

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Amlodipin/Valsartan (Exforge®)

Das Kombinationspräparat Amlodipin/Valsartan (Exforge®) bringt nach derzeitigem Wissensstand für die antihypertensive Behandlung keine Vorteile. Erst bei höherem Ausgangsblutdruck ist in der Regel eine Kombinationstherapie entweder mit Einzelwirkstoffen oder mit einer Fixkombination indiziert. 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.

### Indikation

- Behandlung der essentiellen Hypertonie.
- Zur Behandlung von Patienten, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Die Monotherapie mit Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern oder langwirksamen Kalziumantagonisten ist bei leicht erhöhtem Ausgangsblutdruck (Hypertonie Stadium 1) und gering erhöhtem kardiovaskulären Risiko indiziert. Dabei sind spezielle Indikationen wie Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen sowie Unverträglichkeiten zu berücksichtigen (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 ungenügender Wirksamkeit auch drei Antihypertensiva erfolgen. Eine primäre Kombinationstherapie (z. B. freie Kombinationen von ACE-Hemmern und Betablockern bei Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt oder von ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten bei älteren Hochdruckpatienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) ist bei höherem Ausgangsblutdruck (Hypertonie Stadium 2 und 3) und bei deutlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu erwägen (1–3).
- Ein Wechsel von ACE-Hemmern, langwirkenden Kalziumantagonisten oder Diuretika (Monopräparat oder freie bzw. fixe Kombination der Einzelwirkstoffe) auf das teurere Kombinationspräparat Amlodipin/Valsartan bringt nur Behandlungsvorteile, wenn preiswertere ACE-Hemmer-Kombinationen nicht vertragen werden.

### Wirkungsweise

**Amlodipin:** Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der vornehmlich die langsamen, spannungsabhängigen Kalziumkanäle vom L-Typ blockiert und damit den transmembranären Kalzium-Einwärtsstrom in die Zelle. Daraus resultieren im Bereich des Gefäßsystems eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und eine Senkung des Blutdrucks und der Nachlast, die ihrerseits zu einer Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs führt. Hieraus ergeben sich antianginöse Wirkungen. Gleichzeitig erhöhen sich der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtration durch die Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin liegt nach oraler Einnahme zwischen 64 % und 80 %. Amlodipin wird hauptsächlich in der Leber (90 %) zu inaktiven Metaboliten

abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 45 Stunden (6;7).

**Valsartan:** Valsartan ist ein oraler Antagonist des Angiotensin II. Es hemmt als kompetitiver Antagonist an den Angiotensin-1-Rezeptoren die Wirkungen von Angiotensin II, wie Vasokonstriktion, Natriumretention und Freisetzung von Aldosteron. Valsartan senkt somit den arteriellen Blutdruck durch Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes. Die Bioverfügbarkeit von Valsartan liegt nach oraler Einnahme bei 23 %. Es wird nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt (20 %) und zu 85 % über die Fäzes und zu 13 % über den Urin eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Mittel bei 6,1 Stunden (7;8).

### Wirksamkeit

Für die Kombination Amlodipin/Valsartan fehlt der Nachweis, dass Komplikationen der Hypertonie (Schlaganfall, Herzinfarkt, periphere Durchblutungsstörungen, Niereninsuffizienz) ebenso gut oder besser verhindert werden als durch andere Zweifachkombinationen. Zur Blutdruck senkenden Wirkung einer Amlodipin/Valsartan-Kombination liegen zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien mit 1911 bzw. 1250 Patienten vor. In der ersten Studie erhielten die Patienten 2,5 oder 5 mg Amlodipin, 40 bis 320 mg Valsartan, die fixe Kombination von 2,5 oder 5 mg Amlodipin mit 40 bis 320 mg Valsartan oder Placebo jeweils einmal täglich. In der zweiten Studie wurden den Patienten entweder 10 mg Amlodipin einmal täglich, 160 oder 320 mg Valsartan, die fixe Kombination von 10 mg Amlodipin mit 160 oder 320 mg Valsartan oder Placebo jeweils einmal täglich verabreicht. Primärer Endpunkt in beiden Studien

war die Veränderung des systolischen Blutdrucks. Der durchschnittliche mittlere Ausgangsblutdruck lag bei 153/99 mmHg in der ersten Studie und bei 157/99 mmHg in der zweiten Studie. In der ersten Studie senkte die fixe Kombination Amlodipin/Valsartan in Dosen von 5/80 mg, 5/160 mg und 5/320 mg den systolischen Blutdruck um 20–23 mmHg vs. 7 mmHg bei Placebo, in der zweiten Studie in Dosen von 10/160 mg und 10/320 mg den Blutdruck um 28 mmHg vs. 13 mmHg mit Placebo gegenüber dem systolischen Ausgangswert (9). Da die Zulassungsstudien für Amlodipin/Valsartan nur eine geringe Zahl von älteren Patienten eingeschlossen haben (542 Patienten  $\geq$  65 Jahre und nur 114 Patienten (4 %)  $\geq$  75 Jahre bei insgesamt 2600 Patienten), wurde der Hersteller von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) verpflichtet, in weiteren Studien die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten zu prüfen (10).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (7;10)

- Nebenwirkungen des Kombinationspräparates
  - Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Grippe, periphere Ödeme, Müdigkeit, Flush,
  - gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Tachykardie, Palpitationen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Schwindel bei Lagewechsel, Parästhesie, Drehschwindel, Husten, Schmerzen im Hals- und Rachenraum, Durchfall, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Hautausschlag, Erythem, Schwellungen der Gelenke, Rückenschmerzen, Arthralgie, orthostatische Hypotonie,
  - selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Synkope, Sehstörungen, Tinnitus, Pollakisurie, Polyurie, verstärktes Schwitzen, Exanthem, Juckreiz, Muskelspasmen, Schweregefühl, Hypotonie, Überempfindlichkeit, erektile Dysfunktion, Angst.
- Weitere bekannte Nebenwirkungen bei Amlodipin
  - Erbrechen, Alopezie, Dyspepsie, Dyspnoe, Gingivahyperplasie, Gynäkomastie, Hyperglykämie, Leukopenie, Impotenz, Angioödem, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Erythema multiforme, pectanginöse Schmerzen, cholestatischer Ikterus, erhöhte Transaminasen.
- Weitere bekannte Nebenwirkungen bei Valsartan
  - Virusinfektionen oberer Atemwege, Neutropenie, Nierenfunktionsstörungen, Angioödeme, Vaskulitis, Serumkrankheit.
- Interaktionen
  - Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern.
- Kontraindikationen
  - Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Leberzirrhose, Cholestase,
  - schwere Niereninsuffizienz (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Vorsichtsmaßnahmen
  - Amlodipin/Valsartan darf nicht während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft angewendet werden. Vor einer Schwangerschaft muss auf eine andere geeignete Therapie umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss Amlodipin/Valsartan sofort abgesetzt werden.
  - Regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels bei gleichzeitiger Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (z. B. Heparin).

## Kosten

Im Vergleich zu Antihypertensiva der ersten Wahl als Monotherapie oder in Kombination der Einzelwirkstoffe erhöht eine Umstellung auf das Kombinationspräparat Amlodipin/Valsartan die Kosten für eine antihypertensive Therapie.

Antihypertensiva <sup>1</sup>				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>2</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>3</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>4</sup>
<b>Kombinationspräparate</b>				
Amlodipin/Valsartan	Exforge®	–	5 / 80 5 / 160 10 / 160	365,60 435,24 442,25
Enalapril/Nitrendipin	Eneas®, 10/20 mg	–	10 / 20	299,96
Enalapril/ Hydrochlorothiazid	Generikum	–	10 / 25 20 / 6 20 / 12,5	73,51 78,77 80,96
Bisoprolol/ Hydrochlorothiazid	Generikum	–	5 / 12,5 10 / 25	72,09 96,69
<b>Einzelwirkstoffe</b>				
<b>AT<sub>1</sub>-Antagonist</b>				
Valsartan	Cordinate®, Diovan®, Provas®	80	80 – 160	283,81 – 351,89
Candesartan	Atacand®, Blopress®	8	8 – 32	265,71 – 432,12
<b>Diuretikum</b>				
Hydrochlorothiazid	Generikum	25	12,5 – 25	43,47 – 48,62
<b>Betablocker</b>				
Bisoprolol	Generikum	10 <sup>5</sup>	5 – 20	38,54 – 98,26
<b>ACE-Hemmer</b>				
Enalapril	Generikum	10	5 – 40	34,60 – 81,76
Ramipril	Generikum	2,5	2,5 – 10	37,74 – 48,25
<b>Kalziumantagonisten</b>				
Amlodipin	Generikum	5	5 – 10	36,61 – 38,22
Nitrendipin	Generikum	20	20 – 40	43,22 – 86,43
<b>Renininhibitor</b>				
Aliskiren	Rasilez®	150	150 – 300	383,96 – 469,84

Stand Lauertaxe: 01.01.2009

<sup>1</sup>Zu den Antihypertensiva sind nur einzelne Wirkstoffe aufgeführt; weitere finden Sie in den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie der arteriellen Hypertonie (1). <sup>2</sup>nach (5). <sup>3</sup>Dosierung gemäß Fachinformation, <sup>4</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt, <sup>5</sup>bezogen auf Bisoprololhemifumarat.

## Literatur

1. 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](http://www.akdae.de/35/75_Hypertonie_2004_2Auflage_K.pdf). Arzneiverordnung in der Praxis, Band 31, Sonderheft 2. April 2004.
2. 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.
3. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie: <http://www.hochdruckliga.de/Leitlinien-Therapie2007.pdf>. Zuletzt geprüft: 18. Dezember 2008.
4. National Institute for Clinical Excellence: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care: pharmacological update: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HypertensionGuide.pdf>. Royal College of Physicians. London: 2006. Zuletzt geprüft: 18. Dezember 2008.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIÖ): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2008. Köln: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIÖ), 2008.
6. Fricke U, Klaus W: Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen für die Arzneimitteltherapie? Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1997.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Exforge™". Stand: Juni 2008.
8. Fricke U, Klaus W: Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen von 1997 bis 2000 zugelassenen Arzneimitteln. Band 12, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002.
9. Philipp T, Smith TR, Glazer R et al.: Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipin and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. Clin Ther 2007; 29: 563-580.
10. EMEA: Exforge®: European Public Assessment Report (scientific discussion): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exforge/H-716-en6.pdf>. Stand: 20. Mai 2008. Zuletzt geprüft: 18. Dezember 2008.