

KORRESPONDENZ

Kurzmitteilung

Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid und Verordnung von Antihypertensiva

Hydrochlorothiazid (HCT) ist in Deutschland eines der am häufigsten verschriebenen Arzneimittel. 2017 wurden hierzulande 22,0 Millionen Packungen HCT verordnet; 95 % betrafen die Packungsgröße N3. Im Oktober 2018 äußerten die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Rote-Hand-Brief Sicherheitsbedenken gegenüber HCT-haltigen Arzneimitteln. Diese bezogen sich auf ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für dermale Basalzell- und Plattenepithelkarzinome (1). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, vor diesem Hintergrund das Verschreibungsverhalten von antihypertensiven Substanzen, insbesondere von HCT und Thiazid-ähnlichen Diuretika (TZ-Diuretika), zu untersuchen.

Die Analysen basieren auf Daten des Deutschen Arzneiprüfungsinstituts e. V. (DAPI). Das DAPI erhält anonymisierte Abrechnungsdaten aus öffentlichen Apotheken zu abgegebenen Medikamenten, die zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet wurden. Die Datenbank des DAPI umfasst Abrechnungsdaten einer repräsentativen Stichprobe von mehr als 80 % der öffentlichen Apotheken, verteilt in allen Regionen Deutschlands. Diese Stichprobe wurde auf 100 % hochgerechnet. Bei der Datenauswertung wurden die Absätze aller antihypertensiven Wirkstoffe von Januar 2017 bis Dezember 2019 berücksichtigt (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem [ATC]: Antihypertensiva [C02], Diuretika [C03],

TABELLE

Vergleich der durchschnittlichen monatlichen Absätze (in Tausend Packungen) von TZ-Diuretika und anderen antihypertensiven Substanzen vor der Publikation des Rote-Hand-Briefes mit den Absätzen im 1. und 2. Halbjahr 2019

Wirkstoff	Absatz in Q1–Q3 2018	Absatz		absolute Differenz der Absätze [95%-KI] zwischen Q1–Q3 2018 und 2019		relative Differenz der Absätze [95%-KI] zwischen Q1–Q3 2018 und 2019	
		1. HJ 2019	2. HJ 2019	1. HJ 2019	2. HJ 2019	1. HJ 2019	2. HJ 2019
Hydrochlorothiazid* ¹	1 777,7	1 428,4	1 329,4	-349,3 [-452,2; -229,5]	-448,3 [-530,9; -337,7]	-19,6 [-24,9; -13,3]	-25,2 [-29,3; -19,3]
Xipamid* ¹	56,4	72,1	67,3	15,7 [11,2; 20,4]	10,9 [6,2; 18,3]	27,8 [19,9; 37,5]	19,3 [10,8; 32,8]
Indapamid* ¹	38,3	68,8	83,4	30,5 [22,1; 39,1]	45,1 [40,9; 49,8]	79,6 [56,3; 102,1]	117,8 [106,5; 133,0]
Chlortalidon* ¹	21,1	44,1	64,8	23,0 [5,9; 33,1]	43,7 [36,9; 48,0]	109,0 [28,0; 157,0]	207,1 [175,3; 230,2]
Bendroflumethiazid* ¹	5,8	7,2	7,2	1,4 [0,5; 2,1]	1,4 [-0,5; 2,5]	24,1 [9,4; 37,5]	24,1 [-8,4; 44,0]
Bemetizid* ¹	2,7	2,5	2,7	-0,2 [-0,4; 0,1]	0,0 [-0,3; 0,4]	-7,4 [-13,9; 3,2]	0,0 [-11,1; 14,4]
alle TZ-Diuretika gesamt*¹	1 902,0	1 623,1	1 554,8	-278,9 [-385,3; -156,4]	-347,2 [-438,4; -226,2]	-14,7 [-20,0; -8,5]	-18,3 [-22,8; -12,2]
Antihypertensiva (ATC-Code C02)* ²	414,6	428,2	434,3	13,6 [-10,5; 39,7]	19,7 [-0,91; 44,4]	3,3 [-2,4; 9,7]	4,8 [-0,2; 10,9]
Diuretika (ATC-Code C03)* ²	1 352,0	1 415,8	1 460,1	63,8 [-12,0; 146,3]	108,1 [34,5; 199,7]	4,7 [-0,9; 11,1]	8,0 [2,5; 15,2]
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (ATC-Code C07)* ²	3 172,9	3 179,2	3 251,9	6,3 [-158,6; 171,5]	79,0 [-72,2; 272,7]	0,2 [-4,9; 5,5]	2,5 [-2,2; 8,8]
Kalziumkanalblocker (ATC-Code C08)* ²	1 627,6	1 694,7	1 742,5	67,1 [-22,9; 163,5]	114,9 [30,5; 210,4]	4,1 [-1,4; 10,3]	7,1 [1,9; 13,1]
Mittel mit Wirkung auf RAAS (ATC-Code C09)* ²	3 602,7	3 874,1	4 047,3	271,4 [77,9; 503,9]	444,6 [227,6; 650,5]	7,5 [2,0; 14,2]	12,3 [6,1; 18,5]
alle Antihypertensiva, exklusive TZ-Diuretika	10 169,9	10 592,0	10 936,1	422,1 [-116,5; 1 044,2]	766,2 [254,8; 1 379,4]	4,2 [-1,1; 10,5]	7,5 [2,5; 13,7]
alle Antihypertensiva, inklusive TZ-Diuretika	12 071,9	12 215,1	12 490,8	143,2 [-495,8; 822,5]	418,9 [-236,4; 1 102,2]	1,2 [-4,0; 7,0]	3,5 [-1,9; 9,4]

*¹ alle Mono- und Kombinationspräparat; *² exklusive TZ-Diuretika; ATC-Code, anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; HJ, Halbjahr; KI, Konfidenzintervall; Q, Quartal; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; TZ-Diuretika, Thiazide und Thiazid-ähnliche Diuretika

Betablocker [C07], Kalziumkanalblocker [C08] und ACE-Hemmer/Sartane [C09]). Zur Betrachtung der TZ-Diuretika wurden alle Mono- und Kombinationspräparate eingeschlossen. Um die Unterschiede im Abgabegeschehen zu quantifizieren, wurden Differenzen der durchschnittlichen monatlichen Absätze vor und nach Oktober 2018 berechnet. Die 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Bootstrapping mit 1 000 Replikationen ermittelt (R Version 4.0.0).

Der Absatz von HCT blieb in den ersten drei Quartalen 2018 auf einem konstanten Niveau von durchschnittlich 1,78 Millionen Packungen pro Monat (*Tabelle*). Nach der Veröffentlichung des Rote-Hand-Briefes im Oktober 2018 sanken die Absätze aller TZ-Diuretika (inklusive HCT) kontinuierlich ab. HCT machte einen Großteil des Absatzes aller TZ-Diuretika aus (93,5 % vor und 87,3 % nach Oktober 2018). Von den fünf zu HCT alternativen TZ-Diuretika waren vor Oktober 2018 Xipamid, Indapamid und Chlortalidon die absatzstärksten, mit einem nahezu gleichbleibenden monatlichen Absatz von Januar bis September 2018 (*Tabelle*). Nach Oktober 2018 stieg der Absatz dieser Wirkstoffe deutlich an. Bei allen antihypertensiven Wirkstoffklassen waren im Vergleich der durchschnittlichen monatlichen Absätze vor und nach Oktober 2018 Anstiege zu verzeichnen (*Tabelle*). Im zweiten Halbjahr 2019 sank der monatliche Absatz der TZ-Diuretika um 347 200 Packungen, während sich der Absatz aller anderen Wirkstoffklassen um insgesamt 766 200 Packungen erhöhte. Der größte Teil betraf ACE-Hemmer/Sartane und Kalziumkanalblocker. Insgesamt wurden somit 418 900 Packungen mehr abgesetzt.

Die potenziell kanzerogenen Effekte von HCT sollen in der photosensibilisierenden Wirkung der Sulfonamid-Struktur begründet sein, die sich allerdings auch in TZ-Diuretika und den Schleifendiuretika Furosemid und Piretanid findet (2). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfahl in ihrer Stellungnahme vom 20. 12. 2018 keine generelle Therapieumstellung aller mit HCT behandelten Patienten, sondern die Indikation und das Risiko individuell zu prüfen (3–5). Zudem wurde empfohlen, gegebenenfalls auf andere TZ-Diuretika (wie Chlortalidon und Indapamid) umzustellen. Drei Studien wurden publiziert (2), die die Assoziation zwischen Indapamid und Hautkrebsrisiko untersucht haben. Zwei dieser Studien fanden ein erhöhtes Risiko für malignes Melanom, wohingegen keine Studie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von nichtmelanozytärem Hautkrebs nachweisen konnte.

Trotz dieser Unwägbarkeiten hat sich mit der Veröffentlichung der genannten Studien sowie des Rote-Hand-Briefes im Oktober 2018 das Verschreibungsverhalten in Deutschland möglicherweise verändert. Der Absatz aller TZ-Diuretika insgesamt ging deutlich zurück. Der Absatzanstieg der alternativen Diuretika (Indapamid, Chlortalidon, und andere) betrug nur circa 22 % des Rückgangs an abgegebenen Packungen von HCT. Lieferengpässe (zum Beispiel Hygroton, Indapamid PUREN) verkomplizierten die Verordnung dieser Arzneimittel. Im ersten Halbjahr 2019 könnten schätzungsweise 840 000 Patienten weniger ein TZ-Diuretikum erhalten haben als vor Oktober 2018. Die der Berechnung der Patientenanzahl zugrundeliegende Annahme, dass 1 Patient 1 Packung (N3) pro Quartal erhält, stellt eine nachvollziehbare aber unter anderem aufgrund der möglichen Teilung von Tabletten näherungsweise Schätzung dar. Auch der Absatzanstieg der Schleifendiuretika um circa 48 000 Packungen monatlich konnte den Rückgang an TZ-Diuretika

um circa 280 000 Packungen nicht ausgleichen. Deshalb ist davon auszugehen, dass bei einer relevanten Anzahl (circa 700 000 Patienten) an vormals mit HCT behandelten Patienten die diuretische Komponente des antihypertensiven Therapie-schemas entfallen ist.

Die Verordnungszahlen von antihypertensiven Wirkstoffen sind seit Jahren kontinuierlich steigend. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Rückgang an TZ-Diuretika-Verordnungen vom Absatzanstieg der anderen Wirkstoffklassen übertroffen wurde. Rechnerisch könnte der Gesamtzuwachs aller antihypertensiven Substanzen den Absatzrückgang der TZ-Verordnungen aber kompensiert haben. Der starke Absatzrückgang an HCT und allen TZ-Diuretika insgesamt legt die Vermutung nahe, dass bei vielen Patienten HCT abgesetzt und kein alternatives Diuretikum verordnet wurde. Welche antihypertensive Therapie im Einzelfall stattdessen verschrieben wurde, lässt sich nicht feststellen, da keine pseudonymisierten Patientendaten vorliegen und somit Medikationsprofile einzelner Patienten im Zeitverlauf nicht verfolgt werden konnten. Ob dies eine erhöhte Rate an Hypertonie- oder Herzinsuffizienz-assoziierten Komplikationen zur Folge hat, bleibt abzuwarten.

Felix Mahfoud, Marita Kieble, Salka Enners, Johanna Werning, Ulrich Laufs, Dominic Millenaar, Michael Böhm, Ulrich Kintscher, Martin Schulz
 Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar (Mahfoud, Millenaar, Böhm), felix.mahfoud@uks.eu; Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e. V. (DAPI), Berlin (Kieble, Enners, Werning, Schulz); Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig (Laufs); Institut für Pharmakologie, Center for Cardiovascular Research, Charité – Universitätsmedizin Berlin (Kintscher); Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Berlin (Schulz); Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin (Schulz)

Interessenkonflikt

Felix Mahfoud erhielt Forschungsunterstützung und Vortragshonorare von Medtronic, Recor, Berlin Chemie und Boehringer Ingelheim. Michael Böhm bekam Honorare für Beraterstätigkeit von den Firmen Abbot, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Servier, Medtronic, Vifor, Novartis und Bristol Myers Squibb. Ulrich Kintscher erhielt Forschungsunterstützung und/oder Vortragshonorare von Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, Sanofi und Servier. Ulrich Laufs hat Vortragshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis und Servier erhalten. Martin Schulz bekam Vortragshonorare von Novartis und Sanofi. Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 12. 3. 2020, revidierte Fassung angenommen: 9. 6. 2020

Literatur

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Hydrochlorothiazid – Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs (Basalzellkarzinom [Basaliom]; Plattenepithelkarzinom der Haut [Spinaliom]); Rote-Hand-Brief 2018: 1–6.
2. Kreuz R, Algharably EAH, Douros A: Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens* 2019; 37: 1950–8.
3. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al.: Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167 (Suppl. 2): 1–13.
4. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M: Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010; 375: 673–85.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Hydrochlorothiazid: Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs – Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2019; 46: 19–23.

Zitierweise

Mahfoud F, Kieble M, Enners S, Werning J, Laufs U, Millenaar D, Böhm M, Kintscher U, Schulz M: „Dear Doctor“ warning letter (Rote-Hand-Brief) on hydrochlorothiazide and its impact on antihypertensive prescription. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 687–8.
 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0687

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de