

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Aliskiren (Rasilez®)

Der neue, teure Renininhibitor Aliskiren bringt nach derzeitigem Wissensstand für die antihypertensive Behandlung keine Vorteile. Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer und langwirksame Kalziumantagonisten stehen als Therapeutika der ersten Wahl für die Erstbehandlung und Monotherapie einer unkomplizierten Hypertonie zur Verfügung. Die Behandlung der komplizierten Hypertonie richtet sich nach den Hochdruckfolge- und Begleiterkrankungen (z. B. ACE-Hemmer und Betablocker bei Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt). Bei höherem Ausgangsblutdruck ist in der Regel eine Kombinationstherapie indiziert.

Indikation

- Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Eine antihypertensive Arzneimitteltherapie ist erst einzuleiten, wenn nicht medikamentöse Maßnahmen zu keiner befriedigenden Blutdruckeinstellung führen. Das Stadium der Hypertonie und das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko sind bei der Entscheidung für eine Pharmakotherapie stets zu beachten (1).
- Die Monotherapie mit Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern oder langwirksamen Kalziumantagonisten ist bei leicht erhöhtem Ausgangsblutdruck (Hypertonie Stadium 1) und gering erhöhtem kardiovaskulären Risiko Therapie der ersten Wahl. Dabei sind spezielle Indikationen wie Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen sowie Unverträglichkeiten zu berücksichtigen. Für diese etablierten Wirkstoffgruppen einschließlich AT₁-Antagonisten ist im Gegensatz zu dem Renininhibitor Aliskiren die Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität anhand klinischer Endpunkte belegt (1–4).
- Bei ungenügendem antihypertensiven Effekt (Blutdruck > 140/90 mm Hg) mit einer Monotherapie sollte ein Behandlungsversuch mit einem Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffgruppe oder der Wechsel auf eine Kombinationstherapie mit zwei, bei Bedarf auch drei Antihypertensiva erfolgen. Eine primäre Kombinationstherapie ist bei höherem Ausgangsblutdruck (Hypertonie Stadium 2 und 3) und bei deutlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu erwägen (1–3). Auch für die Kombinationstherapie der Hypertonie bringt Aliskiren keinen zusätzlichen Nutzen.
- Ein Wechsel von den etablierten Antihypertensiva auf das teurere Aliskiren, dessen Blutdruck senkende Wirkung nur für Patienten mit Hypertonie Stadium 1 und 2 belegt ist, bringt weder für die Mono- noch für die Kombinationstherapie des Bluthochdrucks Behandlungsvorteile, sondern erhöht nur die Kosten. Die geringe und vom Fettgehalt der Nahrung abhängige Bioverfügbarkeit von Aliskiren kann eine schlechte Steuerbarkeit zur Folge haben. Die Folgen eines starken reaktiven Anstieges der Plasma-Reninkonzentration, die durch Aliskiren nicht unvollständig blockiert wird, sind ungeklärt. Dieser Konzentrationsanstieg ist größer als unter ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten. Eine Reduktion der Hypertoniefolgeschäden ist bisher nicht nachgewiesen. Langzeitdaten zur klinischen Wirksamkeit und zur Sicherheit liegen nicht vor (5–8). Da es sich um ein neues Wirkprinzip handelt, sind Analogieschlüsse von Wirkung auf Wirksamkeit nicht möglich.

Wirkungsweise

Aliskiren ist ein oral wirksamer Inhibitor des humanen Renins. Es handelt sich um ein neues Wirkprinzip. Aliskiren blockiert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin-I. Dies führt zur Senkung des Blutdrucks. Die orale Bioverfügbarkeit ist gering

und beträgt etwa 2–3 % und wird durch fettreiche Kost verringert. Die maximale Konzentration im Blutplasma wird in ein bis vier Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Aliskiren ist mit 24 Stunden relativ lang (8).

Wirkung

Aliskiren wurde in 14 Studien mit über 10.000 Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht. An 13 der Studien nahmen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie teil, eine Studie wurde bei Patienten mit schwerer Hypertonie durchgeführt. In fünf randomisierten, doppelblinden Studien mit den zugelassenen Dosierungen von 150 mg und 300 mg wurden die Wirkungen von Aliskiren in Form einer Monotherapie vs. Placebo verglichen. Die Blutdrucksenkung durch Aliskiren war gegenüber Placebo in allen Studiengruppen bis auf eine (150 mg Aliskiren vs. Placebo) signifikant (mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks um 11–15 mm Hg

unter Aliskiren vs. 5–9 mm Hg unter Placebo; mittlere Senkung des diastolischen Blutdrucks 9–14 mm Hg unter Aliskiren vs. 3–5 mm Hg unter Placebo). Weiterhin wurde die Wirkung von Aliskiren – allein oder in Kombination mit anderen Blutdruck senkenden Arzneimitteln – verglichen. In den direkten Vergleichen von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva (Hydrochlorothiazid, Atenolol, Ramipril, Amlodipin und Valsartan) war die blutdrucksenkende Wirkung vergleichbar stark. Die Blutdrucksenkung durch eine Kombinationsbehandlung war stärker im Vergleich zur Monotherapie (mittlere systolische Blutdrucksenkung

–1 bis –7 mm Hg, mittlere diastolische Blutdrucksenkung –1 bis –4 mm Hg), allerdings nicht in allen Studiengruppen (6;9). Bei einer Kombinationsbehandlung mit AT₁-Rezeptorantagonisten

(duale Reninblockade) besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie (10). Gleiches gilt für die Kombination mit ACE-Hemmern.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (6;8)

- Nebenwirkungen:
 - Häufig: Diarrhö,
 - gelegentlich: Hautausschlag,
 - selten: Angioödem – falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hinweisen, sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren.
 - Husten,
 - Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit,
 - Hyperkaliämie (Überwachung der Serumelektrolyte und der Nierenfunktion bei Diabetikern, Patienten mit Nierenerkrankungen und Patienten mit Herzinsuffizienz vor allem zu Therapiebeginn und bei zusätzlichen die Kaliumkonzentration erhöhenden Ereignissen oder Behandlungen).
- Interaktionen:
 - Die gleichzeitige Verabreichung von Azolantimykotika (z. B. Itraconazol) führt zu einem 1,8-fachen Anstieg der Plasmaspiegel von Aliskiren, die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin zu einem 1,5-fachen Anstieg.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid und Aliskiren können die Plasmaspiegel von Furosemid bis zu 49 % gesenkt werden. In klinischen Fällen von Volumenüberlastung muss daher die Furosemiddosis erhöht werden, um eine Wirkungsverminderung zu vermeiden.
- Kontraindikationen:
 - Keine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit,
 - keine Anwendung im Kindesalter.
- Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/Min., Dialyse, nephrotisches Syndrom) sollte Aliskiren nicht verordnet werden, da es in dieser Patientengruppe nicht geprüft wurde.

Kosten

Im Vergleich zu einer Therapie mit Antihypertensiva der ersten Wahl erhöht eine Umstellung auf Aliskiren die Kosten für eine antihypertensive Therapie.

Antihypertensiva ¹				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ²	Dosis	Kosten 4 Wochen [€]
Renininhibitor				
Aliskiren	Rasilez®	150 mg	150 – 300 mg ³	32,41 – 38,34
Diuretikum				
Hydrochlorothiazid	Generikum	25 mg	12,5 – 25 mg ⁴	ab 4,17 – ab 4,59
Betablocker				
Bisoprolol	Generikum	10 mg ⁵	2,5 – 10 mg ⁴	ab 3,58 – ab 4,60
ACE-Hemmer				
Enalapril	Generikum	10 mg	2,5 – 40 mg ⁴	ab 3,63 – 7,41
Ramipril	Generikum	2,5 mg	1,25 – 10 mg ⁴	3,65 – ab 4,93
Kalziumantagonisten				
Amlodipin	Generikum	5 mg	5 – 10 mg ⁴	ab 4,00 – ab 4,00
Nitrendipin	Generikum	20 mg	10 – 40 mg ⁴	ab 3,67 – ab 8,14
AT₁-Antagonisten				
Candesartan	Atacand®, Blopress®	8 mg	4 – 16 mg ⁴	ab 19,62 ⁶ – ab 29,04 ⁶
Valsartan	Cordinate®, Diovan®, Provas®	80 mg	80 – 160 mg ⁴	25,61 – 31,00

Stand Laueraxe: 01.02.2008 - ¹Zu den Antihypertensiva sind nur einzelne Wirkstoffe aufgeführt; weitere finden Sie in den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie der arteriellen Hypertonie (1), ²nach ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt 2008, ³Dosierung gemäß Fachinformation, ⁴Dosierungen zur Langzeittherapie gemäß (1), ⁵bezogen auf Bisoprololhemifumarat, ⁶Importe vorhanden

Literatur

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Auf einen Blick: Arterielle Hypertonie. Handlungsleitlinie Hypertonie aus Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie (2. Auflage): http://www.akdae.de/35/75_Hypertonie_2004_2Auflage_K.pdf. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 31, Sonderheft 2, April 2004.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A et al.: 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1751-1762.
- Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie: <http://www.hochdruckliga.de/Leitlinien-Therapie2007.pdf>. Zuletzt geprüft: 07. Februar 2008.
- National Institute for Clinical Excellence: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care: partial update: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HypertensionGuide.pdf>. Royal College of Physicians, London: 2006. Zuletzt geprüft: 07. Februar 2008.
- Sealey JE, Laragh JH: Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. Am J Hypertens 2007; 20: 587-597.
- Novartis Pharma: Fachinformation "Rasilez®". Stand: August 2007.
- FDA / CDER: Approval Letter: Tektura (Aliskiren) Tablets. Company: Novartis Pharmaceuticals Corporation. Application No.: 021985. Approval Date: 03/05/2007: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2007/021985s000_APPROV.pdf. Zuletzt geprüft: 07. Februar 2008.
- EMA: Rasilez®: European Public Assessment Report (scientific discussion, 03.09.2007): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 07. Februar 2008.
- EMA: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Rasilez. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit (Stand: 03.09.2007): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-de1.pdf>. EMA/H/C/780. Zuletzt geprüft: 07. Februar 2008.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S et al.: Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. Lancet 2007; 370: 221-229.