme des RR um 3,4 %	AIRE [21]: 25,1 % APRES [22]: 75,3 % HOPE [23]: 15,2 %
8. Dokumentation		
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Mehrere Millionen mit Acerbon®	Rund 75 Millionen mit Delix®
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,32 Euro (1 x 10 mg)	0,31–0,42 Euro (2,5–5 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	20	15

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Fosinopril (Fosinorm®, Dynacil®)	Benazepril (Cibacen®)	Trandolapril (Gopten®, Udrik®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt (Ejektionsfraktion ≤ 35 %)
2. Formulierungen	Tabletten	Filmtabletten	Kapseln
2.1 Anzahl	10/20 mg, zusätzlich 5 mg bei Dynacil	5/10/20 mg	0,5/2 mg, zusätzlich 1 mg bei Udrik®
2.2 Teilbarkeit der Oralien	Bis auf 5 mg alle teilbar	Alle teilbar	
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Fosinorm: Ø 8,6 mm Dynacil: Ø 6,0 mm (5 mg), bzw. 8,0 mm (10 + 20 mg)	Länge 11,2 mm	Gopten: Länge 14,5 mm Udrik: Länge 14,3 mm
3. Dosierungen			
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten	Vor, während oder nach dem Frühstück
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie und Herzinsuffizienz: ID: 1 x 10 mg ErhD: 10 mg THD: 40 mg	Hypertonie: ID: 1 x 10 mg ErhD: 10 mg THD: 40 mg Herzinsuffizienz: ID: 1 x 2,5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg	Hypertonie: ID: 1 x 1 mg ErhD: 1 x 1–2 mg THD: 4 mg Linksventrikuläre Dysfunktion: Ab 3. Tag 1 x 0,5 mg Dann: 1 x 1 mg THD: 1 x 4 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	1,5	1,0	0,2
3.3 Dosisanpassung			
3.3.1 Alter		Keine Dosierungsänderung	Keine Dosierungsänderung
3.3.2 Leberinsuffizienz	i. d. R. keine Dosisreduktion	Keine Dosierungsänderung	ID: 0,5mg THD: 2mg
3.3.3 Niereninsuffizienz	i. d. R. keine Dosisreduktion	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: keine Dosierungsänderung	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: keine Dosierungsänderung
3.3.4 Dialysierbarkeit	Kaum	Sehr gering	Nicht quantitativ
5. Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6. Relevante Wechselwirkungen			
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität)	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien	TRACE [24] 17,6 %
8. Dokumentation			
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Rund 5 000	Von 1988 bis 1993: 20 875; ab 1994 keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Keine Angaben	Millionen	Von 8/2000 bis 8/2002: 576 000 Packungen von Udrik®
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,28–0,38 Euro (10–20 mg)	0,42 Euro (1 x 10 mg)	0,43 Euro (1 x 2 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	Keine	Keine	Keine

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Perindopril (Coversum®)	Quinapril (z. B. Accupro®)	Cilazapril (Dynorm®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie
2. Formulierungen	Tabletten	Filmtabletten, Ampullen zu 5 mg	Filmtabletten
2.1 Anzahl	2/4 mg	5/10/20 mg	0,5/1/2,5/5 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralien	4 mg teilbar	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Ø 5 mm (2 mg) Länge 8 mm (4 mg)	Länge 9,6 mm (5 mg); Ø 9,3 mm (10 mg) bzw. 8,8 mm (20 mg)	Länge 10,1 mm (0,5 mg), 10,2 mm (1 mg), 11,7 mm (2,5 mg) bzw. 11,6 mm (5 mg)
3. Dosierungen			
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie: ID: 1 x 4 mg ErhD: 1 x 4 mg THD: 8 mg Herzinsuffizienz: ID: 1 x 2 mg ErhD: 1 x 4 mg THD: 4 mg	Hypertonie: ID: 10 mg ErhD: 10 mg THD: 2 x 20 mg Herzinsuffizienz: ID: 2 x 2,5 mg ErhD: 10–20 mg THD: 2 x 20 mg	ID: 1,25 mg ErhD: 2,5 mg THD: 5 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	0,4	1,0	0,25
3.3 Dosisanpassung			
3.3.1 Alter	ID: 1 x 2 mg ErhD: 1 x 2 mg THD: 4 mg	ID: 5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg	ID: 0,5 mg ErhD: 1 mg THD: 2,5 mg
3.3.2 Leberinsuffizienz			
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: ID: 1 x 2 mg ErhD: 1 x 2 mg THD: 4 mg	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: ID: 5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg Creatinin-Clearance 10–30 ml/min: ID: 2,5 mg ErhD: 2,5 mg THD: 5 mg	Creatinin-Clearance 40–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: ID: 0,5 mg ErhD: 1 mg THD: 2,5 mg
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Kaum	Nur gering (10–15 %)
5. Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6. Relevante Wechselwirkungen			
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität)	PROGRESS [25] 4 % EUROPA [26] 11,6 %	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien
8. Dokumentation			
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Keine Angaben	770 Millionen Tabletten innerhalb von 6 Jahren	Rund 30 Millionen
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,58 Euro (1 x 4 mg)	0,27 Euro (1 x 10 mg)	0,31 Euro (1 x 2,5 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	Keine	8	Keine

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Spirapril (Quadropril®)	Moexipril (Fempress®)	Imidapril (Tanatril®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie	Hypertonie	Hypertonie
2. Formulierungen	Tabletten	Filmtabletten	Tabletten
2.1 Anzahl	6 mg	7,5/15 mg	5/10/20 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralia	Teilbar	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Ø 7,4–7,7 mm	Ø 6,2 mm (7,5 mg) bzw. 8,2 mm (15 mg)	Länge 8,9–9,4 mm (5 mg), 9,9–10,4 mm (10 mg) bzw. 10,7–11,1 mm (20 mg)
3. Dosierungen			
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Vor dem Frühstück	Vor dem Essen
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	ID: 3 mg ErhD: 6 mg	ID: 7,5 mg ErhD: 7,5–15 mg THD: 30 mg	ID: 1 x 5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]		1,5	
3.3 Dosisanpassung			
3.3.1 Alter	Keine Dosierungsänderung	Keine Dosierungsänderung	ID: 1 x 2,5 mg THD: 1 x 10 mg
3.3.2 Leberinsuffizienz	Keine Dosierungsänderung		ID: 1 x 2,5 mg
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: keine Dosierungsänderung Creatinin-Clearance 10–30 ml/min: ID: 3 mg THD: 6 mg	Creatinin-Clearance 40–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: keine Dosierungsänderung	Creatinin-Clearance 30–80 ml/min: ID: 2,5 mg Creatinin-Clearance 10–29 ml/min: Nicht empfohlen Creatinin-Clearance < 10 ml/min (Nierenversagen mit/ohne Hämodialyse): kontraindiziert
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Nein	Ja
5. Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6. Relevante Wechselwirkungen			
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität)	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien
8. Dokumentation			
8.1 Patienten in Studien [6]	Mindestens 3 200	Rund 4 100	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Keine Angaben	Rund 3,8 Millionen	Von 4/2002 bis 9/2002 rund 830 000
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,61 Euro (1 x 6 mg)	0,39 Euro (1 x 15 mg)	0,40–0,53 Euro (5–10 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	Keine	Keine	Keine

patentgeschützter ACE-Hemmer wurde nicht durchgeführt. Die Verordnung preisgünstiger Generika führt im Vergleich zum Originalpräparat zu einer etwa 20%igen Reduktion der Kosten, bei Captopril werden die Kosten durchschnittlich um 35% gesenkt. Auch 2004 wurden im Vergleich zu 2003 die Kosten nochmals zum Teil beträchtlich gesenkt [4]

10. Anzahl verfügbarer Generika

Von den 13 ACE-Hemmstoffen stehen zurzeit nur fünf Wirkstoffe Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril und Quinapril als Generika auf dem Markt zur Verfügung [4].

Literatur

1. Krämer I. § 115c SGB V gemäß Arzneimittelauflagen-Begrenzungs-gesetz (AABG). Krankenhauspharmazie 2003;24:202–7.
2. Bundesanzeiger 1998;174:13858.
3. Scholze J, Dominiak P. Antihypertensive Substanzklassen. In: Scholze J (Hrsg.). Hypertonie, Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen. 2. Aufl. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag, 1999:114–6.
4. Lauer-Taxe vom 5. August 2004.
5. www.pharmatrix.de/sonde/

Tab. 2. Relevante unerwünschte Wirkungen von ACE-Hemmern mit Inzidenzangaben [3]

Unerwünschte Wirkung	Inzidenz
Trockener Reizhusten	5–10 %
Hypotonie	1 % (häufiger bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz)
Reversibler Creatinin-/Urea-N-Anstieg	< 1 % (häufiger bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz)
Hyperkaliämie	< 1 % (häufiger bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz)
Gastrointestinale Symptome (Diarrhö, Übelkeit, Oberbauchschmerz)	1–3 %
Transaminasenanstiege	1 %
Hautveränderungen (Exantheme, Urtikaria, Juckreiz)	3–5 %
Allgemeine Symptome (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel)	1–5 %
Hämatopoetische Störungen (Neutropenie, Anämie, Thrombopenie)	< 0,1 %
Geschmacksstörungen	< 0,1 %
Proteinurie	< 0,1 %
Angioneurotisches Ödem	Rund 0,01 %

Tab. 3. Relevante Wechselwirkungen von ACE-Hemmern

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln
Antihypertensiva: Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts der ACE-Hemmer
Analgetika, Antiphlogistika: mögliche Abschwächung des blutdrucksenkenden Effekts der ACE-Hemmer
Kalium, kaliumsparende Diuretika, Heparin: verstärkte Zunahme der Serum-Kalium-Konzentration
Lithium: Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration
Hypnotika, Narkotika, Anästhetika: verstärkter Blutdruckabfall
Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Corticoide, Procainamid: Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie
Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts von Insulin und oralen Antidiabetika
Mg ²⁺ und Al ³⁺ enthaltende Antazida: Reduktion der Resorption von Fosinopril
Antazida: Verringerung der Bioverfügbarkeit von Trandolapril und Imdidapril
Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
Kochsalz: Abschwächung der blutdrucksenkenden und Symptome der Herzinsuffizienz verbessernden Wirkung von ACE-Hemmern
Alkohol: verstärkte Alkoholwirkung

6. Herstellerangaben

7. Gelbe Liste Identia 2003. 14. Auflage. Neuenburg: Medi Media Der Wissensverlag, 2003.

8. Pfeffer MA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:669–77.

9. ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995;345:669–85.

10. Hansson L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611–6.

11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987;316:1429–35.

12. Swedberg K, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:678–84.

13. Cohn JN, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:303–10.

14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293–302.

15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced

left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685–91.

16. Hansson L, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751–6.

17. Wing LMH, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348:583–92.

18. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:1115–22.

19. Packer M, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999;100:2312–8.

20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–97.

21. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342:821–8.

22. Kjoller-Hansen L, et al. The ACE inhibition post revascularization study (APRES). J Am Coll Cardiol 2000;35:881–8.

23. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000;342:145–53.

24. Kober L, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995;333:1670–6.

25. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033–41.

26. Europa Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the Europa study). Lancet 2003;362:782–8.

Buchtip

Michael Böhm, Thomas Eschenhagen. **Arzneimitteltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen.** XXV, 360 S., 66 s/w Abb., 116 s/w Tab., gebunden 78 Euro. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2003.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de