

Felix Maximilian Henning
Dr. med.

Vergleich der Wirksamkeit von Enalapril, Lisinopril und Ramipril bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: eine Kohortenstudie unter Verwendung von Propensity Score Matching

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Lutz Frankenstein

Der Einsatz von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ist seit vielen Jahren eine essentielle Säule der Pharmakotherapie. In den europäischen Leitlinien werden fünf verschiedene Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren empfohlen, die sich jedoch in ihren pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden. Aufgrund fehlender prospektiver Vergleichsstudien ist nicht abschließend geklärt, ob diese Divergenzen klinisch signifikante Mortalitätsunterschiede unter den erkrankten Patienten bewirken. Da die chronische Herzinsuffizienz eine häufige Erkrankung mit weiter steigenden Fallzahlen darstellt, könnte bereits ein geringer Mortalitätsunterschied von großer Bedeutung sein.

Zur Klärung der Fragestellung, ob ein (Gesamt-)Mortalitätsunterschied zwischen den verschiedenen Präparaten zu beobachten ist, führten wir eine Multicenter-Kohortenstudie durch, deren Grundlage die Kooperation der Herzinsuffizienzregister in Heidelberg, Kingston-upon-Hull (Großbritannien) und Norwegen bildet. Alle beteiligten Register rekrutieren ihre Patienten kontinuierlich und prospektiv. Aus den Gesamtkollektiven der Register wurden nach transparenten und einheitlichen Kriterien Patienten mit einer chronischen, stabilen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion in die Analyse aufgenommen. Wir beschränkten die Analyse auf die drei am häufigsten verordneten Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren Ramipril, Lisinopril und Enalapril.

Bei der Betrachtung der Basischarakteristika der unterschiedlichen Therapiegruppen fiel auf, dass mit Ramipril behandelte Patienten im Durchschnitt jünger waren und einen besseren funktionellen Status aufwiesen als mit Enalapril oder Lisinopril behandelte. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich entsprechend eine geringere Gesamtmortalität der Ramipril-Gruppe.

Um Verzerrungen aufgrund struktureller Unterschiede zwischen den Therapiegruppen zu vermeiden, führten wir drei paarweise Propensity Score Matchings durch. Das Matching wurde jeweils mehrstufig anhand des individuellen Propensity Scores und der Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor-Äquivalenzdosis nach etablierten Standards durchgeführt und führte zu einer deutlichen Reduktion von Abweichungen in den Basischarakteristika zwischen den Therapie-Gruppen. In den Mortalitätsanalysen der gematchten Kohorten zeigte sich anschließend kein signifikanter Unterschied mehr zwischen mit Enalapril, Lisinopril und Ramipril behandelten Patienten. Zur Sensitivitätsanalyse wurden multivariate Cox-Regressionsanalysen in den ungematchten und gematchten Kohorten sowie eine formale Sensitivitätsanalyse nach Love durchgeführt, welche die Ergebnisse bestätigten. Die Ergebnisse waren auch in einer Reihe relevanter Subgruppen konsistent.

Die vorliegende Studie ragt durch die umfangreiche Charakterisierung des Patientenkollektivs, dessen repräsentative Zusammensetzung und die aufwändige statistische Methodik hervor. Andere retrospektive Vergleichsstudien, die einen Mortalitätsunterschied zwischen verschiedenen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren fanden, weisen Defizite auf. Bei ihnen besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die beobachtete Abweichung der Gesamtmortalität tatsächlich nicht durch die Medikamentenauswahl, sondern durch Unterschiede in den Basischarakteristika oder der Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor-Dosierung hervorgerufen wurde. Diesbezüglich ist die vorliegende Analyse durch die intensive Charakterisierung der Patientenkollektive und die Einbeziehung der Äquivalenzdosis als eigenständiges Matchingkriterium klar überlegen.

Im Kontext der steigenden Bedeutung des neuen Sacubitril/Valsartan-Kombinationspräparates mag es mittelfristig zu einem abnehmenden Einsatz von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren kommen. Angesichts der derzeit noch unbekanntem Langzeiteffekte von Sacubitril/Valsartan werden Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren jedoch weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der medikamentösen Therapie von Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einnehmen.

Durch die vorliegende Studie wird die Theorie eines Klasseneffektes der Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren bekräftigt. Die Auswahl eines spezifischen Präparates kann daher von ökonomischen Überlegungen, compliancefördernder Einnahmefrequenz (einmal täglich einzunehmende Präparate) sowie einer eventuellen Patientenpräferenz geleitet werden.