

sen und unnötige eingreifende Therapiemaßnahmen bei fehlendem Nachweis eines Nutzens. Ein Jahr später zog nun auch das American College of Physicians nach und rät – allerdings „durch die Blume“ – vom Prostatakrebs-Screening ab [7]. Es wird empfohlen, nur Männer zu screenen, welche dies expli-

zit wünschen, und diese vorher auf den begrenzten Nutzen und die erheblichen Risiken aufmerksam zu machen. Bei Personen mit hohem Prostatakrebs-Risiko (familiäre Häufung, Schwarzsamerikaner) erscheint der ACP ein Screening nach entsprechender Aufklärung gerechtfertigt. In der täglichen Praxis er-

scheint in Anbetracht des bestehenden Erwartungsdrucks der Patienten die ACP-Empfehlung am ehesten umsetzbar. Entsprechende Patienteninformationsbroschüren sollten zur Verfügung gestellt werden.

Andreas Sönnichsen



Sind ACE-Hemmer den Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern in der Hypertoniebehandlung hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte überlegen?

Are ACE-Inhibitors Superior to Angiotensin-II-Receptor-Blockers in the Treatment of Hypertension Regarding Clinically Relevant Endpoints?

Frage

In einer kürzlich im European Heart Journal publizierten Metaanalyse scheint sich abzuzeichnen, dass Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB, Sartane) den ACE-Inhibitoren (ACEI) in der Hypertoniebehandlung unterlegen sind. Wie ist die entsprechende Evidenzlage zu bewerten?

Antwort

In einer Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien konnte gezeigt werden, dass Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in der Behandlung der Hypertonie sowohl Gesamtmortalität als auch kardiovaskuläre Mortalität senken. Möglicherweise gilt diese Aussage vor allem oder sogar nur für ACE-Hemmer. Aufgrund des Mangels an direkten Vergleichsstudien lässt sich die Frage der Überlegenheit von ACE-Hemmern oder ARB derzeit nicht endgültig beantworten. Die vorliegenden Hinweise auf eine Überlegenheit der ACE-Hemmer im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte sollten jedoch Anlass sein, die Hypertonie-Behandlung bevorzugt mit ACE-Hemmern durchzuführen. Der Einsatz von Sartanen bleibt – nicht nur aus Kostengründen – dem Patienten mit einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit vorbehalten.

Question

A meta-analysis recently published in the European Heart Journal points in the direction that Angiotensin-II-receptor-blockers (ARB) are inferior to ACE-inhibitors (ACEI) in the treatment of hypertension. What is considered current best evidence regarding this comparison?

Answer

The meta-analysis primarily shows that treatment of hypertension with any RAAS-inhibitor leads to a significant reduction in cardiovascular and all-cause mortality. From a subgroup-analysis it may be possible that this effect is restricted primarily or even exclusively to ACEI. Due to a lack of head-to-head-studies comparing ACEI and ARB directly, the question of superiority of ACEI or ARB cannot be answered conclusively. The hints from the recent meta-analysis that ACEI may be superior to ARB regarding clinically relevant endpoints should, however, prompt us to intensify research in this area, and to treat patients with hypertension primarily with ACEI. The prescription of ARB should – not only for economical reasons – be restricted to patients who experience adverse drug reactions to ACEI.

Evidenz / Evidenz	Evidenzgrad / Grade of Evidence	
ACEI sind in der Hypertoniebehandlung den ARB hinsichtlich der Reduktion klinisch relevanter Endpunkte überlegen.	2a	post hoc durchgeführte Metaanalyse
<i>ACEI are superior to ARB in the treatment of hypertension regarding the reduction of clinically relevant endpoints</i>	2a	<i>post-hoc meta-analysis</i>

Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) werden in großem Ausmaß zur Behandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzt. Spätestens durch den Abbruch der ALTITUDE-Studie, in der sich für den Einsatz von Aliskiren trotz vergleichbarer antihypertensiver Wirkung kein Vorteil für die Patienten zeigte [1], wurde klar, dass nicht alle RAAS-Inhibitoren hinsichtlich der Reduktion von Mortalität und Morbidität gleich sind, selbst wenn sie gleich effektiv den Blutdruck senken. Dies scheint sich nun durch eine im vergangenen Jahr im European Heart Journal erschienene Metaanalyse auch für die Sartane abzuzeichnen [2].

In einer systematischen Literaturrecherche identifizierten die Autoren dieser Metaanalyse alle randomisiert kontrollierten Studien, in denen der Effekt von RAAS-Inhibitoren auf Morbidität und Mortalität von Hypertonikern im Vergleich zu Placebo, einer nicht RAAS-inhibierenden Kontrollmedikation oder *Usual Care* untersucht wurde.

Es wurden 20 randomisiert kontrollierte Studien mit einer Gesamtzahl von 158.998 Patienten in die Metaanalyse aufgenommen, die alle Einschlusskriterien erfüllten. 71.401 Patienten erhielten einen RAAS-Inhibitor und wurden über 299.982 Patientenjahre nachverfolgt; 87.597 Patienten wurden in den Kontrollgruppen über 377.023 Patientenjahre beobachtet. In sieben der 20 Studien wurden ACE-Hemmer (ACEI) und in 13 Studien Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) eingesetzt.

In der statistischen Auswertung über alle Studien zeigte sich nach einem mittleren Follow-up von 4,3 Jahren eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (Hazard Ratio [HR] 0,95, 95 % CI 0,91–1,00, $p = 0,032$). Das Mortalitätsrisiko betrug 20,9 Todesfälle pro 1000 Patientenjahre in der Interventions- und 23,3 Todesfälle pro 1000 Patientenjahre in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 0,24 % pro Jahr (Number needed to

treat [NNT] 417/Jahr bzw. 41,7 bei einer zehnjährigen Behandlung). Auch bezüglich der kardiovaskulären Mortalität zeichnet sich kein wesentlich anderes Bild ab: Die Hazard Ratio zwischen RAAS-Inhibitoren und Kontrollen lag bei 0,93 (95 % CI 0,88–0,99, $p = 0,018$). Die absolute Risikoreduktion lag sogar nur bei 0,14 %, und die NNT somit bei 714 für einen Behandlungszeitraum von einem Jahr (NNT = 71,4 für eine zehnjährige Behandlung).

Nach allen bisherigen Einschätzungen wirken diese Ergebnisse auf den ersten Blick doch sehr ernüchternd, liegt die relative Risikoreduktion doch deutlich unter den 20–25 %, mit denen üblicherweise kalkuliert wird. Hochgerechnet auf 10 Jahre liegt die NNT für die Verhinderung eines Todesfalls jedoch bei 42, was zumindest in der Primärprävention einem durchaus üblichen Behandlungserfolg entspricht.

Sieht man sich die Zahlen genauer an, erlebt man allerdings eine unerwartete Überraschung: Die gesamte Reduktion der Gesamtmortalität geht auf die Behandlungseffekte in den ACE-Hemmer-Studien zurück. In diesen betrug die HR 0,90 (95 % CI 0,84–0,97, $p = 0,004$), während die ARB-Studien keinen Effekt auf die Gesamtmortalität zeigten (HR 0,99, 95 % CI 0,94–1,04, $p = 0,683$). Die absolute Risikoreduktion lag in den ACE-Hemmer-Studien bei 3,8 Todesfällen pro 1000 Patientenjahren (entsprechend einer NNT von 263/Jahr oder 26 in 10 Jahren). Das gleiche Ergebnis fand sich auch für die kardiovaskuläre Mortalität: Während die ACE-Hemmer mit einer zahlenmäßigen Reduktion der Mortalität assoziiert waren, ließ sich für die ARB kein Effekt nachweisen (HR für ACEI 0,88, 95 % CI 0,77–1,00, $p = 0,051$; HR für ARB 0,96, 95 % CI 0,90–1,01, $p = 0,143$).

Eine weitere Stratifizierung der Ergebnisse zeigte keinen Unterschied zwischen den Studien, in denen ACEI oder ARB mit Placebo verglichen wurden und solchen, in denen ein Vergleich mit ei-

ner anderen antihypertensiven Medikation erfolgte.

Bereits in einer vorangegangenen Metaanalyse [3] war der Verdacht aufgekommen, dass ARBs keinen Einfluss auf Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität von Hypertonikern haben. Die Vermutung wurde durch die nun vorliegende Metaanalyse bestärkt. Leider wird in der vorliegenden Arbeit nicht berichtet, ob sich die Blutdrucksenkung in den ACE-Hemmer-Studien signifikant von derjenigen der ARB-Studien unterschied. Es wird lediglich in einer Regressionsanalyse gezeigt, dass Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Letalität signifikant von der Höhe des systolischen Ausgangsblutdrucks und vom Ausmaß der Blutdrucksenkung abhängen. Wir wissen also nicht, ob die Blutdrucksenkung in den ACEI-Studien stärker war, und ob in diesen Studien vielleicht höher dosiert wurde als in den ARB-Studien.

Das Ergebnis der Metaanalyse wird durch die Autoren auch dahingehend relativiert, dass die *primäre* Fragestellung nicht der Vergleich zwischen ACEI und ARB war, sondern die Effektivität der RAAS-Inhibitoren insgesamt. Das Ergebnis des Vergleichs entspricht also einem posthoc definierten sekundären Endpunkt, wofür auch systematische und zufällige Unterschiede ursächlich sein könnten, die nichts mit der Medikamentenklasse zu tun haben. So fand sich auch in den einzigen beiden Head-to-head-Studien zwischen ACEI und ARB kein signifikanter Unterschied in Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Ereignisrate (ONTARGET [4] und DETAIL [5]). Allerdings ist zu bezweifeln, ob die Fallzahl dieser beiden Studien ausreichte, um die oben dargestellten geringen Unterschiede sichtbar zu machen.

Gleichermaßen kam auch eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 [6], die auf einem Bericht der US-amerikanischen AHRQ (Agency for Healthcare, Research and Quality) beruht, zu dem Ergebnis, dass sich ACE-

Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hinsichtlich ihrer Effektivität bei Patienten mit essenzieller Hypertonie nicht unterscheiden.

In die systematische Übersichtsarbeit waren damals 50 Studien mit 13.532 Patienten (follow up: 12 Wochen bis 5 Jahre; Mittelwert: 16,5 Wochen) einbezogen worden. Aufgrund der großen Heterogenität der Studienprotokolle konnte jedoch hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte keine Metaanalyse gerechnet werden, sodass auch dieser Review unsere Fragestellung nicht befriedigend und schlüssig beantworten kann. Als wichtigstes Ergebnis zeichnete sich damals lediglich ab, dass in der ACE-Hemmer-Gruppe das Symptom Husten signifikant häufiger (OR 95 % CI 0,29–0,36) auftrat.

In der Cochrane-Library wurde nun 2011 ein Studienprotokoll für einen Cochrane-Review zum Vergleich von ACEI und ARB hinsichtlich der endpunktrelevanten Effektivität (Mortalität, Morbidität und Risk-Benefit-Ratio) veröffentlicht. Ergebnisse stehen bisher aus. Möglicherweise wird dieser Review weitere Erkenntnisse bringen, obgleich er sicher auch nur auf begrenzte Head-to-head-Daten zurückgreifen kann.

Im Moment lässt sich also die Frage nach einer Überlegenheit von ACE-Hemmern gegenüber ARB nicht endgültig beantworten. Dennoch gibt das Er-

gebnis der Metaanalyse von van Vark et al. zu denken. ARBs sind in den letzten Jahren trotz anders lautender Leitlinien häufig auch als First-line-Therapie eingesetzt worden, mit dem Argument der besseren Verträglichkeit. Diese Praktik wurde durch die vorliegende Metaanalyse nun einmal mehr infrage gestellt, wenn auch die Aussagekraft insgesamt sicher nicht ausreicht, um generell von ARBs abzuraten. Hierzu wären Studien mit ausreichender Fallzahl und Power erforderlich, die ACEI und ARB direkt

vergleichen. In Anbetracht der geringen Unterschiede wird es diese Studien voraussichtlich aber nie geben, da Fallzahlen von weit über 20.000 Patienten erforderlich wären, und die jeweils betroffenen Firmen weder bereit sind, die erforderlichen Ressourcen zur Verfügung zu stellen, noch ein Interesse an einem Ergebnis haben, das sich möglicherweise nachteilig auf den Marktwert des getesteten Präparats auswirken würde.

Andreas Sönnichsen

Literatur

1. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–13
2. van Vark LC, Betrand M, Akkerjuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158.998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97
3. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analysis and trial sequential analyses of 147.020 patients from randomized trials. *BMJ* 2011; 342: d2234
4. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559
5. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–1961
6. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16–29
7. Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension (protocol). *Cochrane Database Syst Reviews* 2011 (5). CD009096.

Ständig aktualisierte Veranstaltungstermine von den „Tagen der Allgemeinmedizin“
finden Sie unter www.tag-der-allgemeinmedizin.de.