

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 5
Mai 2005

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek,
Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich,
Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger,
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Tops und Flops in der Kardiologie 145

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Johann D. Ringe, Leverkusen
Strontiumranelat 147
Innovatives Osteoporose-Therapeutikum mit dualem Wirkungsprinzip

Übersichten

Matthias Maschke und Hans-Christoph Diener, Essen
Pneumonien bei akuten neurologischen Erkrankungen 153
Pathogenese und Therapie

Werner Menz im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe ADKA e. V.
ACE-Hemmstoffe 157
AABG: Preisgünstige Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 165
BIG-1-98-Studie: Letrozol verbessert Chancen für krankheitsfreies Überleben bei Brustkrebs
Benigne Prostatahyperplasie: 5-Alpha-Reductasehemmer versus Alpha₁-Adrenozeptor-Antagonisten
Kardiovaskuläre Primärprävention: Atorvastatin bei Typ-2-Diabetikern
Koronare Herzkrankheit: ACE-Hemmer bei normaler linksventrikulärer Auswurfaktion überflüssig?

Therapiehinweise 169
Präeklampsie: Blutdrucksenkung bei Schwangeren mit Urapidil
Vorhofflimmern: Viele Patienten erhalten unnötige Medikamente
Mikroalbuminurie: Irbesartan reduziert Eiweißausscheidung im Urin
HIV-Therapie: Geboostertes Lopinavir sechs Jahre ohne Resistenz
Stabile Koronare Herzkrankheit: Weniger Krankenhausaufenthalte durch lang wirkendes Nifedipin

Impressum 174

Tops und Flops in der Kardiologie

Wenn man einen großen amerikanischen Kardiologie-Kongress wie die Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), der in diesem Jahr in Orlando stattfand, besucht hat, so befällt einen ein zwiespältiges Gefühl, ja man fühlt sich „overwewed and underinformed“. Die Menge neuer Daten und Fakten ist erdrückend, zum Teil auch verwirrend. Dabei stellt sich zwangsläufig die Frage, ob das, was als signifikant besser oder schlechter dargestellt wurde, auch klinisch relevant ist. Darauf eine Antwort zu finden ist nicht immer einfach. Doch was sind die aktuellen Themen der internationalen Kardiologie?

Im Mittelpunkt der klinischen Forschungen stehen zweifelsohne die *medikamentös beschichteten Stents*. Sie haben zwar das Problem der Restenose nicht vollständig beseitigen können, doch der Fortschritt ist eklatant. Eigentlich können nur Kostengründe dagegen sprechen, sie allen Patienten zuteil werden zu lassen. Zur Zeit werden weltweit unzählige Studien durchgeführt, in denen der Sirolimus-beschichtete Cypher®-Stent mit dem Paclitaxel-beschichteten Taxus™-Stent verglichen wird. In der Mehrzahl dieser Studien schnitt der Cypher-Stent etwas besser ab, vor allem bei Diabetikern. Ob ausgehend von solchen Studienergebnissen in Zukunft eine gewisse Differentialtherapie sinnvoll ist, lässt sich im Moment noch nicht abschätzen. Doch die Entwicklung der Stenttechnik geht weiter. Schon drängen die ersten bioabsorbierbaren Magnesium-haltigen Stents auf den Markt, die etwaige Probleme, die sich bei einer späteren Bypass-Operation ergeben könnten, geschickt umgehen, da sie sich selbst auflösen.

Die Erfolgsgeschichte des Thrombozytenfunktionshemmers *Clopidogrel* geht weiter. Nachdem diese Substanz bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsinfarkt schon seit längerer Zeit in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Standardtherapie gehört, hat sie nun

auch die Feuertaufe beim ST-Hebungsinfarkt bestanden. Sowohl die Ergebnisse der CLARITY-28-TIMI (Clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy thrombolysis in myocardial infarction [TIMI]-28) als auch der COMMIT/CCS-2-Studie (Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial) konnten zeigen, dass Clopidogrel auch beim ST-Hebungsinfarkt Komplikationen verhindert. Die Ergebnisse der COMMIT/CCS-2 Studie haben aber auch ein Dogma ins Wanken gebracht. Bisher galt die sofortige Gabe eines Betablockers bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt als vorteilhaft. Im Rahmen dieser Studie konnte nun gezeigt werden, dass der Nutzen durch eine Verringerung des Risikos von Kammerflimmern und Reinfarkt durch das deutlich erhöhte Risiko für einen kardiogenen Schock vollständig neutralisiert wird. Deshalb wird jetzt empfohlen, nur bei *kleinen Infarkten* mit hämodynamischer Stabilität sofort einen Betablocker einzusetzen, bei den übrigen Patienten dagegen erst nach zwei Tagen, wenn eine Stabilisierung eingetreten ist. Auch die strenge *12-Stunden-Regel*, in der nach Beginn der Symptomatik bei akutem ST-Hebungsinfarkt eine mechanische Reperfusion angestrebt werden sollte, muss kritisch hinterfragt werden. In der BRAVE-2-Studie (Beyond 12 hours reperfusion alternative evaluation) konnte nämlich gezeigt werden, dass die Intervention auch dann noch vorteilhaft ist, wenn sie zwischen der 12. und 24. Stunde nach Symptombeginn durchgeführt wird.

Das ein LDL-Cholesteroll-Zielwert von 100 mg/dl bei Hochrisiko-Patienten noch nicht das „Ende der Fahnenstange“ darstellt, war zu vermuten. In der TNT-Studie (Treating to new targets) konnte durch eine weitere Senkung des LDL-Cholesteroll-Spiegels auf 70 mg/dl das kardiovaskuläre Risiko weiter verringert werden. Überraschenderweise führte die intensiviertere Therapie mit 80 mg Atorvastatin jedoch nicht zu einer

Abnahme der Gesamtmortalität. Von 1 000 Patienten, die 10 mg Atorvastatin erhielten, verstarben 31 an einer kardiovaskulären Ursache und 25 an einer anderen Erkrankung. Mit 80 mg Atorvastatin starben 25, also 6 Patienten weniger, an einer kardialen Komplikation, dafür jedoch 32 Patienten, also 7 mehr, an einer anderen Erkrankung. Wie dies zu erklären ist, darüber rätseln die Experten. Sind die vermehrt aufgetretenen nicht-kardialen Todesfälle in der intensiviert behandelten Patientengruppe Folge eines zu niedrigen Cholesterolspiegels oder müssen bei einer hoch dosierten Atorvastatin-Therapie doch gefährliche Nebenwirkungen angenommen werden? Im Zweifel muss der Zufall herhalten!

Überrascht hat auch, dass die ASCOT-BPLA-Studie (Anglo-Scandinavian cardiac outcome trial) vorzeitig abgebrochen wurde, da die Kombination Amlodipin/Perindopril die Sterblichkeit und die kardiovaskuläre Komplikationsrate stärker senkte als die Kombination Atenolol/Thiazid.

Auch die Therapie des frischen Myokardinfarkts mit einer Glucose-Insulin-Kalium-Infusion erwies sich als Flop. Weder in der enzymatisch bestimmten Infarktgröße noch bei der Prognose *quoad vitam* ergab sich ein Vorteil für dieses Therapieprinzip. Auch für den Endothelin-Rezeptor-Inhibitor Tezosentan ist die Wahr-

heit und damit die Zukunft in der Tat düster, da in der VERITAS-Studie (Value of endothelin receptor inhibition with tezosentan in acute heart failure study) dieses neue medikamentöse Therapiekonzept bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz versagte.

Eine große Verunsicherung besteht unter den Kardiologen beim Thema „COX-2-Inhibitoren“. Fest steht, dass sie bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko kontraindiziert sind. Ob auch für andere Patienten ein konventionelles nichtsteroidales Antirheumatikum in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer die bessere und sichere Alternative darstellt, darüber darf zumindest spekuliert werden.

Neue Antworten – neue Fragen! So könnte man das Fazit des Kongresses zusammenfassen. Oder um es humorvoller zu sagen: neue wissenschaftliche Daten sind nur der aktuelle Stand des Irrtums, die Wahrheit von heute könnte sich bereits morgen als Irrtum erweisen.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Strontiumranelat

Innovatives Osteoporose-Therapeutikum mit dualem Wirkungsprinzip

Johann D. Ringe, Leverkusen

Osteoporose ist charakterisiert durch eine Abnahme der Knochenmasse mit gleichzeitigem Qualitätsverlust der Mikroarchitektur des Knochengewebes und damit einer erhöhten Frakturneigung. Ursächlich dafür sind ein gesteigerter Knochenabbau oder eine verminderte Knochenneubildung. Strontiumranelat ist eine innovative orale Substanz zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose, die seit Oktober 2004 zur Prävention von Wirbel- und Oberschenkelhalsfrakturen unter dem Handelsnamen Protelos® in Deutschland erhältlich ist. In umfangreichen präklinischen und klinischen Studien konnte der neuartige duale Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat belegt werden: Als erstes Osteoporose-Medikament stimuliert Strontiumranelat die Knochenneubildung und bremst gleichzeitig die Knochenresorption. Das heißt, Strontiumranelat verhindert weitere Knochensubstanzverluste, steigert die Knochenmasse und erhöht somit die Knochfestigkeit. Die Knochenmineralisation bleibt dabei im physiologischen Bereich. In SOTI (Spinal osteoporosis therapeutic intervention, n=1 649) und TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis, n=5091), zwei großen prospektiven, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien, wurde die klinische Wirkung und gute Verträglichkeit von Strontiumranelat bei postmenopausaler Osteoporose nachgewiesen. Die Patientinnen erhielten über drei Jahre 2 g Strontiumranelat täglich

oder Plazebo und zusätzlich über den gesamten Studienzeitraum Calciumsalze und Vitamin D. Insgesamt war das neue Therapieprinzip in beiden Studien sehr gut verträglich. Strontiumranelat erhöhte signifikant die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (LWS) und am Schenkelhals. Bereits im ersten Jahr betrug in SOTI die Reduktion des relativen Risikos für eine vertebrale Fraktur 49 %. Wurden neun Patientinnen über drei Jahre mit täglich 2 g behandelt, konnte eine Fraktur verhindert werden (NNT = 9), entsprechend einer Reduktion neuer Wirbelfrakturen um 41 %. TROPOS belegte unabhängig davon an 5091 Patientinnen die Wirksamkeit von Strontiumranelat auf die Reduktion nicht-vertebraler Frakturen einschließlich proximaler Femurfrakturen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:147–52.

Aufgrund der Altersentwicklung unserer Bevölkerung hat die Osteoporose unter allen chronischen Krankheiten derzeit den schnellsten Prävalenz-Anstieg zu verzeichnen und nimmt zunehmend epidemische Ausmaße an [1]. Osteoporose-bedingte Frakturen sind in der älteren Bevölkerung in hohem Maße für Morbidität und Mortalität verantwortlich und stellen bereits heute ein großes Gesundheitsproblem dar [2]. Die meisten herkömmlichen Medikamente zur Prävention osteoporotischer Frakturen bewirken überwiegend eine Hemmung der Knochenresorption und, infolge einer Kopplung der beiden Prozesse, eine Reduktion der Knochenneubildung.

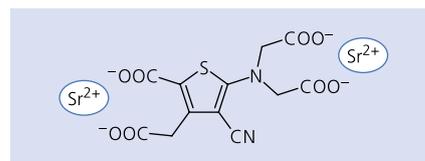


Abb. 1. Molekülstruktur Strontiumranelat: Ranelinsäure (organischer Anteil) + 2 Atome stabiles Strontium

Strontiumranelat ist eine Substanz mit dualem Wirkungsmechanismus. Therapeutisches Potenzial und antiosteoporotische Wirksamkeit wurden durch ein umfangreiches präklinisches und klinisches Studienprogramm gut belegt. Strontiumranelat besteht aus dem organischen Anteil Ranelinsäure und zwei stabilen (nicht-radioaktiven) Strontium-Atomen (Abb. 1). Strontium ist ein natürliches Spurenelement aus der Gruppe der Erdalkalimetalle, ähnlich Calcium. Aufgrund seines ubiquitären Vorkommens nimmt der Mensch Strontium auf natürlichem Wege in unterschiedlichen Mengen auf, was zu physiologischem Vorkommen geringer Mengen von Strontium in Weichteilgeweben, Blut und Knochen führt. Die ersten Untersuchungen des Einflusses von Strontium auf den Knochen wurden bereits 1910 durchgeführt [3], doch erst Untersuchungen aus den 80er Jahren ergaben Hinweise auf den therapeutischen Nutzen von Strontiumranelat bei Osteoporose [4]. Strontiumranelat wurde vom Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS) entwickelt. Vor allem auf Grund

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Medizinische Klinik 4, Allgemeine Innere Medizin (Schwerpunkt: Rheumatologie/Osteologie), Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Klinikum Leverkusen, Dhünnberg 60, 51307 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

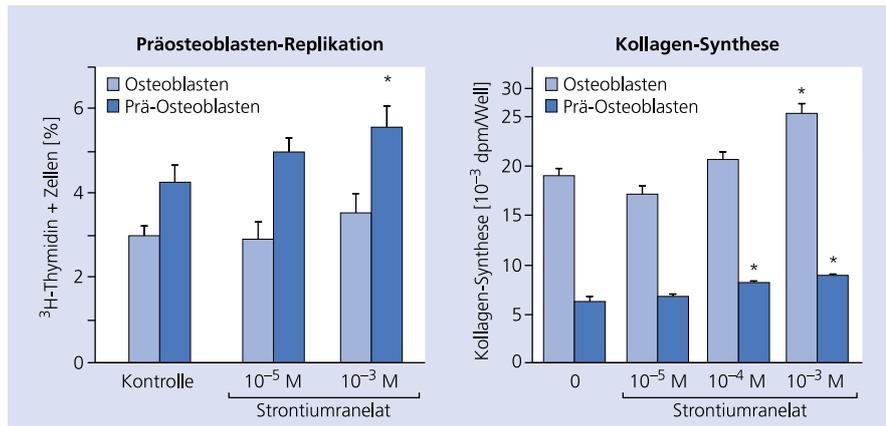


Abb. 2. Strontiumranelat steigert die Replikation von Präosteoblasten und die Kollagensynthese (Rattenkalvarien); * p < 0,05 vs. Kontrolle [6]

der hohen Strontium-Bioverfügbarkeit und seiner ausgezeichneten gastrointestinalen Verträglichkeit wurde das Ranelat unter 20 Salzen für die klinische Entwicklung ausgewählt.

Bereits die ersten In-vitro-Untersuchungen wiesen auf einen dualen Wirkungsmechanismus hin, der sich in vivo eindeutig bestätigen ließ. Das organische Strontiumsalz steigert die Knochenformation und bremst gleichzeitig die Knochenresorption. Dies führt zu einer positiven Bilanz des Knochenstoffwechsels und senkt nachweislich das Frakturrisiko. Damit tut sich in der Osteoporose-Therapie neben den bisherigen zwei Gruppen von Therapeutika – den antiresorptiv und anabol wirksamen Substanzen – eine dritte Gruppe auf, die der dual wirkenden Substanzen.

Präklinische Untersuchungen

In-vitro-Effekte von Strontiumranelat auf Osteoblasten und Osteoklasten

Verschiedene In-vitro-Studien belegen den dualen Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat. Durch Modifikation von Funktion und Lebensspanne der Knochenzellen stimuliert Strontiumranelat die Knochenneubildung und bremst gleichzeitig den Knochenabbau [5].

Stimulation der Knochenneubildung

In verschiedenen Kultursystemen wurden Effekte von Strontiumranelat auf die Knochenneubildung untersucht. In mit Fibroblasten und Präosteoblasten

angereicherten Zellkulturen der Ratte verstärkte Strontiumranelat die DNS-Synthese um das 3- bis 4fache. Strontiumranelat steigerte ferner die Kollagensynthese in Osteoblasten-Kulturen. Auch in Rattenkalvarien-Zellkulturen werden stimulierende Effekte auf die Replikation von Präosteoblasten und die ossäre Kollagensynthese beobachtet, die offenbar spezifisch für Strontiumranelat sind (Abb. 2). Weder Calcium- noch Natriumsalze zeigten vergleichbare Wirkungen [6].

Hemmung des Knochenabbaus

Der Effekt von Strontiumranelat auf die Osteoklasten-Differenzierung wurde in Kulturen von Hühner-Knochenmark untersucht [7]. Die Substanz bewirkte eine signifikante dosisabhängige Reduktion der wichtigsten Marker der Osteoklasten-Aktivität (Carboanhydrase II und Vitronectin-Rezeptor). In einer

Röhrenknochenkultur der Maus zeigten Strontiumranelat, aber nicht Calcium- oder Natriumsalze eine ausgeprägte Hemmung der Osteoklasten-Aktivität [8, 9]. In Schädelkalotten-Kulturen der Maus hemmte Strontiumranelat dosisabhängig den Knochenabbau, was auf einer direkten Wirkung von Strontiumranelat auf die Osteoklasten zu beruhen scheint [10].

Insgesamt sprechen alle Studien dafür, dass Strontium-Ionen in vitro den Knochenabbau durch eine direkte Wirkung auf die Rekrutierung und die Aktivität von Osteoklasten hemmen, ohne dabei toxische Wirkungen auf diese Zellen zu entfalten (Abb. 3) [5–10].

Wirkung von Strontiumranelat auf den Calcium-Sensing-Rezeptor

In mit dem Calcium-Sensing-Rezeptor transfizierten Zellen zeigten extrazelluläre Strontium-Ionen eine dem extrazellulären Ca²⁺ ähnliche Rezeptoraffinität. Es erfolgt eine dosisabhängige Aktivierung, gemessen an den vier Parametern intrazellulärer Transduktionswege:

- Aktivierung des nichtselektiven Calciumkanals (NCC),
- Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK),
- Zunahme der intrazellulären Calciumionen-Konzentration und
- Akkumulation von Inositolphosphat (IP).

Demnach können Strontium-Ionen als Agonisten am Calcium-Sensing-Rezeptor eingestuft werden und dieser Mechanismus ist zumindest teilweise

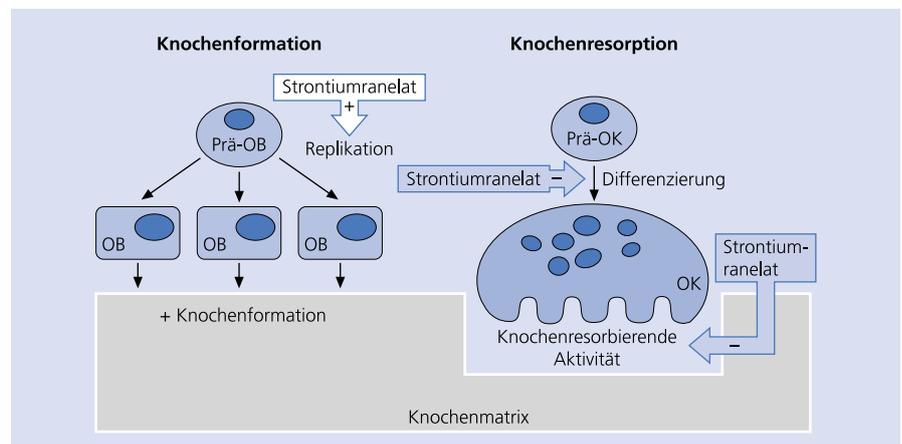


Abb. 3. Dualer Wirkungsmechanismus: Strontiumranelat steigert den Knochenaufbau und bremst die Knochenresorption (OB = Osteoblasten, OK = Osteoklasten)

für die In-vivo-Wirkungen verantwortlich [11].

In-vivo-Wirkungen von Strontiumranelat auf den gesunden Knochen

Bei gesunden Ratten erhöhte Strontiumranelat die trabekuläre Knochen-substanz, also die Trabekelanzahl und -dicke, was zu einer Erhöhung der Knochenfestigkeit führt (Abb. 4). Bei gesunden Rattenweibchen konnte eine Zunahme des Humerusschaft-Durchmessers als Hinweis auf eine Stimulation der auch periostalen Knochenneubildung beobachtet werden. Diese Befunde korrelieren mit einer dosisabhängigen Zunahme der maximalen Belastbarkeit und Elastizität des Knochens, bei uneinträchtiger Steifigkeit, als Hinweis auf eine normale Mineralisierung. Die Verbesserung der biomechanischen Eigenschaften wurde sowohl an der Humerusdiaphyse als auch am Lendenwirbelkörper beschrieben [12–14] und in Langzeitstudien an gesunden Rattenweibchen [15, 16] und an Mäusen bestätigt [17].

Insgesamt zeigen die tierexperimentellen In-vivo-Untersuchungen, dass die Gabe von Strontiumranelat zu einer Zunahme der Knochenmasse sowohl im Achsen skelett als auch am peripheren Knochen führt. Dabei fanden sich keinerlei ungünstige Effekte auf die Knochenmineralisation [5].

Untersuchungen an gesunden Affen bestätigten [18], dass Strontiumranelat auch bei einer Tierspezies mit überwiegend Knochen-Remodeling (vergleichbar der Knochenphysiologie des Menschen) Knochenneubildung stimuliert und Knochenabbau hemmt [5].

In-vivo-Wirkungen auf den osteoporotischen Knochen

Der duale Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat mit gegensinnigen Effekten auf die Knochenneubildung und den Knochenabbau veranlasste verschiedene Arbeitsgruppen, die Wirkung von Strontiumranelat in Tiermodellen mit osteoporotischem Knochenmassenverlust zu untersuchen [19, 21–23]. Am Modell ovariectomierter Ratten konnte Strontiumranelat die durch den

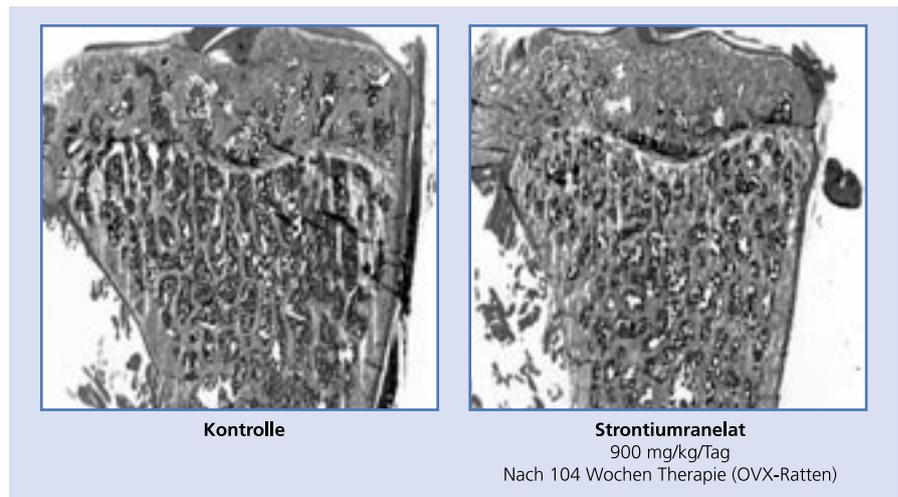


Abb. 4. Verbesserung der trabekulären Mikroarchitektur: Strontiumranelat erhöht das trabekuläre Volumen, die Trabekeldicke und die Anzahl der Trabekel [16]

Estrogen-Mangel induzierte Verminderung an trabekulärer Knochenmasse verhindern [19]. Unbehandelte ovariectomierte Tiere weisen hier bei gleichzeitig erhöhter Knochenresorption und Knochenneubildung einen signifikanten Knochenmassenverlust auf. Antiresorptive Substanzen wie Bisphosphonate, selektive Estrogen-Rezeptormodulatoren (SERM) und Estrogene verringern in dieser Situation nicht nur den Knochenabbau, sondern hemmen auch die Knochenneubildung [20]. Ganz anders zeigte sich bei mit Strontiumranelat behandelten Tieren zwar ebenfalls eine Hemmung des Knochenabbaus, die Knochenneubildung blieb jedoch auf einem hohen Niveau erhalten.

Klinische Untersuchungen zu Wirkungsmechanismus und Wirksamkeit von Strontiumranelat

Insgesamt zeigten die In-vitro-Studien und die beschriebenen Tierversuche am gesunden und osteopenischen Knochen den dualen Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat. Die Ergebnisse klinischer Studien mit Bestimmung von Knochenumbau markern bestätigen diesen bislang erstmals nachgewiesenen dualen Effekt auf die Knochenumbauvorgänge (Abb. 5). Bei Patientinnen stiegen bei Gabe von 2 g Strontiumranelat täglich ab dem dritten Monat im Vergleich zu Placebo die bio-

chemischen Marker der Knochenformation, die Marker der Knochenresorption sanken. Dieser Effekt blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von drei Jahren signifikant [24].

Verteilung von Strontium-Ionen im Knochen

Aufgrund der engen Verwandtschaft zu Calcium ist Strontium naturgemäß ein knochenaffines Element. Im Knochengewebe werden Strontium-Ionen größtenteils auf der Kristalloberfläche adsorbiert, sie verändern die Eigen-

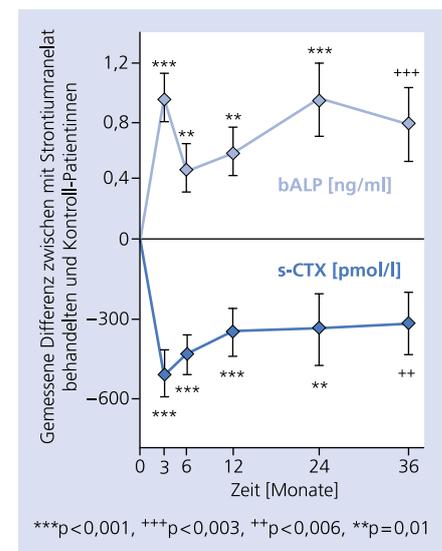


Abb. 5. Strontiumranelat steigert im Vergleich zu Placebo die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und senkt die CTX (carboxyterminales Telopeptid des Kollagens) bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose

schaften des Hydroxylapatitkristalls nicht. Bei Affen blieb bei Therapie mit Strontiumranelat über 13 bzw. 52 Wochen dosisunabhängig die Knochenmineralisierung und die Kristallstruktur bewahrt [25–27]. Es zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme des Strontium-Gehalts in kompakten und lamellären Knochen mit deutlich höheren Konzentrationen in neu gebildeter Knochensubstanz. Auch bei postmenopausalen Frauen, die über zwei Jahre Strontiumranelat eingenommen hatten, zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme des Strontium-Gehalts im neuen Knochen ohne Beeinträchtigung der Mineralisierung [28, 30, 31].

Nach Absetzen der Substanz fiel der Strontium-Gehalt im Knochen rasch wieder und betrug beim Affen bereits sechs Wochen nach letztmaliger Gabe nur noch etwa 50 %. Die Strontium-Elimination aus dem Knochen erfolgt Berechnungen zufolge in einer ersten raschen Phase (Halbwertszeit 41 Tage) und einer deutlich langsameren zweiten Phase mit einer Halbwertszeit von drei Jahren [5].

Pharmakokinetik

Beim Menschen beträgt die *absolute Bioverfügbarkeit* nach oraler Einnahme von 2 g Strontiumranelat 25 %. Die Bioverfügbarkeit von Ranelinsäure beträgt 2,5 %, d. h., die Ranelinsäure wird zu 97,5 % unverändert fäkal ausgeschieden. Es wird empfohlen, Strontiumranelat einmal täglich *abends vor dem Zubettgehen* einzunehmen. In üblichen Dosierungen wird nach zwei Wochen ein Steady-State erreicht. Die renale Clearance beträgt 7,6 ml/min für Sr^{2+} (57 % seiner totalen Clearance) und 62 ml/min für Ranelinsäure (80 %). Die Halbwertszeit von Sr^{2+} (im Plasma) beträgt bei postmenopausalen Frauen $6,3 \pm 2,7$ Tage [33].

Klinische Wirksamkeit bei postmenopausaler Osteoporose

Bereits in Phase-II-Studien über zwei Jahre bewirkte Strontiumranelat 2 g

täglich bei 353 postmenopausalen Frauen mit Wirbelkörperfraktur eine signifikante Erhöhung der Knochendichte und eine signifikante 44%ige Reduktion von Wirbelkörperfrakturen bei ausgezeichneter Verträglichkeit [34, 35]. Zur Bestätigung dieser sehr viel versprechenden Ergebnisse wurde 1996 ein umfangreiches Phase-III-Programm begonnen [36].

Umfassende Frakturprävention durch Strontiumranelat

Die Frakturprävention durch Strontiumranelat bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde in zwei internationalen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studien untersucht: SOTI (Spinal osteoporosis therapeutic intervention) und TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis). Dabei war SOTI konzipiert, die Wirksamkeit von Strontiumranelat auf die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen nachzuweisen. TROPOS hatte das Auftreten von peripheren osteoporotischen Frakturen zum primären Studienziel [36]. In beiden Studien wurde Strontiumranelat über drei Jahre in einer Dosis von 2 g pro Tag oral gegeben. Vor Einschluss in die Hauptstudien wurde im Rahmen der FIRST-Vorstudie (Fracture international run-in for strontium ranelate trials) eine Normalisierung des Calcium- und Vitamin-D-Spiegels der Patientinnen angestrebt und einheitliche Ausgangsbedingungen für beide Gruppen geschaffen. Die Ca^{2+} - und Vitamin-D-Gabe wurde über den gesamten Studienzeitraum von SOTI und TROPOS fortgesetzt [36].

Die Studienpopulation der SOTI-Studie bestand aus 1 649 postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 69,7 Jahren und einer Knochendichte an der Lendenwirbelsäule von $0,73 \text{ g/cm}^2$, die bei Studieneinschluss zu 87,5 % eine Wirbelkörperfraktur in der Anamnese aufwiesen [24, 36].

Die Population der TROPOS-Studie, die nur Frauen über 74 Jahre oder Frauen über 70 Jahre mit einem zusätzlichen Risikofaktor einschloss, bestand aus 5 091 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren und einem

T-Score des Schenkelhalses bei Studieneinschluss von $\leq 0,600 \text{ g/cm}^2$ [36].

Prävention von Wirbelfrakturen

In der SOTI-Studie reduzierte sich in der Intention-to-treat-Analyse (ITT) bereits im ersten Jahr das relative Risiko (RR) für eine vertebrale Fraktur um 49 % (RR $-0,51$; 95%-KI: $0,36-0,74$; $p < 0,001$) [24]. Wurden neun Patientinnen über drei Jahre mit täglich 2 g Strontiumranelat behandelt, konnte eine Fraktur verhindert werden (NNT = 9) entsprechend einer Reduktion neuer Wirbelfrakturen um 41 % (RR = $0,59$; 95%-KI: $0,48-0,73$; $p < 0,001$) [24] (**Abb. 6**). Auch das Risiko für klinische Wirbelfrakturen wurde durch Strontiumranelat bereits im ersten Behandlungsjahr signifikant um 52 % gesenkt ($p = 0,003$), was zu einer deutlichen Verringerung von Rückenschmerzen und einer geringeren Abnahme der Körpergröße bei den behandelten Patientinnen führte [24].

Die frühe und anhaltende Wirkung auf die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen war von einem signifikanten Anstieg der Knochenmineraldichte unter Strontiumtherapie begleitet. Die gemessene Zunahme der Knochendichte betrug über drei Jahre im Vergleich zur Kontrollgruppe in SOTI +14,4 % im Bereich der Lendenwirbelsäule und +8,3 % am Schenkelhals ($p < 0,001$) [24].

Strontium besitzt im Vergleich zu Calcium einen größeren Atomradius und führt damit zu einer höheren Röntgenstrahlenabsorption und zu einer Erhöhung der durch duale Röntgenabsorptiometrie gemessenen Knochendichte (BMD) [32]. Nach Korrektur des Strontiumeffekts auf die BMD-Messung ergab sich in der SOTI-Studie eine Knochendichte von +8,1 % über drei Jahre an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zur Kontrollgruppe [24], ähnlich der Zunahme der Knochendichte bei Gabe von *Bisphosphonaten*. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt eine Korrektur der gemessenen Knochendichte unter Strontiumranelat-Therapie um 50 % [SPC].

Da bei Therapie mit Strontiumranelat die Knochenmineralisierung erhalten bleibt [27], kann hier angenommen wer-

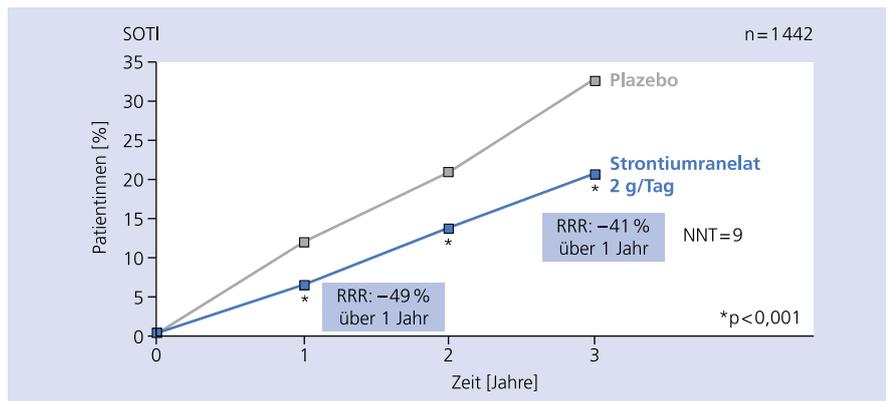


Abb. 6. Strontiumranelat reduziert das Risiko von Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen

den, dass die Steigerung der Knochendichte durch einen *echten Zuwachs* an Knochenmasse bedingt ist.

Prävention bereits der ersten Wirbel-fraktur

In einer vorab geplanten gepoolten Analyse von SOTI und TROPOS konnte eine signifikante Risikoreduktion für Wirbel-frakturen auch bei Patientinnen ohne vorbestehende Wirbel-fraktur nachgewiesen werden [37]. Sogar Frauen mit einer Knochendichte der Lendenwirbel-säule zwischen -1 und $-2,5$ Standard-abweichungen (Hologic) profitieren von diesem Schutz [38].

Prävention vertebraler und nicht vertebraler Frakturen im höheren Lebensalter

Da in den beiden genannten Studien Patientinnen ohne Altersbegrenzung eingeschlossen wurden, liegen erstmals auch Daten für die wichtige Gruppe von Patientinnen über 80 Jahre vor. Sowohl vertebrale als auch periphere Frakturen wurden bei den Patientinnen über 80 Jahre nach drei Jahren Therapie mit Strontiumranelat signifikant verringert [42].

Effekt auf Oberschenkelhalsfrakturen und weitere periphere Frakturen

Die TROPOS-Studie mit insgesamt 5 091 postmenopausalen Frauen hatte als primäres Ziel die Wirkung einer dreijährigen Therapie von Strontiumranelat auf die Reduktion peripherer

osteoporotischer Frakturen zu untersuchen [36].

Schenkelhalsfrakturen nehmen bei Frauen über 74 Jahre exponentiell zu [39] und sind somit von besonderem Interesse. In dieser Altersgruppe reduzierte Strontiumranelat signifikant das Risiko, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden [43]. Ebenso belegte die ITT-Analyse von TROPOS insgesamt eine signifikante Reduktion nicht vertebraler Frakturen durch Strontiumranelat [33]. Auch das Auftreten häufiger Osteoporose-typischer Frakturen an Humerus, Pelvis und Sacrum, Rippen, Schenkelhals, Clavicula und Handgelenk wurde durch Strontiumranelat signifikant verringert [40].

Therapeutische Sicherheit und Verträglichkeit

In den klinischen Studien erwies sich Strontiumranelat als eine sichere Substanz von ausgezeichneter Verträglichkeit [24, 33–35]. Insgesamt unterschieden sich die Raten der meist leichten und vorübergehenden unerwünschten Ereignisse unter Strontiumranelat-Gabe nicht von Plazebo. Es fand sich lediglich in der SOTI-Studie eine gegenüber Plazebo leicht erhöhte Rate von Diarrhöen (6,1 % vs. 3,6 %), ein Effekt der jedoch bereits nach drei Monaten nicht mehr zu sehen war. Insgesamt ist die gute Verträglichkeit von Strontiumranelat auch im oberen Gastrointestinaltrakt zu betonen.

Es bleibt festzuhalten, dass die histomorphometrische Analyse von Kno-

chenbiopsien der mit Strontiumranelat behandelten Frauen keine Hinweise auf eine Osteomalazie oder Mineralisationsstörung ergab [24, 30].

Bei Patientinnen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 30–70 ml/min) ist ebenso wie bei älteren Patientinnen keine Dosisanpassung nötig.

Auf der Basis der Sicherheit und Wirksamkeit von Strontiumranelat sowie der Qualität der Studiendaten hat die europäische Zulassungsbehörde im September 2004 die Zulassung von Protelos® zur „Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Oberschenkelhals-Frakturen“ erteilt.

Klinische Vorteile

Die gute Verträglichkeit und die eindeutig dokumentierte und den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin entsprechende Wirksamkeit zur Reduktion von Wirbelkörper- und Oberschenkelhalsfrakturen empfehlen Strontiumranelat als neues First-Line-Medikament in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Die Studienergebnisse zeigten die effektive Frakturprävention bei Patientinnen mit und ohne prävalente Fraktur ebenso wie bei älteren Patientinnen über 80 Jahre. Neben Sicherheit und Wirksamkeit ist naturgemäß auch der Einfluss auf die Lebensqualität ein wichtiger Aspekt bei der Auswahl eines Medikaments. Erste viel versprechende Ergebnisse zur positiven Entwicklung der Lebensqualität unter der Therapie mit Strontiumranelat im Vergleich zu Plazebo wurden auf dem Welt-Osteoporose-Kongress in Rio de Janeiro 2004 vorgestellt [41].

Die günstigen Effekte auf die Lebensqualität, die gute Verträglichkeit und die einfache abendliche Einnahme einmal täglich dürften einer guten Akzeptanz von Strontiumranelat als neue Therapieoption bei postmenopausaler Osteoporose sehr entgegenkommen. Die Tagestherapiekosten betragen etwa 1,50 bis 2,20 € abhängig von der Packungsgröße.

Literatur

- Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1987;41:5.
- Melton LJ, O'Fallon WM. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res* 2000;15:2309–14.
- Lehnerdt F. Zur Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium, p. Beiträge zur Pathologischen Anatomie und Allgemeinen Pathologie, Ziegler, 1910;47:215–47.
- Marie PJ, Garba MT, Hott M, Miravet L. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Miner Electrolyte Metab* 1985;II:5–13.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121–9.
- Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517–23.
- Izumisawa T, Morohashi T, Amano H, Yamada S. The effect of stable strontium on calcium metabolism: II: Effect of 1 α -hydroxyvitamin D3 in strontium-fed rats and inhibitory effect of strontium on bone resorption in vitro. *J Bone Miner Metab* 1994;12:43–9.
- Su Y, Bonnet J, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. The strontium salt S12911 inhibits bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclasts cultures. *Bone Miner* 1992;17:188.
- Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11–7.
- Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda Y. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2003;18:1082–7.
- Quinn SJ, Kifor O, Ye C, et al. Strontium is a full agonist of the extracellular calcium-sensing receptor (CaR) transfected in human embryonic kidney cells. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P329.
- Arlot ME, Roux JP, Boivin G, Perrat B, et al. Effects of a strontium salt (S12911) on both tibial metaphysis and epiphysis in normal growing rats. *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl 1):356.
- Ammann P, Rizzoli R, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. Long-term administration of a high dose of the strontium salt S12911 has no toxic effect on bone biomechanics in female rats and may improve bone strength of the midshaft humerus. *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl):358.
- Ammann P, Rizzoli R, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. The increase in vertebral bone mass induced in intact rats by long-term administration of the strontium salt S12911 is directly correlated with vertebral bone strength. *Osteoporos Int* 1996;6(Suppl):259.
- Ammann P, Robin B, Bonjour JP, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose dependently increases bone strength in intact female rats. *Bone* 2001;28(Suppl):P537S.
- Shen V, Robin B, Bazot D, Tupinon-Mathieu I, et al. Histomorphometric evaluation of the proximal tibia metaphysis after a long-term oral administration of S12911 in female rats. *J Bone Miner Res* 2002;17:S376.
- Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906–11.
- Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y, et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 2001;29:176–9.
- Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;18:607–15.
- Wronski TJ, Yen CF, Qi H, Dann LM. Parathyroid hormone is more effective than oestrogen and bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomised rats. *Endocrinology* 1993;132:828–31.
- Arlot ME, Braillon P, Roux JP, Deloffre P, et al. A new agent containing strontium (S12911) has a protective effect on bone loss in ovariectomized Rats. *Bone* 1992;13(Suppl):4.
- Morohashi T, Sano T, Harai K, Yamada S. Effects of strontium on calcium metabolism in rats II. Strontium prevents the increased rate of bone turnover in ovariectomized rats. *Jpn J Pharmacol* 1995;68:53–159.
- Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. S12911, a new agent containing strontium, inhibits bone loss due to immobilization in rats. *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl 1).
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
- Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996;9:1302–11.
- Boivin GY, Farlay D, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys: effects on mineral crystals and on the degree of mineralization of bone. *J Bone Miners Res* 2001;16(Suppl 1):SA401.
- Boivin GY, Meunier PJ. The mineralisation of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):19–24.
- Boivin G, Schenker E, Tupinon-Mathieu I, Meunier PJ. Uptake and distribution of strontium in human bone, evolution of the degree of mineralization after strontium ranelate administration. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 1):S284.
- Ammann P, Robin B, Bonjour JP, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose dependently increases bone strength in intact female rats. *Bone* 2001;28(Suppl):P537S.
- Boivin G, Foes E, Tupinon-Mathieu I, Meunier PJ. Strontium deposition is dose dependent and does not alter the degree of mineralization of bone in osteoporotic patients treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2000;15(Suppl 1):S305.
- Dahl SC, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001;28:446–53.
- Nielsen SP, Slosman D, Sorensen OH, Basse-Cathalinat B, et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitometry* 1999;2:371–9.
- Reginster JY, Deroisy R, Juspin I. Strontium ranelate: A new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today* 2003;39:89–101.
- Meunier PJ, Slosman D, Delmas P, Schert JL, et al. Strontium ranelate: Dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002;87:2060–6.
- Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized, two-year, double blind, dose-ranging, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925–31.
- Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):66–76.
- Reginster JY, Rizzoli R, Balogh A, Badurski J, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in osteoporotic postmenopausal women without prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P409.
- Sawicki A, Reginster JY, Roux C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P430SA.
- Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:241–5.
- Rizzoli R, Reginster JY, Diaz-Curiel M, et al. Patients at high risk of hip fracture benefit from treatment with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):OC39.
- Marquis P, et al. Strontium ranelate treatment prevents health-related quality of life impairment in postmenopausal woman with severe osteoporosis: results from SOTI study. *Osteoporos Int* 2002;13(Suppl 3):05.
- Seeman E, Devalogear JP, Lorenc RS, Spector TD, et al. Strontium ranelate: The first anti-osteoporotic agent to reduce the risk of vertebral fracture in patients with lumbar osteopenia. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):OC45.
- Adami S, Meunier PJ, Devalogear JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in caucasian women with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P349SA.

Pneumonien bei akuten neurologischen Erkrankungen

Pathogenese und Therapie

Matthias Maschke und Hans-Christoph Diener, Essen

Pneumonien sind eine der häufigsten Komplikationen bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die mit Schluckstörungen einhergehen. Dabei kommt es infolge der Dysphagie zu einer Aspiration oropharyngealen Materials. Durch eine verminderte Immunabwehr bei gleichzeitig höherer Konzentration an pathogenen Erregern und verminderter Sekretabhaltung entwickelt sich als Folge der (wiederholten) Aspirationen die Pneumonie. Die wichtigste präventive Maßnahme zur Vermeidung einer Pneumonie ist die frühzeitige Mobilisation des Patienten nach einem Schlaganfall. Inwieweit ein gezieltes Schlucktraining das Risiko des Auftretens einer Pneumonie vermindert, wird diskutiert. Die initiale kalkulierte Antibiotika-Therapie richtet sich zum einen nach der Klassifikation in ambulant erworbene oder nosokomiale Pneumonie. Letztendlich unterscheidet sich die Therapie nicht von der Pneumonie bei anderen Patienten mit schweren internistischen Begleiterkrankungen. Inwieweit eine vorbeugende Antibiotika-Therapie in Zukunft zu einer Vermeidung solcher durch die Dysphagie bedingten Pneumonien gerade bei Patienten mit Schlaganfall führen könnte, ist eine spannende Frage, die durch randomisierte Studien geklärt werden muss.

Arzneimitteltherapie 2005;23:153–6.

Pneumonien sind eine der häufigsten Komplikationen bei Patienten mit akuten oder auch chronischen neurologischen Erkrankungen, die mit einer Immobilisation oder Schluckstörungen einhergehen. Dabei ist die Aspirations-Pneumonie die häufigste Todesursache bei Patienten mit neurologisch bedingter Dysphagie [1]. In der Patientenpopulation mit neurologischen Erkrankungen ist das Auftreten von Pneumonien im Gefolge eines akuten Schlaganfalls am besten untersucht. Epidemiologische Studien zeigten, dass die Pneumonie neben dem Auftreten von Fieber und arterieller Hypertonie eine der häufigsten medizinischen Komplikationen in der Akutphase nach einem Schlaganfall darstellt [2, 3]. Die Inzidenz einer Schlaganfall-assoziierten Pneumonie wird mit etwa 7 % angegeben [2], steigt aber dramatisch auf etwa 20 %, wenn die Patienten so schwer erkranken, dass sie auf eine neurologische Intensivstation aufgenommen werden müssen [3]. Der Beitrag stellt die Pathogenese und

aktuelle Therapiemöglichkeiten der mit neurologischen Erkrankungen assoziierten Pneumonie dar.

Pathogenese

Der hauptsächliche Faktor in der Pathogenese einer Pneumonie bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen, insbesondere nach einem Schlaganfall, ist die Aspiration oropharyngealen Materials infolge einer Dysphagie. Eine Zusammenfassung dieser Pathogenese ist in **Abbildung 1** dargestellt. Etwa 30 % der Patienten mit einem Mediainfarkt weisen videofluoroskopisch eine Dysphagie auf, wobei kleinere Aspirationen bei mindestens 50 % der Patienten mit einem Schlaganfall nachgewiesen werden können [4]. Andere neurologische Erkrankungen, die mit einer Dysphagie und erhöhtem Risiko einer Aspirationspneumonie einhergehen, sind Demenzen, Basalganglien-Erkrankungen wie beispielsweise der M. Parkinson und Motoneuron-Erkrankungen wie zum

Beispiel die amyotrophe Lateralsklerose sowie fortgeschrittene Stadien der multiplen Sklerose [5]. Eine andere Patientengruppe, bei der immer eine Aspiration mit konsekutiver Entwicklung einer Pneumonie befürchtet wird, sind Patienten mit generalisierten epileptischen Anfällen. Eine neuere Studie konnte jedoch zeigen, dass Patienten mit Epilepsie kein erhöhtes Risiko aufweisen, sofern keine weitere Erkrankung dazukommt [6]. Es ist zu beachten, dass bereits die *Hälfte aller gesunden Menschen* im Schlaf kleinere Mengen oropharyngealen Sekrets aspiriert, wobei die geringe Menge pathogener Erreger und immunologische Mechanismen vor der Entwicklung einer Pneumonie schützen [7]. Bei Patienten mit neurologisch bedingter Dysphagie führt eine

*Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Maschke,
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Klinik und
Poliklinik für Neurologie, Universität Duisburg-
Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen,
E-Mail: matthias.maschke@uni-essen.de*

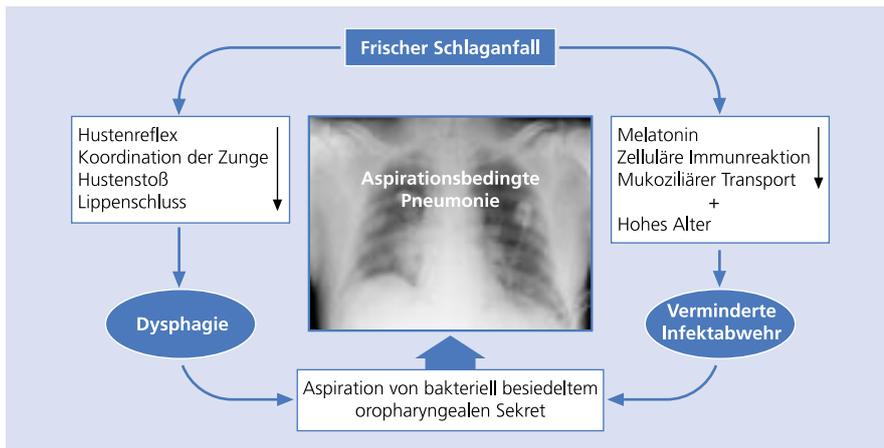


Abb. 1. Pathogenese der Aspirationspneumonie bei neurologischen Erkrankungen

Kombination aus gestörtem Schließen der Stimmlippen, lingualer Dyskoordination und verspätetem oder aufgehobenem Schluckreflex zur *erhöhten Aspirationsgefahr*. Dabei kommt es im Vergleich zu gesunden Erwachsenen zu einer *deutlich größeren Menge* aspirierten Materials, wobei es sich trotzdem häufig um Mikroaspirationen handelt, die vom Pflegepersonal oder Angehörigen nicht bemerkt werden [1]. Durch eine verminderte Immunabwehr bei gleichzeitig höherer Konzentration an pathogenen Erregern und verminderter Sekretab hustung entwickelt sich als Folge der (wiederholten) Aspirationen die Pneumonie.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass es durch einen Schlaganfall zu einer raschen und lang anhaltenden *Hemmung* zellulär mediierter *immunologischer Abwehrmechanismen* kommt („Schlaganfall-induziertes Immunodepressions-Syndrom“), was zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber bakteriellen Infektionen führt [8]. Beim Menschen kommt es als Folge eines Schlaganfalls zu einer reduzierten nächtlichen Exkretion von *Melatonin* [9]. Diese Störung im Melatonin-Haushalt bedingt eine signifikante Verminderung der zellulären Immunreaktion, eine Reduktion von CD3-Lymphozyten und ein verändertes Cortisol/Melatonin-Verhältnis. Diese Mechanismen könnten ebenfalls zu einer verminderten Abwehr gegenüber bakteriellen Infektionen führen.

Interessanterweise ist das Risiko einer Aspirationspneumonie niedriger bei Patienten, die ihre Zähne bereits verloren haben oder eine gründlichere Zahnpflege, beispielsweise während der Pflege in einem Pflegeheim, erhalten [10]. *Schlechte Zahnpflege* scheint dabei mit dem Risiko der oropharyngealen Besiedlung durch pathogene Erreger wie Enterobacteriaceae, Pseudomonaden und Staphylococcus aureus einherzugehen. Darüber hinaus kommt es bei Patienten mit Schlaganfall in der Akut- aber auch Postakutphase zu einer überdurchschnittlich häufigen oralen Besiedlung mit aeroben gramnegativen Bakterien wie Escheria coli, Klebsiellen, Pseudomonaden und Enterobacter [11]. Die Besiedlung mit diesen Bakterien wird als Folge der Dysphagie gewertet und scheint mit einer ungünstigen Prognose einherzugehen.

Klinik und Diagnose

Da Pneumonien bei Dysphagie nicht durch Makro-, sondern *Mikroaspirationen* bedingt sind, unterscheidet sich die Klinik nicht von der einer typischen ambulant erworbenen oder nosokomialen Pneumonie. Nur bei Regurgitation von Magensaft und anschließender Aspiration hoher Mengen des Regurgitats kann es zu einer Aspirationspneumonitis (Mendelsohn-Syndrom) kommen [1, 12]. Dabei führt vor allem der niedrige pH zu einer raschen chemisch bedingten Entzündung des Bronchialbaums und des Lungenparenchyms. Es kommt

dann etwa zwei bis fünf Stunden nach dem Ereignis häufig zu einer Tachypnoe, Bronchospasmus und einer pulmonalen Insuffizienz. Erst sekundär kann sich eine bakterielle Superinfektion entwickeln, die dann mit Fieber und Anstieg der Entzündungsparameter einhergeht.

Bei der typischen Mikroaspirationsbedingten Pneumonie zeigt sich zunächst eine geringe Symptomatik mit leichter Tachypnoe und Husten sowie einen durch die bakterielle Besiedlung bedingten Anstieg der Entzündungsparameter und Fieber. Mit Fortschreiten der Pneumonie und je nach Ansprechen der antibiotischen Therapie kann es zu einem respiratorischen Versagen kommen, das eine maschinelle Beatmung erforderlich macht.

Liegen die Patienten vorwiegend auf dem Rücken, so betrifft die Pneumonie vor allem die posterioren Segmente der Oberlappen und die apikalen Segmente der Unterlappen. Patienten, die in aufrechter Position oder Seitenlage aspirieren, zeigen häufig eine Pneumonie in den basalen Segmenten der Unterlappen. Letztendlich lässt sich radiologisch eine durch Mikroaspirationen bedingte Pneumonie nicht sicher von einer anderen Form einer nosokomialen oder ambulant erworbenen Pneumonie unterscheiden [1].

Früher wurde häufig angenommen, dass anaerobe Bakterien bei Aspirationspneumonien vornehmlich Auslöser der Infektion sind. Neuere Studien zeigten jedoch, dass es bei ambulant erworbener Aspirationspneumonie (häufig bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder Bettlägerigkeit aufgrund eines früheren Schlaganfalls) zu einer Besiedlung mit Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae und Enterobakterien kommt [13, 14]. Wenn die Aspirationspneumonie im Krankenhaus auftritt, so können mikrobiologisch vor allem gramnegative Bakterien inklusive Pseudomonaden nachgewiesen werden.

Ebenso wichtig wie die frühzeitige Diagnose einer Aspirationspneumonie und der ursächlichen Erreger ist die Erkennung und Quantifizierung einer *Dyspha-*

Tab. 1. Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie [nach 22]

Gruppe	Initialtherapie	Handelsnamen®	Dosis	Kosten	
Mittelschwere bis schwere Pneumonie	Cefotaxim oder Ceftriaxon	Claforan Rocephin	3 x 2 g 1 x 2 g bis 2 x 2 g	2 g ≈ 23 € (i. v.) 2 g ≈ 40 € (i. v.)	
	+ Makrolid (Erythromycin oder Clarithromycin oder Azithromycin)	z. B. Erythrocin, z. B. Klacid, Zithromax	4 x 1 g 2 x 500 mg 1 x 500 mg	1 g ≈ 28 € (i. v.) [§] 500 mg ≈ 29 € (i. v.) [§] 500 mg ≈ 9 € (p. o.)	
	Piperacillin/Tazobactam + Makrolid	Tazobac s. o.	3 x 4,5 g	4,5 g ≈ 34 € (i. v.)	
	Ertapenem + Makrolid	Invanz s. o.	1 x 1 g	1 g ≈ 66 € (i. v.)	
	Levofloxacin	Tavanic	1 x 500 mg bis 1 x 750 mg	500 mg ≈ 56 € (i. v.) [§]	
	Moxifloxacin	Avalox	1 x 400 mg	400 mg ≈ 58 € (i. v.) [§]	
	Schwere Pneumonie mit Risiko für Pseudomonas Infektionen	Piperacillin/Tazobactam + Makrolid	Tazobac s. o.	3 x 4,5 g	s. o.
		Meropenem oder Imipenem + Makrolid	Meronem Zienam s. o.	3 x 1 g 3 x 1 g	1 g ≈ 48 € (i. v.)
		Ceftazidim oder Cefepim + Makrolid	Fortum Maxipime s. o.	3 x 2 g 2–3 x 2 g	2 g ≈ 45 € (i. v.) 2 g ≈ 42 € (i. v.)
+ Clindamycin		z. B. Sobelin	3–4 x 600 mg	600 mg ≈ 29 € (i. v.)	
Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Clindamycin		Ciprobay Tavanic	2–3 x 400 mg 1 x 750 mg bis 2 x 500 mg	400 mg ≈ 49 € (i. v.) [§]	

[§]= Erythromycin, Clarithromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin und Ciprofloxacin sind als Tabletten für die Sequenztherapie mit Umsetzen auf eine orale Gabe verfügbar und als Tablette dann deutlich kostengünstiger.

Die Preise sind nach Rote Liste® 2004 angegeben, in Krankenhausapotheken wird jedoch nach anderen Preisen eingekauft.

gie bei Patienten mit akuten oder chronischen neurologischen Erkrankungen, um Aspirationen vorbeugen zu können. Dazu gehört die klinisch-neurologische Untersuchung des Würgreflexes und des Schluckaktes sowie eine hals-nasen-ohrenärztliche fiberoptische Untersuchung der Funktion der Stimmlippen und des Schluckens. Alternativ kommt eine videofluoroskopische Untersuchung in Betracht.

Therapie

Prävention

Die wichtigste präventive Maßnahme zur Vermeidung einer Pneumonie ist die *frühzeitige Mobilisation* des Patienten nach einem Schlaganfall. Da dies jedoch Mikroaspirationen bei Patienten mit Dysphagie nicht verhindert, sollten diese Patienten ein *Schlucktraining* durch einen Logopäden oder speziell ausgebildete Krankenschwestern erhalten. Der präventive Effekt eines solchen geleiteten Schlucktrainings ist aller-

dings umstritten [15]. Ähnlich umstritten ist die präventive Wirkung nasogastraler Sonden, postpylorisch platzierter Magensonden oder perkutaner endoskopischer Gastrostomien (PEG). Studien konnten weder einen Unterschied in der Häufigkeit von Aspirationspneumonien zwischen PEG-Sonden und nasogastralen Sonden noch zwischen intra-gastral und postpylorisch platzierten Magensonden zeigen [16, 17]. Interessanterweise haben einige japanische Studien zeigen können, dass die Einnahme von *Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Inhibitoren* zu einem reduzierten Risiko von Pneumonien bei älteren Menschen führt [18, 19]. Dabei scheinen ACE-Hemmer den *Schluckreflex zu verbessern* [20]. Zudem erhöhen ACE-Hemmer die Serumkonzentration von *Substanz P* bei älteren Schlaganfallpatienten [21]. Dies könnte die Verbesserung des Schluckreflexes durch ACE-Hemmer erklären, da im Pharynx und Larynx sowie Trachea lokalisierte Substanz P enthaltende Nervenendi-

gungen eine wichtige Rolle in der Vermittlung des Schluckreflexes spielen. Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, ob der Effekt der ACE-Inhibitoren nur für die asiatische Bevölkerung gilt. Eine ebenfalls positive Wirkung auf den Schluckreflex wird *Amantadin* zugesprochen, wobei die Datenlage ebenfalls unbefriedigend ist [21]. Somit ist eine konkrete Empfehlung für den Einsatz nicht-medikamentöser oder medikamentöser Therapien zur Vermeidung von Pneumonien nach Schlaganfall oder anderen neurologischen Erkrankungen derzeit nicht möglich.

Antimikrobielle Therapie

In der Therapie der Pneumonie im Gefolge akuter oder chronischer Erkrankungen muss zunächst zwischen *ambulant erworbener* und *nosokomialer Pneumonie* unterschieden werden. Als nosokomiale Pneumonie gilt die Pneumonie ab dem dritten Tag der Aufnahme. Zudem ist zu beachten, dass es sich bei fast allen Patienten mit Schlaganfall

Buchtip

Claus Vogelmeier und Roland Buhl.

Pneumologische Notfälle

Vom Leitsymptom zur Diagnose – von der richtigen Diagnose zur effektiven Therapie.

XXVI, 390 Seiten, 76 s/w Abbildungen, 95 s/w Tabellen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2004, gebunden 84,00 €.

um ältere Patienten über meist 65 Jahren handelt und die Mehrzahl der Patienten *multimorbide* ist und/oder aus einem Alters- oder Pflegeheim zugewiesen wird.

Bei ambulant erworbenen Pneumonien muss in erster Linie an die Infektion mit *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* und in zweiter Linie an Legionellen oder Anaerobier gedacht werden. Daher sollte die Initialtherapie eines Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Pneumonie mit einem *Cephalosporin der Gruppe 3* (*Cefotaxim* oder *Ceftriaxon*) in Kombination mit einem Makrolid durchgeführt werden (**Tab. 1**) [22]. Alternativ kommen die Kombinationen *Piperacillin/Tazobactam* + Makrolid oder *Ertapenem* + Makrolid in Frage. Als Monotherapie hat die Therapie mit *Moxifloxacin* oder *Levofloxacin* eine vergleichbare Wirkung mit demselben Evidenzgrad. Zumindest initial sollte die Therapie parenteral erfolgen, bei Ansprechen kann dann auf eine orale Therapie umgestellt werden (Sequenztherapie). Bei einer *schweren Pneumonie* mit dem Risiko einer Infektion mit *Pseudomonaden* sollte eine Kombination aus *Meropenem* bzw. *Imipenem* + Makrolid oder *Piperacillin/Tazobactam* + Makrolid verabreicht werden. Alternativ kommen Kombinationen aus *Ceftazidim* + Makrolid + *Clindamycin* bzw. *Ciprofloxacin* bzw. *Levofloxacin* + *Clindamycin* in Frage.

Bei *nosokomialen Pneumonien* werden am häufigsten *Streptococcus pneumoniae*, Oxacillin-sensible Sta-

phylokokken, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* sowie möglicherweise mehrfachresistente Erreger wie *Pseudomonaden*, *Acinetobacter species*, Oxacillin-resistente *Staphylokokken* oder *Stenotrophomonas* vorgefunden. Die initial kalkulierte Therapie richtet sich dabei nach dem Risiko der Patienten. Die Auswahl der jeweiligen Antibiotika sollte sich nach den aktuellen Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) und dem im jeweiligen Krankenhaus bekannten Spektrum multiresistenter Erreger richten [22].

Inwieweit eine im Tierexperiment wirksame präventive Gabe bestimmter Antibiotika wie beispielsweise *Fluorchinolone* zu einer Vermeidung von Pneumonien bei Patienten mit Schlaganfall führen könnte, ist ein spannendes Thema [23]. Hier bleiben jedoch die Ergebnisse der bereits initiierten Studien abzuwarten.

Literatur

1. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665–71.
2. Weimar C, Roth MP, Zillessen G, Glahn J, et al. German stroke date bank collaborators. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133–40.
3. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003;34:975–81.
4. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:236–41.
5. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003;124:328–36.
6. DeToledo JC, Lowe MR, Gonzalez J, Haddad H. Risk of aspiration pneumonia after an epileptic seizure: a retrospective analysis of 1 634 adult patients. *Epilepsy Behav* 2004;5:593–5.
7. Gleeson K, Eggl DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 1997;111:1266–72.
8. Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725–36.
9. Fiorina P, Lattuada G, Silvestrini C, Ponari O, et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients. *Scand J Immunol* 1999;50:228–31.
10. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. Oral care working group. *Lancet* 1999;354:515.
11. Millns B, Gosney M, Jack CI, Martin MV, et al. Acute stroke predisposes to oral gram-negative bacilli – a cause of aspiration pneumonia? *Gerontology* 2003;49:173–6.
12. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946;52:191–205.
13. Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, Lanore JJ, et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 1993;19:279–84.
14. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999;115:178–83.
15. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, et al. Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655–60.
16. Strong RM, Condon SC, Solinger MR, Namihas BN, et al. Equal aspiration rates from postpylorus and intragastric-placed small-bore nasogastric feeding tubes: a randomized, prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:59–63.
17. Fox KA, Mularski RA, Sarfati MR, Brooks ME, et al. Aspiration pneumonia following surgically placed feeding tubes. *Am J Surg* 1995;170:564–6.
18. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, et al. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 1998;352:1937–8.
19. Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinobu T, et al. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens* 1999;12:778–83.
20. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 1998;113:1425.
21. Kanda A, Ebihara S, Yasuda H, Takashi O, et al. A combinatorial therapy for pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:846–7.
22. Vogel F, Bodmann KF, und eine Expertengruppe der PEG. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen *Chemother J* 2004;13:46–105.
23. Meisel C, Prass K, Braun J, Victorov I, et al. Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke. *Stroke* 2004;35:2–6.

ACE-Hemmstoffe

AABG: Preisgünstige Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Werner Menz im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe ADKA e. V.

Im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e. V. wurde eine Übersichtstabelle von den in Deutschland zugelassenen ACE-Hemmstoffen erstellt. Sie enthält klinisch relevante Daten, die eine rasche Entscheidung für eine preisgünstige Therapiealternative im Sinne des § 115c SGB V ermöglichen. Bei dieser Fassung handelt es sich um die aktualisierte Version der Publikation in *Krankenhauspharmazie* 2003;24:462–9.

Arzneimitteltherapie 2005;23:157–64.

Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde Captopril als erster Vertreter der ACE-Hemmer in die Therapie des arteriellen Bluthochdrucks eingeführt. Die direkte Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch die ACE-Hemmer offenbarte sich bald als erfolgreiches und zukunftssträchtiges Therapieprinzip. Rund 20 Jahre später befinden sich in Deutschland 13 verschiedene Hemmstoffe aus dieser Arzneimittelklasse auf dem Markt, fünf davon sind inzwischen auch als preisgünstige Generika verfügbar.

Alle ACE-Hemmer wirken pharmakodynamisch gleich. Durch Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzym (identisch mit Kininase II) verhindern sie sowohl die Umwandlung des inaktiven Angiotensin I in den potenten Vasokonstriktor Angiotensin II als auch den Abbau des Vasodilatators Bradykinin (Abb. 1). Beides führt zu einer Blut-

drucksenkung. Der gleiche Wirkungsmechanismus, das gruppenspezifische Nebenwirkungsprofil, die fast identischen Wechselwirkungen und Kontraindikationen bilden eine günstige Voraussetzung für eine Aut-simile-Substitution. Die nachfolgende Vergleichstabelle (Tab. 1) dient als Entscheidungshilfe für die Aut-simile-Auswahl eines preisgünstigen ACE-Hemmers. Der Tabellenaufbau stützt sich auf eine von der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker erstellten Mastertabelle [1]. Falls keine Literaturstellen angegeben werden, stammen die in der Übersichtstabelle zusammengetragenen Informationen aus den aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Präparate.

1. Zugelassene Indikationen

Primär wurden die ACE-Hemmer für die Therapie des Bluthochdrucks ent-

wickelt. Daher überrascht es nicht, dass alle 13 ACE-Hemmer für die Indikation Hypertonie zugelassen sind. Acht davon haben auch die Zulassung für die Herzinsuffizienz. Weitere Indikationsgebiete der ACE-Hemmer sind eine linksventrikuläre Dysfunktion, die Postmyokardinfarkt-Therapie und die Nephropathie (diabetische und nicht-diabetische). Erst kürzlich wurde Ramipril als bisher einzigem die Zulassung für die kardiovaskuläre Sekundärprävention bei Hochrisikopatienten erteilt. Interessanterweise ist der klinische Nutzen der ACE-Hemmer für die Indikationen Herzinsuffizienz, Postmyokardinfarkt und Nephropathie weitaus besser belegt als für die Indikation des unkomplizierten Bluthochdrucks. Im Gegensatz zur Hypertonie liegen für diese Indikationen inzwischen mehrere Studien vor, die den Maßstäben einer Evidenz-basierten Medizin genügen.

2. Formulierungen

Lediglich Gopten® und Udrik® liegen als Kapseln vor, alle anderen aufgeführten Arzneimittel stehen als nicht retardierte und überwiegend teilbare Tabletten zur Verfügung. Darüber hinaus sind die Präparate Pres®, Xanef® und Accu-

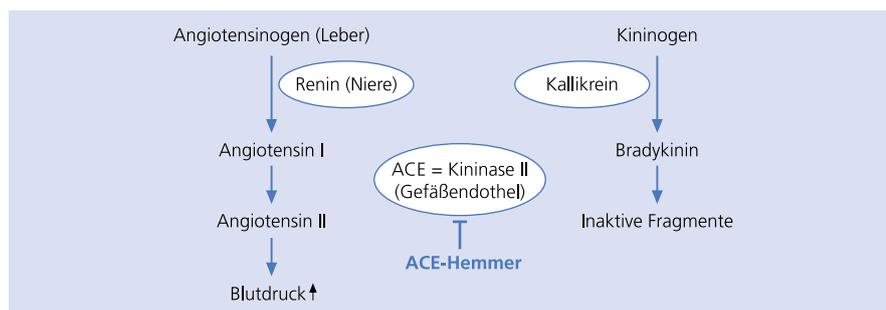


Abb. 1. Das klassische Renin-Angiotensin-System und seine Verknüpfung mit dem Kallikrein-Kinin-System

Dr. Werner Menz, Apotheke des Theresienkrankenhauses und der St. Hedwig Klinik GmbH, Bassermannstr. 1, 68165 Mannheim

pro® auch als Ampullen für die i. v. Applikation im Handel.

Grundsätzlich spricht nichts gegen die Applikation eines ACE-Hemmers über eine Magen-Darm-Sonde. Allerdings wurde die Sondengängigkeit der Präparate nicht von allen Herstellern explizit untersucht.

Die Beurteilung der Anwenderfreundlichkeit beschränkt sich auf die drei Punkte Tablettengröße (siehe Übersichtstabelle), Bequemlichkeit der Entnahme aus dem Primärbehältnis und Praktikabilität der Teilbarkeit. Bei runden oder quadratischen Tablettenformen werden die Durchmesser (\emptyset), bei länglichen Tabletten deren Länge angegeben. Alle untersuchten Präparate lassen sich leicht entblistern. Die Teilbarkeit von Fempress® ist trotz Bruchrille schwierig und bei Accupro® führt Teilung zu ungleichen Bruchhälften. Alle anderen Präparate sind leicht teilbar.

3. Dosierungen

Die Anfangsdosierung eines ACE-Hemmers sollte bei Patienten mit einem aktivierten Renin-Angiotensin-System oder schwerer Hypertonie sehr niedrig gewählt werden, um zu starke Blutdruckabfälle zu vermeiden. Erkrankungen oder Situationen, die zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führen, sind beispielsweise eine Hyponatriämie, Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen, Diarrhö oder als Folge einer vorbestehenden Diuretika-Therapie sowie eine Herzinsuffizienz und eine renale Hypertonie.

Die Äquivalenzfaktoren für die einzelnen Wirkstoffe stammen aus einer Veröffentlichung im Bundesanzeiger [2]. Äquivalenzberechnungen beruhen in der Regel auf Surrogatparametern, beispielsweise dem Ausmaß der Blutdrucksenkung, und weniger auf klinischen Daten. Falls die Dosisberechnung bei einer Aut-simile-Substitution mit Hilfe der Äquivalenzfaktoren erfolgt, sollte sie immer auch mit den Dosierungsempfehlungen aus den Fachinformationen der Hersteller abgeglichen werden.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve der ACE-Hemmer verläuft relativ flach, das heißt,

in einem höheren Dosisbereich führen ACE-Hemmer nur selten zu weiteren klinisch relevanten Blutdrucksenkungen. Ist eine stärkere Blutdrucksenkung erwünscht, muss der ACE-Hemmer mit einem Präparat aus einer anderen Antihypertensiva-Klasse, beispielsweise mit Diuretika kombiniert werden. Hingegen sollte auf Grund der klinischen Datenlage bei der Therapie der Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt beziehungsweise zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisikopatienten eine – sofern verträglich – deutlich höhere Dosierung als die in der Hypertoniebehandlung übliche angestrebt werden.

4. Pharmakokinetik

Die ACE-Hemmer unterscheiden sich zum Teil deutlich sowohl in ihren pharmakokinetischen als auch in ihren Enzymbindungseigenschaften. Im klinischen Alltag scheinen diese Unterschiede jedoch keine große Relevanz zu besitzen, da durch die Entwicklung entsprechender Wirkungsstärken und bei Berücksichtigung der aktuellen Dosierungsempfehlungen keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit festzustellen sind. Daher findet die Pharmakokinetik in dieser Tabelle keine Beachtung.

5. Relevante unerwünschte Wirkungen [3]

ACE-Hemmer werden im Allgemeinen recht gut vertragen. Häufigste Nebenwirkung ist ein trockener Reizhusten. In doppelblinden Studien tritt er in 1 bis 5 % aller Fälle auf, in offenen Anwendungsbeobachtungen bis zu 20 %. Ein Präparatewechsel innerhalb dieser Arzneimittelklasse beseitigt in der Regel dieses Problem nicht. Ebenso klinisch bedeutsam sind die initiale Hypotonie, eine Hyperkaliämie, die Zunahme einer Niereninsuffizienz und das seltene, aber potenziell lebensbedrohliche angioneurotische Ödem. Die in **Tabelle 2** angegebenen Inzidenzen sind Durchschnittswerte aus großen Interventionsstudien, Anwendungsbeobachtungen und Postmarketing-Beobachtungen.

6. Relevante Wechselwirkungen

Ebenso wie die unerwünschten Wirkungen sind die Wechselwirkungen der ACE-Hemmer mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln überwiegend gruppenspezifischer Art. Die klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen sind **Tabelle 3** zu entnehmen.

7. Klinischer Nutzen

Der klinische Nutzen der ACE-Hemmer ist ohne Zweifel in einer Vielzahl von Untersuchungen immer wieder belegt worden. Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, wollte man alle mit ACE-Hemmern durchgeführten klinischen Studien auflisten. In der Übersichtstabelle werden daher nur die großen Studien erwähnt, in denen als primärer Endpunkt die kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität allein oder in Kombination mit weiteren klinischen Endpunkten untersucht wurde. Das Ausmaß des klinischen Nutzens wird in der Tabelle als relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität dargestellt. Die relative Risikoreduktion wird folgendermaßen berechnet: (Kontrollereignisraten minus Ereignisraten in der experimentellen Gruppe) dividiert durch Kontrollereignisraten.

8. Dokumentation

Die in der Übersichtstabelle erwähnten Daten zu der Anzahl behandelter Patienten in und außerhalb von Studien sind das Ergebnis einer Anfrage bei den jeweiligen Herstellern. Bedauerlicherweise waren viele Hersteller nicht in der Lage, hierüber eine Aussage zu treffen. Überdies sind die angegebenen Zahlenwerte allenfalls als grobe Schätzungen zu betrachten.

9. Kosten DDD

Als Grundlage für einen Kostenvergleich wurde die aus den Äquivalenzfaktoren berechnete oder die in den Fachinformationen empfohlene mittlere Erhaltungsdosis für die Hypertoniebehandlung herangezogen. Die Tagestherapiekosten basieren auf dem Apothekenverkaufspreis einer N3-Packung der entsprechenden Arzneimittelstärke [4]. Eine Kostenkalkulation von Importen

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer

Wirkstoff (Handelsname)	Captopril (z. B. Lopirin®, Tensobon®)	Enalapril (z. B. Xanef®, Pres®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt (EF ≤ 40 %) Diab. Nephropathie bei Typ-I-Diabetes (Proteinurie > 500 mg/Tag)	Hypertonie Herzinsuffizienz Asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 35 %)
2. Formulierungen	Tabletten	Tabletten, Ampullen zu 1,25 mg
2.1 Anzahl	25/50 mg, zusätzlich 12,5 mg bei Lopirin	2,5/5/10/20 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralia	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Lopirin: Länge 10,2 mm (12,5 mg); Ø 6,4 mm (25 mg); Länge 11,3 mm (50 mg) Tensobon: Ø 9,0 mm	Xanef: Länge 8,5 mm (2,5 mg) bzw. 11,0 mm (5 + 10 + 20 mg) Pres: Ø 7,0 mm (2,5 mg); Länge 12,0 mm (5 + 10 + 20 mg)
3. Dosierungen		
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie: ID: 2 x 12,5 mg ErhD: bis 2 x 25 mg bzw. 1 x 50 mg THD: 150 mg Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt: am 1. Tag 1 x 6,25 mg dann 3 x 12,5 mg ErhD: 2–3 x 25 mg THD: 3 x 50 mg	Herzinsuffizienz: ID: 2 x 6,25 mg ErhD: 25–75 mg THD: 150 mg Diabetische Nephropathie (Proteinurie > 500 mg/Tag und Creatinin im Serum < 2,5 mg/dl): TD 75 mg (verteilt auf 2–3 Gaben)
		Hypertonie(*a): ID: 5 mg–max. 20 mg ErhD: 20 mg THD: 40 mg (2 x 20) mg Linksventrikuläre Dysfunktion(*a): ID: 2,5 mg ErhD: 20 mg THD: 40 mg (2 x 20mg)
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	5,0	1,0
3.3 Dosisanpassung		
3.3.1 Alter	ID: 2 x 6,25 mg/ErhD: 25–50 mg/THD: 100 mg	Dosierung abhängig von der Nierenfunktion(*a)
3.3.2 Leberinsuffizienz	ID: 2 x 6,25 mg/ErhD: 25–50 mg/THD: 100 mg	
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 20–59 ml/min bzw. Creatinin im Serum 1,8–5 mg/dl: ID: 2 x 6,25 mg/ErhD: 25–50 mg/THD: 75 mg Creatinin-Clearance < 20 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 5 mg/dl: ErhD: 6,25–25 mg	Creatinin-Clearance > 30 und < 80 ml/min(*a): ID: 5–10 mg Creatinin-Clearance > 10 ml/min und ≤ 30 ml/min(*a): ID: 2,5 mg Creatinin-Clearance ≤ 10 ml/min(*a): ID: 2,5 mg an Dialysetagen
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Ja
5. Relev. unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6. Relevante Wechselwirkungen		
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität) (RR = relatives Risiko)	SAVE [8]: 17 % ISIS-4 [9]: 6,4 % CAPPP [10]: 3,1 %	CONSENSUS [11]: 27 % CONSENSUS II [12]: Zunahme des RR um 9,2 % V-HeFT II [13]: 14,2 %, SOLVD [14]: 11,4 %, SOLVD [15]: 6,0 % STOP-Hypertension-2 [16]: Zunahme RR um 3,4 % ANBP2 [17]: 7,3 % vs. Diuretikum
8. Dokumentation		
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Weit mehr als 100 000	Keine Angaben
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,49 Euro (2 x 25 mg)	0,47 Euro (Xanef 1 x 20 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	44	31

(*a): Angegeben sind die Dosierungsempfehlungen aus der aktuellen Fachinformation von Xanef® (Stand: Mai 2004). Für Pres® gelten weiterhin die Dosierungsangaben aus der Vorgänger-Version dieses Beitrags. Eine Aktualisierung der Fachinformation von Pres® im Sinne einer Dosierungsangleichung ist laut telefonischer Aussage des Herstellers nichts vorgesehen. Somit werden für Arzneimittel, die den Wirkstoff Enalapril enthalten, unterschiedliche Dosierungen in den Fachinformationen und Packungsbeilagen genannt. Dies sollte aus Gründen der Arzneimittelsicherheit möglichst rasch vereinheitlicht werden.

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Lisinopril (z. B. Acerbon®, Coric®)	Ramipril (Delix®, Vesdil®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz Akuter Myokardinfarkt bei hämodynamisch stabilem Zustand (systolischer Blutdruck > 100 mm Hg, Creatinin im Serum < 1,8 mg/dl und Proteinurie < 500 mg/Tag)	Hypertonie Herzinsuffizienz (NYHA II+III) nach Herzinfarkt (2–9 Tage alt) Nicht-diabetische glomeruläre Nephropathie (Creatinin-Clearance < 70 ml/min/1,73 m ² , Proteinurie > 1 g/Tag) Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisikopatienten
2. Formulierungen	Tabletten	Tabletten
2.1 Anzahl	2,5/5/10/20 mg	2,5/5/10 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralia	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Acerbon: Ø 6,5 mm (2,5 + 5 mg), 8,6 mm (10 mg) bzw. 8,5 mm (20 mg) Coric: Länge 8,5 mm (2,5 mg), 8,0 mm (5 mg) bzw. 10,4 mm (10 + 20 mg)	Delix und Vesdil: Länge 8,0 mm (2,5 + 5 mg) bzw. 7,1 mm (10 mg)
3. Dosierungen		
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Vor, zu oder nach den Mahlzeiten
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltung (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie: ID: 5 mg/ErhD: 10 mg THD: 40 mg Akuter Myokardinfarkt (Therapie über 6 Wochen): ID: 2,5–5 mg ErhD: 5–10 mg	Herzinsuffizienz: ID: 2,5 mg/THD: 35 mg
		Hypertonie: ID: 2,5 mg ErhD: 2,5–5 mg THD: 10 mg Nicht-diabetische glomeruläre Nephropathie: ID: 1,25 mg ErhD: 5 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	1,0	0,25
3.3 Dosisanpassung		
3.3.1 Alter	ID: 2,5 mg/ErhD: 5–10 mg/ THD: 20 mg	ID: 1,25 mg
3.3.2 Leberinsuffizienz		
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: ID: 2,5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg	Creatinin-Clearance < 60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 mg/dl: ID: 1,25 mg ErhD: 2,5 mg THD: 5 mg
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Kaum
5. Relev. unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6. Relevante Wechselwirkungen		
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen	
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität) (RR = relatives Risiko)	GISSI-3 [18]: 11,1 % ATLAS [19]: 5,5 % ALLHAT [20]: Zunahme des RR um 0,38 % vs. Chlortalidon, Zunahme des RR um 5,3 % vs. Amlodipin STOP-Hypertension-2 [16]: Zunahme des RR um 3,4 %	AIRE [21]: 25,1 % APRES [22]: 75,3 % HOPE [23]: 15,2 %
8. Dokumentation		
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Mehrere Millionen mit Acerbon®	Rund 75 Millionen mit Delix®
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,32 Euro (1 x 10 mg)	0,31–0,42 Euro (2,5–5 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	20	15

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Fosinopril (Fosinorm®, Dynacil®)	Benazepril (Cibacen®)	Trandolapril (Gopten®, Udrik®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt (Ejektionsfraktion ≤ 35 %)
2. Formulierungen	Tabletten	Filmtabletten	Kapseln
2.1 Anzahl	10/20 mg, zusätzlich 5 mg bei Dynacil	5/10/20 mg	0,5/2 mg, zusätzlich 1 mg bei Udrik®
2.2 Teilbarkeit der Oralien	Bis auf 5 mg alle teilbar	Alle teilbar	
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Fosinorm: Ø 8,6 mm Dynacil: Ø 6,0 mm (5 mg), bzw. 8,0 mm (10 + 20 mg)	Länge 11,2 mm	Gopten: Länge 14,5 mm Udrik: Länge 14,3 mm
3. Dosierungen			
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten	Vor, während oder nach dem Frühstück
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie und Herzinsuffizienz: ID: 1 x 10 mg ErhD: 10 mg THD: 40 mg	Hypertonie: ID: 1 x 10 mg ErhD: 10 mg THD: 40 mg Herzinsuffizienz: ID: 1 x 2,5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg	Hypertonie: ID: 1 x 1 mg ErhD: 1 x 1–2 mg THD: 4 mg Linksventrikuläre Dysfunktion: Ab 3. Tag 1 x 0,5 mg Dann: 1 x 1 mg THD: 1 x 4 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	1,5	1,0	0,2
3.3 Dosisanpassung			
3.3.1 Alter		Keine Dosierungsänderung	Keine Dosierungsänderung
3.3.2 Leberinsuffizienz	i. d. R. keine Dosisreduktion	Keine Dosierungsänderung	ID: 0,5mg THD: 2mg
3.3.3 Niereninsuffizienz	i. d. R. keine Dosisreduktion	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: keine Dosierungsänderung	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: keine Dosierungsänderung
3.3.4 Dialysierbarkeit	Kaum	Sehr gering	Nicht quantitativ
5. Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6. Relevante Wechselwirkungen			
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität)	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien	TRACE [24] 17,6 %
8. Dokumentation			
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Rund 5 000	Von 1988 bis 1993: 20 875; ab 1994 keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Keine Angaben	Millionen	Von 8/2000 bis 8/2002: 576 000 Packungen von Udrik®
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,28–0,38 Euro (10–20 mg)	0,42 Euro (1 x 10 mg)	0,43 Euro (1 x 2 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	Keine	Keine	Keine

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Perindopril (Coversum®)	Quinapril (z. B. Accupro®)	Cilazapril (Dynorm®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hypertonie
2. Formulierungen	Tabletten	Filmtabletten, Ampullen zu 5 mg	Filmtabletten
2.1 Anzahl	2/4 mg	5/10/20 mg	0,5/1/2,5/5 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralien	4 mg teilbar	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Ø 5 mm (2 mg) Länge 8 mm (4 mg)	Länge 9,6 mm (5 mg); Ø 9,3 mm (10 mg) bzw. 8,8 mm (20 mg)	Länge 10,1 mm (0,5 mg), 10,2 mm (1 mg), 11,7 mm (2,5 mg) bzw. 11,6 mm (5 mg)
3. Dosierungen			
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten	Unabhängig von den Mahlzeiten
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	Hypertonie: ID: 1 x 4 mg ErhD: 1 x 4 mg THD: 8 mg Herzinsuffizienz: ID: 1 x 2 mg ErhD: 1 x 4 mg THD: 4 mg	Hypertonie: ID: 10 mg ErhD: 10 mg THD: 2 x 20 mg Herzinsuffizienz: ID: 2 x 2,5 mg ErhD: 10–20 mg THD: 2 x 20 mg	ID: 1,25 mg ErhD: 2,5 mg THD: 5 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]	0,4	1,0	0,25
3.3 Dosisanpassung			
3.3.1 Alter	ID: 1 x 2 mg ErhD: 1 x 2 mg THD: 4 mg	ID: 5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg	ID: 0,5 mg ErhD: 1 mg THD: 2,5 mg
3.3.2 Leberinsuffizienz			
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: ID: 1 x 2 mg ErhD: 1 x 2 mg THD: 4 mg	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: ID: 5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg Creatinin-Clearance 10–30 ml/min: ID: 2,5 mg ErhD: 2,5 mg THD: 5 mg	Creatinin-Clearance 40–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: ID: 0,5 mg ErhD: 1 mg THD: 2,5 mg
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Kaum	Nur gering (10–15 %)
5. Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6. Relevante Wechselwirkungen			
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität)	PROGRESS [25] 4 % EUROPA [26] 11,6 %	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien
8. Dokumentation			
8.1 Patienten in Studien [6]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Keine Angaben	770 Millionen Tabletten innerhalb von 6 Jahren	Rund 30 Millionen
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,58 Euro (1 x 4 mg)	0,27 Euro (1 x 10 mg)	0,31 Euro (1 x 2,5 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	Keine	8	Keine

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Vergleichstabelle ACE-Hemmer (Fortsetzung)

Wirkstoff (Handelsname)	Spirapril (Quadropril®)	Moexipril (Fempress®)	Imidapril (Tanatril®)
1. Zugelassene Indikationen	Hypertonie	Hypertonie	Hypertonie
2. Formulierungen	Tabletten	Filtabletten	Tabletten
2.1 Anzahl	6 mg	7,5/15 mg	5/10/20 mg
2.2 Teilbarkeit der Oralia	Teilbar	Alle teilbar	Alle teilbar
2.3 Sondengängigkeit [5, 6]	Möglich	Möglich	Möglich
2.4 Anwenderfreundlichkeit [6, 7]	Ø 7,4–7,7 mm	Ø 6,2 mm (7,5 mg) bzw. 8,2 mm (15 mg)	Länge 8,9–9,4 mm (5 mg), 9,9–10,4 mm (10 mg) bzw. 10,7–11,1 mm (20 mg)
3. Dosierungen			
3.1 Einnahmehinweise	Unabhängig von den Mahlzeiten	Vor dem Frühstück	Vor dem Essen
3.2.1 Initial (ID)-, Erhaltungs (ErhD)-, Tageshöchstdosis (THD)	ID: 3 mg ErhD: 6 mg	ID: 7,5 mg ErhD: 7,5–15 mg THD: 30 mg	ID: 1 x 5 mg ErhD: 5–10 mg THD: 20 mg
3.2.2 Äquivalenzfaktor [2]		1,5	
3.3 Dosisanpassung			
3.3.1 Alter	Keine Dosierungsänderung	Keine Dosierungsänderung	ID: 1 x 2,5 mg THD: 1 x 10 mg
3.3.2 Leberinsuffizienz	Keine Dosierungsänderung		ID: 1 x 2,5 mg
3.3.3 Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance 30–60 ml/min: keine Dosierungsänderung Creatinin-Clearance 10–30 ml/min: ID: 3 mg THD: 6 mg	Creatinin-Clearance 40–60 ml/min bzw. Creatinin im Serum > 1,2 < 1,8 mg/dl: keine Dosierungsänderung	Creatinin-Clearance 30–80 ml/min: ID: 2,5 mg Creatinin-Clearance 10–29 ml/min: Nicht empfohlen Creatinin-Clearance < 10 ml/min (Nierenversagen mit/ohne Hämodialyse): kontraindiziert
3.3.4 Dialysierbarkeit	Ja	Nein	Ja
5. Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 2; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6. Relevante Wechselwirkungen			
6.1 mit Arzneimitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
6.2 mit Nahrungsmitteln	Siehe Tabelle 3; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen		
7. Klinischer Nutzen (Studienakronym mit Angaben der relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität)	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien	Keine Mortalitätsstudien
8. Dokumentation			
8.1 Patienten in Studien [6]	Mindestens 3 200	Rund 4 100	Keine Angaben
8.2 Anzahl behandelter Patienten [6]	Keine Angaben	Rund 3,8 Millionen	Von 4/2002 bis 9/2002 rund 830 000
9. Kosten DDD (Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform) [4]	0,61 Euro (1 x 6 mg)	0,39 Euro (1 x 15 mg)	0,40–0,53 Euro (5–10 mg)
10. Anzahl verfügbarer Generika [4]	Keine	Keine	Keine

patentgeschützter ACE-Hemmer wurde nicht durchgeführt. Die Verordnung preisgünstiger Generika führt im Vergleich zum Originalpräparat zu einer etwa 20%igen Reduktion der Kosten, bei Captopril werden die Kosten durchschnittlich um 35% gesenkt. Auch 2004 wurden im Vergleich zu 2003 die Kosten nochmals zum Teil beträchtlich gesenkt [4]

10. Anzahl verfügbarer Generika

Von den 13 ACE-Hemmstoffen stehen zurzeit nur fünf Wirkstoffe Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril und Quinapril als Generika auf dem Markt zur Verfügung [4].

Literatur

1. Krämer I. § 115c SGBV gemäß Arzneimittelauflagen-Begrenzungs-gesetz (AABG). Krankenhauspharmazie 2003;24:202–7.
2. Bundesanzeiger 1998;174:13858.
3. Scholze J, Dominiak P. Antihypertensive Substanzklassen. In: Scholze J (Hrsg.). Hypertonie, Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen. 2. Aufl. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag, 1999:114–6.
4. Lauer-Taxe vom 5. August 2004.
5. www.pharmatrix.de/sonde/

Tab. 2. Relevante unerwünschte Wirkungen von ACE-Hemmern mit Inzidenzangaben [3]

Unerwünschte Wirkung	Inzidenz
Trockener Reizhusten	5–10 %
Hypotonie	1 % (häufiger bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz)
Reversibler Creatinin-/Urea-N-Anstieg	< 1 % (häufiger bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz)
Hyperkaliämie	< 1 % (häufiger bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz)
Gastrointestinale Symptome (Diarrhö, Übelkeit, Oberbauchschmerz)	1–3 %
Transaminasenanstiege	1 %
Hautveränderungen (Exantheme, Urtikaria, Juckreiz)	3–5 %
Allgemeine Symptome (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel)	1–5 %
Hämatopoetische Störungen (Neutropenie, Anämie, Thrombopenie)	< 0,1 %
Geschmacksstörungen	< 0,1 %
Proteinurie	< 0,1 %
Angioneurotisches Ödem	Rund 0,01 %

Tab. 3. Relevante Wechselwirkungen von ACE-Hemmern

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln
Antihypertensiva: Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts der ACE-Hemmer
Analgetika, Antiphlogistika: mögliche Abschwächung des blutdrucksenkenden Effekts der ACE-Hemmer
Kalium, kaliumsparende Diuretika, Heparin: verstärkte Zunahme der Serum-Kalium-Konzentration
Lithium: Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration
Hypnotika, Narkotika, Anästhetika: verstärkter Blutdruckabfall
Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Corticoide, Procainamid: Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie
Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts von Insulin und oralen Antidiabetika
Mg ²⁺ und Al ³⁺ enthaltende Antazida: Reduktion der Resorption von Fosinopril
Antazida: Verringerung der Bioverfügbarkeit von Trandolapril und Imdidapril
Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
Kochsalz: Abschwächung der blutdrucksenkenden und Symptome der Herzinsuffizienz verbessernden Wirkung von ACE-Hemmern
Alkohol: verstärkte Alkoholwirkung

6. Herstellerangaben

7. Gelbe Liste Identia 2003. 14. Auflage. Neuenburg: Medi Media Der Wissensverlag, 2003.

8. Pfeffer MA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:669–77.

9. ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995;345:669–85.

10. Hansson L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611–6.

11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987;316:1429–35.

12. Swedberg K, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:678–84.

13. Cohn JN, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:303–10.

14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293–302.

15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced

left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685–91.

16. Hansson L, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751–6.

17. Wing LMH, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348:583–92.

18. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:1115–22.

19. Packer M, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999;100:2312–8.

20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–97.

21. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342:821–8.

22. Kjoller-Hansen L, et al. The ACE inhibition post revascularization study (APRES). J Am Coll Cardiol 2000;35:881–8.

23. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000;342:145–53.

24. Kober L, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995;333:1670–6.

25. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033–41.

26. Europa Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the Europa study). Lancet 2003;362:782–8.

Buchtip

Michael Böhm, Thomas Eschenhagen. **Arzneimitteltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen.** XXV, 360 S., 66 s/w Abb., 116 s/w Tab., gebunden 78 Euro. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2003.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studien

BIG-1-98-Studie

Letrozol verbessert Chancen für krankheitsfreies Überleben bei Brustkrebs

Eine adjuvante Therapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol (Femara®) reduziert bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung signifikant im Vergleich zu Tamoxifen. Dies zeigen die ersten Ergebnisse der von der Breast International Group (BIG) durchgeführten Vergleichsstudie zwischen Letrozol und Tamoxifen, an der mehr als 8000 Frauen teilnahmen.

In der BIG-1-98-Studie wird die Wirkung von Letrozol und Tamoxifen in den ersten fünf Jahren nach einer Brustkrebsoperation und eine aufeinander folgende Behandlung (Sequenztherapie) mit beiden Substanzen verglichen, um zu zeigen, welches der wirksamste Ansatz zur Senkung des Tumorrezidiv-Risikos ist. In die randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie der Phase III, die von der Firma Novartis Pharma unterstützt wird, wurden postmenopausale Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium in 27 Ländern eingeschlossen. 8028 Frauen wurden randomisiert in vier Gruppen behandelt:

- Arm A: Tamoxifen 20 mg/Tag für fünf Jahre
- Arm B: Letrozol 2,5 mg über fünf Jahre
- Arm C: Tamoxifen über zwei Jahre, gefolgt von Letrozol über drei Jahre
- Arm D: Letrozol über zwei Jahre, gefolgt von Tamoxifen über drei Jahre

Die Studie begann im Jahr 1998, Ende Januar 2005 wurden in St. Gallen die ersten Daten zum direkten Vergleich von Letrozol und Tamoxifen vorgestellt, in die alle Patientinnen einbezogen waren, und zwar die Letrozol-Patientinnen aus Arm B und D sowie die Tamoxifen-Patientinnen aus Arm A und C. *Primärer Endpunkt* der Studie ist das krankheitsfreie Überleben, also die Zeit von der Randomisierung bis zu einem erneuten Auftreten des Tumors oder dem Auf-

treten eines zweiten Primärtumors in einem anderen Körperteil oder Tod ohne Rückfall. Die Analyse erfolgte nach 779 definierten Ereignissen, wobei als Zielzahl 647 Ereignisse festgelegt waren. In diese Analyse wurden 8010 Patientinnen einbezogen, und zwar 4003 Patientinnen in der Letrozol- und 4007 Patientinnen in der Tamoxifen-Gruppe. Sie waren im Median 25,8 Monate beobachtet worden. Das mittlere Alter lag bei 61 Jahren. Rund 63% waren Estrogen- und Progesteronrezeptor-positiv, Estrogenrezeptor-positiv waren gut 20% der Frauen. 25% hatten eine Chemotherapie erhalten.

Wie **Abbildung 1** zeigt, stieg in der Letrozol-Gruppe die Chance für ein *krankheitsfreies Überleben* um relativ 19% ($p = 0,003$). Insbesondere wurde durch Letrozol das Risiko für eine Ausbreitung der Erkrankung in andere Körperregionen (Fernmetastasen)

BIG-1-98-Studie: Pro und Contra

- + Direkter Vergleich von Letrozol und Tamoxifen
- + Doppelblinde, randomisierte Studie
- + Hohe Patientenzahl (>8000 Patienten)
- + Letrozol erhöht Chance auf krankheitsfreies Überleben bei den untersuchten Patientinnen um relativ 19% ($p < 0,003$)
- + Weniger thromboembolische Ereignisse in der Letrozol-Gruppe ($p < 0,0001$)
- Mehr Knochenbrüche in der Letrozol-Gruppe ($p = 0,0006$)
- Mehr kardiovaskulär bedingte Todesfälle in der Letrozol-Gruppe
- Häufiger Hypercholesterolemie (keine Angabe der Cholesterolverwerte!) in der Letrozol-Gruppe
- ! Studie ist noch nicht vollständig abgeschlossen

verringert, und zwar relativ um 27% ($p = 0,0012$).

Die Wirkungen auf das *krankheitsfreie Überleben* mit Letrozol waren in allen Subgruppen gleich gut nachzuweisen, außer bei den Lymphknoten-negativen Patientinnen, bei denen zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied festgestellt werden konnte.

In der Letrozol-Gruppe starben *mehr Frauen* an nicht durch Brustkrebs bedingten Todesursachen, insbesondere waren *kardiovaskulär bedingte Todes-*

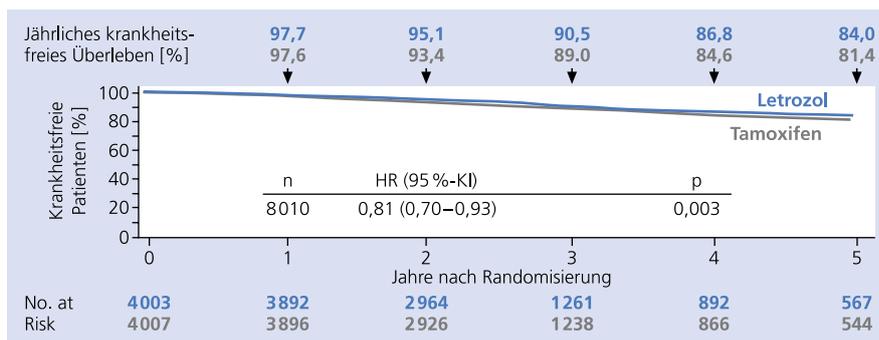


Abb. 1. Primärer Endpunkt (krankheitsfreies Überleben) in der BIG-1-98-Studie mit Letrozol und Tamoxifen.

fälle häufiger. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 587 Patientinnen in der Letrozol- und bei 643 Frauen in der Tamoxifen-Gruppe registriert. Thromboembolische Ereignisse, Vaginalblutungen, Übelkeit und Hitzewallungen waren in der Tamoxifen-Gruppe häufiger. In der Letrozol-Gruppe kam es häufiger zu Knochenbrüchen, Hypercholesterolemie und kardiovaskulären Ereignissen. Knochenbrüche traten bei 5,8% der Frauen in der Letrozol- und 4,1% in der Tamoxifen-Gruppe auf, der Unterschied war signifikant. Eine weitere Untersuchung dieser Nebenwirkungen ist erforderlich.

Fazit

Diese Daten zeigen, dass der Aromatasehemmer Letrozol bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium das Rezidiv-Risiko sowohl nach Tamoxifen-Gabe als auch in der Initialtherapie deutlich verringert. Bei Patientinnen mit dem höchsten Rezidiv-Risiko erhöht Letrozol die Chance für ein krankheitsfreies Überleben signifikant im Vergleich zu Tamoxifen. Preis für diese bessere Wirkung auf die Rezidiv-Rate beim Mammakarzinom ist eine erhöhte kardiovaskuläre Letalität und eine erhöhte Rate von Knochenbrüchen, die sorgfältige Kontrollen der Knochenmineraldichte

und der Fettstoffwechselformparameter der Patientinnen sinnvoll erscheinen lassen.

Quellen

- Thürlimann B. Letrozole versus tamoxifen is adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG-1-98: A prospective randomized double-blind phase III study. 9. Internationale Konferenz „Primärtherapie des frühen Brustkrebses“, St. Gallen, 26. Januar 2005.
- Prof. Dr. Hans-Jörg Senn, Prof. Dr. Aron Goldhirsch, Priv.-Doz. Dr. Beat Thürlimann, Pressekonzferenz „Are all aromatase inhibitors the same?“, St. Gallen, 26. Januar 2005, mit Unterstützung der Firma Novartis Pharma GmbH.

sh

Benigne Prostatahyperplasie

5-Alpha-Reductasehemmer versus Alpha₁-Adrenozeptor-Antagonisten

Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie treten unter der Therapie mit 5-Alpha-Reductasehemmer weniger häufig erkrankungsbedingte Komplikationen auf als unter der Therapie mit Alpha₁-Adrenozeptor-Antagonisten.

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist eine langsam voranschreitende Erkrankung, bei der es durch die zunehmende Prostatavergrößerung unter anderem zu einer sich stetig verringern den Harnflussrate kommt. Tritt ein akuter Harnverhalt als Komplikation auf, wird meist katheterisiert und dann die Indikation einer Operation gestellt. Vor allem für ältere Männer ist eine solche Operation nicht ganz ungefährlich. Medikamentöse Therapieprinzipien müssen sich deshalb daran messen lassen, in wie weit sie einen akuten Harnverhalt und eine Operation verhindern können.

Für die medikamentöse Therapie der BPH und damit auch für die Komplikationsprävention stehen zwei Substanzklassen zur Verfügung.

Alpha₁-Adrenozeptor-Antagonisten – Alpha₁-Blocker, z. B. Doxazosin (Alfamedin®) oder Terazosin (Flotrin®), und Alpha_{1A}-Blocker wie Alfuzosin (Urion®) und Tamsulosin (Alna®) – haben relaxierende Effekte auf die glatte Muskulatur der Blase, der Harnröhre

und der Prostata und zeigen deshalb eine rasch einsetzende symptomlindernde Wirkung. **5-Alpha-Reductasehemmer** – Finasterid (Proscar®) oder Dutasterid (Avodart®) – reduzieren die Serumspiegel von 5α-Dihydrotestosteron, einem Hormon, das an der Prostatavergrößerung maßgeblich beteiligt ist.

Die präventive Wirkung auf akuten Harnverhalt und Operation beider Substanzklassen wurde nun in einer retrospektiven Studie unter Berücksichtigung von Patientendaten einer Datenbank in Großbritannien („UK-General Practice Research Database“) verglichen.

4500 Patienten mit BPH (> 50 Jahre alt), die entweder den 5-Alpha-Reductasehemmer Finasterid oder Alpha₁-Blocker (Alfuzosin, Doxazosin, Indoramin, Prazosin, Tamsulosin oder Terazosin) als Erstbehandlung erhielten, wurden analysiert. Die durchschnittliche Beobachtungszeit nach Diagnosestellung und Therapiebeginn bis hin zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung – dem Zeitpunkt, zu dem Komplikationen wie

akuter Harnverhalt, Katheterisierung oder Indikation einer Operation auftraten – betrug 25,2 Monate.

Patienten, die mit einem Alpha₁-Blocker therapiert wurden, hatten ein signifikant größeres Risiko für die Komplikation eines akuten Harnverhalts und für eine Operation als Patienten, die mit dem 5-Alpha-Reductasehemmer Finasterid behandelt wurden („Hazard-Ratio“ als Maß für die Stärke des Zusammenhangs: 2,32 [95%-Vertrauensintervall 1,37, 3,94] und 1,78 [95%-Vertrauensintervall 1,3, 2,44]). Dieser Zusammenhang blieb in zahlreichen statistischen Berechnungsvarianten stabil.

Entsprechend diesen Daten scheinen 5-Alpha-Reductasehemmer Mittel der ersten Wahl bei Männern mit BPH zu sein, wenn das Prostatavolumen > 30 ml und/oder der PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen) ≥ 1,4 ng/ml beträgt/betragen. Bei den übrigen Männern scheint dagegen auch die Therapie mit Alpha₁-Blockern möglich.

Der Vorteil der beschriebenen Studie liegt darin, dass eine Risikoabschätzung entsprechend den Bedingungen der täglichen Praxis möglich ist. Als Nachteil der Studie – wie generell bei retrospektiven Auswertungen – erweist sich dagegen die fehlende Randomisierung der Patienten, wodurch das Ergebnis zumindest theoretisch verzerrt werden könnte. In der vorliegenden Studie erhielten tatsächlich mehr ältere als jüngere Män-

ner den 5-Alpha-Reductasehemmer. Da aber die älteren Männer ein erhöhtes Risiko für den akuten Harnverhalt oder eine Operation haben, ist die gefundene Risikodifferenz zwischen den beiden Substanzklassen eventuell eher zu gering als zu hoch ausgefallen.

Allerdings ist die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Prävention von akutem Harnverhalt und Operation möglicherweise nicht gegeben, da die gefundenen Unterschiede zwischen den beiden Therapieprinzipien – Alpha₁-Blocker

und 5-Alpha-Reductasehemmer – nicht sehr groß sind. Da das Risiko für akuten Harnverhalt und Operation auch sehr stark von individuellen Faktoren der Patienten abhängt, sollte eine prospektive Studie initiiert werden, in der unter Berücksichtigung dieser Basisdaten Patienten mit BPH stratifiziert und randomisiert den beiden Therapieprinzipien zugeteilt werden, um klinisch relevante Unterschiede der Therapie mit entweder 5-Alpha-Reductasehemmern oder Alpha₁-Blockern beurteilen zu können.

Quellen

Boyle P, et al. 5-alpha-reductase inhibition provides superior benefits to alpha blockade by preventing AUR and BPH-related surgery. *Eur Urol* 2004;45:620–6.
 Perrin P. Editorial comment. *Eur Urol* 2004;45:626–7.
 Boyle P, et al. Reply by the authors. *Eur Urol* 2004;45:627.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,
München*

Kardiovaskuläre Primärprävention

Atorvastatin bei Typ-2-Diabetikern

Bei Typ-2-Diabetikern mit höchstens mäßig erhöhtem LDL-Cholesterol, aber mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor konnte in einer randomisierten Studie durch die tägliche Einnahme von 10 mg Atorvastatin (Sortis®) das erste Auftreten akuter Koronarereignisse, koronarer Revaskularisation oder Schlaganfällen um relativ 37 % reduziert werden.

Typ-2-Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu erkranken oder einen Schlaganfall zu erleiden. LDL-Cholesterol gilt als ein Marker für das Risiko dieser Folgeerkrankungen. Bisherige Studien haben nicht überzeugend belegen können, inwiefern Typ-2-Diabetiker von der Cholesterol-Reduktion mit CSE-Hemmern zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse profitieren.

In einer multizentrischen randomisierten Primärpräventionsstudie an Typ-2-Diabetikern in Großbritannien und Irland wurde dieser Zusammenhang mit Atorvastatin (Sortis®) überprüft (CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study).

2838 Typ-2-Diabetiker mit höchstens mäßig erhöhtem LDL-Cholesterol-Wert (<160 mg/dl) und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (Reti-

nopathie, Albuminurie, Rauchen oder Hypertonie) nahmen täglich entweder 10 mg Atorvastatin (1428 Patienten) oder Plazebo (1410 Patienten) ein. Die Patienten (40–75 Jahre) hatten keine kardiovaskulären Vorerkrankungen. Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 4 und 3,9 Jahre (Atorvastatin- und Plazebo-Gruppe).

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das erste Auftreten eines akuten Koronarereignisses (Herzinfarkt [auch stummer], instabile Angina pectoris, Herzstillstand mit Reanimation, plötzlicher Herztod), einer koronaren Revaskularisation oder eines Schlaganfalls definiert.

Eine Zwischenanalyse ergab eine signifikant überlegene Wirksamkeit von Atorvastatin auf den primären Endpunkt. Die Studie wurde daraufhin 2 Jahre früher als geplant beendet.

Bei 127 mit Plazebo (9,0%) und 83 mit Atorvastatin (5,8%) behandelten Patienten kam es zu einem als primären Endpunkt definierten Ereignis (**Abb. 1**); durch die Behandlung mit Atorvastatin wurde insgesamt eine Reduktion der Folgeereignisse um relativ 37 % bewirkt. Das erste Auftreten der einzelnen als primären Endpunkt definierten akuten kardiovaskulären Ereignisse und Schlaganfälle wurde mit Atorvastatin im Vergleich zu Plazebo wie folgt reduziert:

- akute Koronarereignisse um relativ 36 %,
- koronare Revaskularisationen um relativ 31 % und
- Schlaganfälle um relativ 48 %.

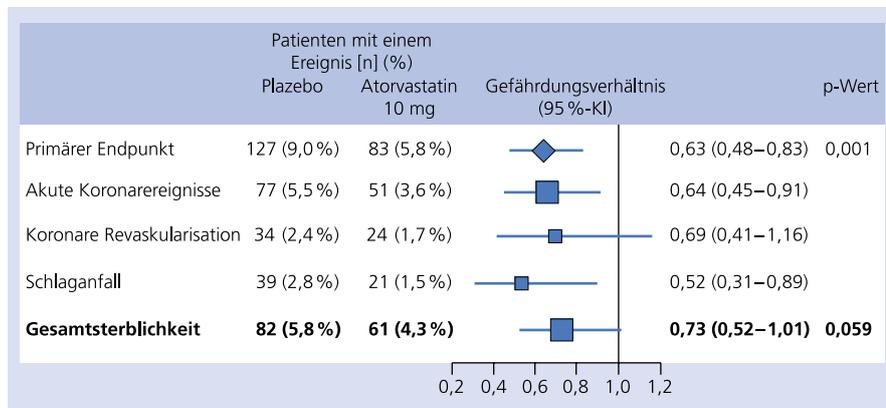


Abb. 1. CARDS: Wirkung auf den primären Endpunkt und die Gesamtsterblichkeit in der Atorvastatin- und Plazebo-Gruppe. Angegeben ist die Zahl der Patienten mit einem primären Endpunkt (akutes Koronarereignis, koronare Revaskularisation und Schlaganfall) und die Gesamtsterblichkeit sowie das Gefährdungsverhältnis im Vergleich beider Gruppen (Cox-Regression). Die Größe des Symbols ist dem Gehalt an statistischer Information proportional.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Der Effekt war unabhängig von Lebensalter und Geschlecht der Patienten sowie von der Höhe des individuellen Lipid-Ausgangswerts.

Die Gesamtsterblichkeit wurde durch die Therapie mit Atorvastatin um relativ 27 % reduziert. In der Placebo-Gruppe starben 82 (5,8 %) und in der Atorvastatin-Gruppe 62 (4,3 %) Patienten (Abb. 1).

Die Behandlung mit Atorvastatin senkte LDL-Cholesterol- und Triglycerid-Werte. Der HDL-Cholesterol-Wert stieg nur wenig. Vor Behandlungsbeginn betrug der mittlere LDL-Cholesterol-Wert in beiden Behandlungsgruppen 116 mg/dl; in der Atorvastatin-Gruppe sank er

auf 81 mg/dl, wohingegen er in der Placebo-Gruppe auf 120 mg/dl stieg.

Die Verträglichkeit war in beiden Gruppen gleich. 1,1 % der Patienten erlitten schwere Nebenwirkungen. 145 Patienten (10 %) der Placebo- und 122 Patienten (9 %) der Atorvastatin-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Eine Rhabdomyolyse trat nicht auf. In beiden Gruppen wurde jeweils in einem Fall eine Myopathie beobachtet.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der CARDS, dass die einmal tägliche Einnahme von 10 mg Atorvastatin das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses oder eines Schlaganfalls bei

Typ-2-Diabetikern, deren LDL-Cholesterol-Wert nicht erhöht ist, im Vergleich zu Placebo sicher und effizient senkt. Eine kardiovaskuläre Primärprävention mit einem CSE-Hemmer scheint somit für viele Typ-2-Diabetiker mit mindestens einem weiteren koronaren Risikofaktor nützlich zu sein und sollte deshalb nicht erst bei hohen LDL-Cholesterol-Werten eingesetzt werden.

Quelle

Colhoun HM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685–96.

Susanne Wasielewski, Münster

Koronare Herzkrankheit

ACE-Hemmer bei normaler linksventrikulärer Auswurfraction überflüssig?

Nicht alle Koronarpatienten scheinen einen ACE-Hemmer zu benötigen. In der PEACE-Studie zeigte sich bei Patienten mit stabiler Koronarerkrankung ohne erhöhte linksventrikuläre Auswurfraction kein Vorteil im kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt und koronare Revaskularisation.

ACE-Hemmer verringern bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz das Risiko für Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und kardiovaskulären Tod. Sie sind wirksame Blutdrucksenker. In den Studien HOPE (Heart outcomes prevention evaluation) und EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease) reduzierten die ACE-Hemmer Ramipril (Delix[®], Vesdil[®]) und Perindopril (Coversum[®]) bei Patienten mit koronarer oder anderer Gefäßerkrankung, aber ohne Herzinsuffizienz die Häufigkeit von Herzinfarkt und kardiovaskulärem Tod. In HOPE und EUROPA war allerdings nicht ausgeschlossen worden, ob die Teilnehmer eine asymptotische linksventrikuläre Dysfunktion hatten und möglicherweise deshalb vom ACE-Hemmer profitierten.

In einer weiteren Studie wurde jetzt ein ACE-Hemmer bei Koronarerkrankung und normaler oder nur leicht verringerter linksventrikulärer Auswurfraction untersucht. Die PEACE-Studie (Prevention of events with angiotensin converting enzyme inhibition) erfasste Patienten ab 50 Jahre mit stabiler koronarer Herzkrankheit und einer linksventrikulären Auswurfraction über 40 %. Nach einer 2-wöchigen Run-in-Phase mit 2 mg Trandolapril (Gopten[®], Udrik[®]) bekamen die Patienten randomisiert entweder Trandolapril oder Placebo. Trandolapril wurde in den ersten 6 Monaten in einer Tagesdosis von 2 mg eingenommen, danach betrug die Zieldosis 4 mg. Primärer Endpunkt war das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt oder koronarer Revaskularisation. In der randomisierten Doppelblindstudie mit 8 290

Patienten bekamen 4 158 Trandolapril und 4 132 Placebo. Die Patienten waren zu Beginn durchschnittlich 64 Jahre alt. 18 % waren Frauen. 55 % hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten. Bei 95 % der Patienten wurde die Auswurfraction quantitativ ermittelt; sie betrug durchschnittlich 58 %. Bei den übrigen ergab ein zweidimensionales Echokardiogramm eine normale Funktion des linken Ventrikels.

Die Patienten waren intensiv vorbehandelt: 90 % nahmen Acetylsalicylsäure oder einen anderen Thrombozytenfunktionshemmer ein, 60 % einen Beta-blocker und 35 % einen Calciumantagonisten. 72 % der Patienten waren koronar revaskularisiert worden. 70 % nahmen einen Lipidsenker ein. Der mittlere Gesamt-Cholesterol-Wert betrug zu Beginn 192 mg/dl.

Die Patienten wurden im Mittel 4,8 Jahre lang beobachtet. Der mittlere Blutdruck sank von 133/78 mmHg innerhalb von 3 Jahren mit Trandolapril um 4,4/3,6 mmHg und mit Placebo um 1,4/2,4 mmHg.

Bei 909 Patienten der Trandolapril-Gruppe (21,9 %) und 929 der Placebo-Gruppe (22,5 %) trat ein Ereignis des primären Endpunkts ein. Der Unterschied war nicht signifikant. Kardiovaskuläre Todesfälle betrafen 3,5 % gegenüber 3,7 % der Patienten, nicht tödliche Herzinfarkte jeweils 5,3 %, koronare

Bypass-Operationen 6,5 % gegenüber 7,1 % und perkutane Revaskularisationen 12,4 % gegenüber 12,0 %. Trandolapril zeigte auch bei den sekundären Endpunkten keinen signifikanten Vorteil. Lediglich Diabetes-Neuerkrankungen traten unter dem ACE-Hemmer seltener auf (9,8 % gegenüber 11,5 %), und weniger Patienten kamen wegen Herzinsuffizienz ins Krankenhaus oder starben daran (2,8 % gegenüber 3,7 %), wie eine nachträgliche Analyse ergab. Nebenwirkungen führten bei 14,4 % der mit Trandolapril Behandelten und bei 6,5 % der mit Plazebo Behandelten zum Therapieabbruch. Die Nebenwirkungen Husten und Ohnmachtsanfälle traten unter dem ACE-Hemmer vermehrt auf (bei

39,1 % gegenüber 27,5 % und bei 4,8 % gegenüber 3,9 % der Patienten).

Trandolapril zeigte also bei Patienten mit intensiv behandelter, stabiler koronarer Herzkrankheit und normaler oder fast normaler Funktion des linken Ventrikels keinen Vorteil bei den vorab festgelegten primären und sekundären Endpunkten. Das lag nach Ansicht der Autoren nicht am Medikament oder seiner zu geringen Dosis, sondern an der Patientengruppe. 4 mg Trandolapril hatten sich zuvor an Patienten mit Dysfunktion des linken Ventrikels nach Herzinfarkt als wirksam erwiesen (TRACE-Studie). Im Vergleich zu

HOPE und EUROPA besaßen die Teilnehmer von PEACE eine bessere Funktion des linken Ventrikels, einen besseren Blutdruck sowie eine normale Cholesteroll- und Creatinin-Konzentration. Auch weil sie bereits intensiv behandelt wurden, hatten sie ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und profitierten nicht vom zusätzlichen ACE-Hemmer.

Quelle

The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–68.

Susanne Wasielewski,
Münster

Therapiehinweise

Präeklampsie

Blutdrucksenkung bei Schwangeren mit Urapidil

Bei einer Blutdrucksenkung mit Urapidil bei Präeklampsie treten weniger Nebenwirkungen bei der Mutter auf als mit Dihydralazin, die Herzfrequenz wird nicht reflektorisch erhöht. Auf die Neugeborenen konnten keine negativen Auswirkungen nachgewiesen werden.

Die Präeklampsie ist eine Schwangerschaftserkrankung, die in Europa in 6 bis 8 %, in den USA zwischen 7 bis 10 % und in Afrika bei 18 % der Schwangerschaften auftritt. Sie ist definiert durch das Auftreten von *Hypertonie* (Blutdruck > 140/90 mmHg) und *Proteinurie* (> 300 mg im 24-Stunden-Urin) und kann als weitere Symptome Kopfschmerzen, Augenflimmern, Einschränkung der Sehschärfe, gesteigerte Muskeleigenreflexe, Oberbauchschmerzen, epileptische Anfälle (Eklampsie) und das Auftreten von Ödemen haben. Da die Entbindung als einzige kausale Therapie wegen der damit verbundenen Risiken für das Neugeborene nicht immer möglich ist, beschränkt sich die Behandlung auf die Symptomatik. Wichtige Säulen sind die antihypertensive

Therapie, Bilanzierung und Volumensubstitutions-Therapie sowie Eklampsie-Prophylaxe mit Magnesiumsulfat. Ziel ist, die Entbindung so lange hinauszuzögern, bis sie von Seiten des Kindes möglich ist.

In der antihypertensiven Therapie wird eine schonende Blutdrucksenkung auf Werte zwischen 140–160/90–100 mmHg angestrebt, wobei der mittlere arterielle Blutdruck um nicht mehr als 20 % des Ausgangswerts innerhalb einer Stunde vermindert werden sollte, da ansonsten vor allem bei Frühgeburt und bei intrauteriner Wachstumsrestriktion mit einer akuten Minderperfusion der fetoplazentaren Einheit und folglich einer Hypoxie des Feten gerechnet werden muss.

Nach den aktuellen Empfehlungen sollte daher erst bei Blutdruckwerten, die

anhaltend $\geq 170/110$ mmHg liegen, eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden, bei vorbestehendem Hochdruck oder zum Beispiel bei Frauen mit Diabetes mellitus bereits ab Blutdruckwerten > 160/100 mmHg. Dabei ist in der oralen Langzeittherapie das zentral wirkende *Methyldopa* wegen seiner geringen Kosten und der erwiesenen Sicherheit für den Fetus das Medikament der ersten Wahl. Die orale Applikation von *Nifedipin* (z. B. Adalat®) steht als weitere wirksame Alternative zur akuten Blutdrucksenkung z. B. in der ambulanten Praxis zur Verfügung. Die Anwendung von *Betablockern* galt lange als sicher, wird allerdings aufgrund der oft schon erniedrigten Herzauswurfleistung bei einem Schwangerschaftshochdruck und wegen des vermehrten Auftretens einer intrauterinen Wachstumsretardierung unter längerer Anwendung von Betablockern ohne eigene sympathogene intrinsische Aktivität nicht mehr empfohlen.

Bei schwerer Hypertonie wird seit 40 Jahren *Dihydralazin* (Nepresol®) verwendet, obwohl viele Patientinnen unter Nebenwirkungen wie ausgeprägter

Reflex tachykardie, Kopfschmerzen, Flüssigkeitsretention und Übelkeit leiden. *Urapidil* (Ebrantil®) wirkt dagegen nicht wie Dihydralazin direkt vasodilatatorisch auf die Gefäßwand, sondern hemmt über einen postsynaptischen α_1 -Antagonismus die vasokonstriktorische Catecholamin-Wirkung. Zusätzlich verfügt es über einen zentralen 5-HT_{1A}-Agonismus, der die Reflex tachykardie bei den Patientinnen verhindert. Ein weiterer Vorteil ist die *kurze Halbwertszeit* von 3,1 Stunden und der rasche maximale Wirkungseintritt nach 2 bis 5 Minuten.

In einer randomisierten, multizentrischen Studie wurde Urapidil mit Dihydralazin bei 42 Patientinnen verglichen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen intravenösen Dosierungsschemata und der unterschiedlichen Galenik nicht möglich. 20 Patientinnen wurden mit Urapidil behandelt, 22 mit Dihydralazin. Die initiale Bolusdosis von Urapidil betrug 12,5 bis 25 mg und wurde über 2 Minuten verabreicht (vorherige Empfehlungen: 6,25–12,5 mg i. v. über 2 Minuten). Nachfolgend wurden bis zu 40 mg innerhalb von 2 Stunden verabreicht. Bei Dihydralazin betrug die Bolusdosis 5 mg, gefolgt von einer maximalen Dosis von 100 mg pro Tag. Die Patientinnen wurden während der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn streng überwacht. In den ersten 6 Stunden wurden alle 20 Minuten Blutdruck und Herzfrequenz sowie alle 2 Stunden der Fischer-Score (siehe Kasten) festgehalten, nach den ersten 6 Stunden alle 2 Stunden und nach 24 Stunden nur noch alle 6 Stunden bis zur Entbindung. In beiden Gruppen wurde eine effektive Blutdrucksenkung erreicht, wobei sowohl die mittleren systolischen als auch die mittleren diastolischen Werte nach 6 Stunden um etwa 20 mm Hg fielen. Nur bei den Standardabweichungen in den ersten zwei Stunden war ein Unterschied sichtbar: in der Dihydralazin-Gruppe war die Standardabweichung größer, da bei einigen Patientinnen der Blutdruck nicht so schnell sank. Wie schon aus früheren Studien bekannt, konnte unter Dihydralazin das Auftreten

Fischer-Score

Der Fischer-Score ist ein Punktesystem zur Auswertung der Kardiotokographie (CTG; fortlaufende Ableitung und Aufzeichnung der fetalen Herzschlagfrequenz und gleichzeitig der Wehentätigkeit in der Spätschwangerschaft und während der Geburt). Er beurteilt die Herzöne des Fetus nach bestimmten Gesichtspunkten und unterliegt einer gewissen Subjektivität, da er nicht apparativ, sondern durch den Arzt bestimmt wird. Ein Wert ≤ 7 wird als pathologisch eingestuft.

einer reflektorischen Tachykardie beobachtet werden (mittlere Herzfrequenz der 6 Stunden-Messung 105,8 Schläge/Minute), was unter Urapidil nicht der Fall war (89,6 Schläge/Minute). In der Urapidil-Gruppe trat bei einer Patientin Kopfschmerzen als unerwünschte Arzneimittelwirkung auf. Dagegen litten unter Dihydralazin-Behandlung 6 Patientinnen unter Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

Bei den Feten, deren Mütter mit Dihydralazin behandelt wurden, wurde tendenziell ein niedrigerer Fischer-Score festgestellt als bei denen, deren Mütter Urapidil bekamen, auch Werte < 7 tra-

ten auf. Ein Abfall des Blutdrucks beim Neugeborenen durch die vorausgegangene Behandlung der Mutter konnte in einer älteren Studie weder unter Urapidil noch unter Dihydralazin nachgewiesen werden. Diese Studie ergab auch, dass bei Dosierungen von Urapidil über 20 mg/Stunde die metabolische Kapazität der Mutter überschritten wird und es zu einem steilen Anstieg der Urapidil-Konzentration im Blut kommt. Bei Dosierungen zwischen 2 mg/Stunde und 20 mg/Stunde gelangen nur 20 bis 40 % des maternalen Urapidils in den fetalen Kreislauf und die Therapie birgt in diesem Dosisbereich weniger Risiken für den weiteren intrauterinen Verlauf.

Quellen

- Wacker J, et al. Aktuelle Aspekte in der antihypertensiven Therapie bei Schwangeren mit Präeklampsie. *Zentralbl Gynakol* 1999;121: 631–6.
- Schulz M, et al. Auswirkungen von Urapidil in der antihypertensiven Therapie bei Präeklampsie auf die Neugeborenen. *Zentralbl Gynakol* 2001;123: 529–33.
- Rath W, et al. Therapeutisches Vorgehen bei schwerer Präeklampsie und beim HELLP-Syndrom. *Zentralbl Gynakol* 2004;126:293–8.
- Wacker J, et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* eingereicht.

Dorothea Schulze,
Tübingen

Vorhofflimmern

Viele Patienten erhalten unnötige Medikamente

Bei der Behandlung des Vorhofflimmerns stellt sich zunächst die Frage, ob eine Rhythmuskontrolle oder nur eine Frequenzkontrolle angestrebt werden soll. Darüber hinaus muss entsprechend dem individuellen Risiko die Indikation für eine orale Langzeit-Antikoagulation gestellt werden. Neuere Daten aus einer aktuellen Empfehlung zeigen, dass wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre nicht immer umgesetzt werden.

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im klinischen Alltag. Beim Management dieser Patienten stellt sich immer zunächst die Frage, ob eine Stabilisierung des Sinusrhythmus, das heißt eine Rhythmuskontrolle durch *Antiarrhythmika* angestrebt werden soll, oder ob man sich auf eine Kon-

trolle der Kammerfrequenz mit Digitalisglykosiden, Betablockern oder Verapamil beschränkt. Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass angesichts der potenziellen Risiken einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie zumindest bei asymptomatischen Patienten auf die Rhythmuskontrolle ver-

zichtet werden sollte; denn Antiarrhythmika wirken negativ inotrop und können eine proarrhythmogene Wirkung bis hin zu Torsades de Pointes entfalten.

Die zweite Frage, die sich bei jedem Patienten mit Vorhofflimmern stellt, ist, ob eine orale *Langzeitantikoagulation* eingeleitet werden sollte. Eine solche wird dringend empfohlen, wenn entsprechende Risikofaktoren für eine Hirnembolie vorliegen. Dazu gehört Alter über 60 Jahre, schlechte linksventrikuläre Pumpfunktion, Zustand nach Hirnembolie und Mitralvitium. Aber auch ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie und eine koronare Herzkrankheit sind Risikoindikatoren für eine Hirnembolie, so dass auch bei solchen Patienten die Indikation für eine Antikoagulation großzügig gestellt werden sollte. Nur bei jüngeren Patien-

ten ohne solche Risikofaktoren kann auf die Antikoagulation verzichtet oder ein Thrombozytenfunktionshemmer eingesetzt werden.

Eine aktuelle Erhebung (Euro Heart Survey) zeigt, dass diese Empfehlungen nicht konsequent umgesetzt werden. Die Daten von 5334 Patienten aus 182 kardiologischen Zentren in 35 europäischen Ländern wurden ausgewertet. Nur 34 % der Risiko-Patienten mit Indikation für eine orale Langzeitantikoagulation erhielten diese. Andererseits wurden 55 % derjenigen Patienten mit einem sehr geringen Hirnembolierisiko unnötigerweise mit einem Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich für die Rhythmuskontrolle. 40 % derjenigen Patienten, die keine Beschwerden unter der Rhythmusstörung verspür-

ten, erhielten Antiarrhythmika oder eine Elektrokardioversion. Dabei wurden überdurchschnittlich häufig Klasse-Ic-Antiarrhythmika eingesetzt, obwohl bei etwa 10 % der Patienten ein erhöhtes Proarrhythmierisiko vorlag, beispielsweise eine schlechte linksventrikuläre Pumpfunktion.

Die Ergebnisse dieser Erhebung zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern nicht nur häufig untertherapiert, sondern auch übertherapiert werden.

Quelle

Crijns H. Management of atrial fibrillation in ESC countries: First lessons from the Euro Heart Survey, Europäischer Kardiologenkongress, München, 29. August 2004.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Mikroalbuminurie

Irbesartan reduziert Eiweißausscheidung im Urin

Der Nachweis einer Mikroalbuminurie ist ein wichtiger Indikator für eine beginnende Nephropathie bei Hypertonikern und Diabetikern und ein Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Für den Angiotensin-Rezeptorantagonisten Irbesartan (Aprovel®, Karvea®) ist belegt, dass er eine von der Blutdrucksenkung unabhängige nephroprotektive Wirkung hat, wie auf einer von den Firmen Bristol-Myers Squibb und Sanofi-Synthelabo veranstalteten Pressekonferenz berichtet wurde.

Bei Menschen mit intakter Nierenfunktion erscheinen keine Proteine im Urin. Bei einer hypertensiven oder diabetischen Nephropathie kommt es zu einer nachweisbaren Albumin-Ausscheidung. Werden mehr als 20 mg/l Albumin ausgeschieden, so spricht man von einer *Mikroalbuminurie*. Eine solche ist Ausdruck einer beginnenden hypertensiven oder diabetischen Nierenschädigung und ein zuverlässiger Indikator dafür, dass auch in anderen Organsystemen eine endotheliale Schädigung eingetreten ist und somit ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt.

Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Verdopplung der Albumin-Ausscheidung im Urin das kardiovaskuläre Risiko verdoppelt. Dabei erwies sich

die Mikroalbuminurie als ein eigenständiger Risikofaktor mit einem sehr hohen Vorhersagewert. Vom Zeitpunkt der Manifestation einer Mikroalbuminurie bis zur terminalen Niereninsuffizienz vergehen im Durchschnitt etwa 7 Jahre. Deshalb empfiehlt es sich, bei allen Hypertonikern und Diabetikern in jährlichen Abständen auf eine Mikroalbuminurie hin zu testen. Der Nachweis einer Mikroalbuminurie sollte immer ein Anlass sein, nach einer bereits vorliegenden koronaren Herzkrankheit zu fahnden und die Stoffwechsel- und Hochdruckbehandlung zu optimieren.

Bei Patienten mit einer Mikroalbuminurie sind Angiotensin-Rezeptorantagonisten Medikamente der Wahl. Vorrangiges Ziel der Behandlung ist es, die

Entstehung oder die Progression der Nephropathie aufzuhalten. Dazu bedarf es Antihypertensiva, die nicht nur den Blutdruck senken, sondern darüber hinaus auch nephroprotektive Wirkungen entfalten. Mit dem PRIME-Programm (Program for irbesartan morbidity and mortality evaluations) konnte gezeigt werden, dass der Angiotensin-Rezeptorantagonist Irbesartan (Aprovel®, Karvea®) zur Prävention oder zur Verzögerung der Progression der diabetischen Nephropathie beitragen kann.

Zum PRIME-Programm gehören die IRMA-II-Studie (Study of the effects of irbesartan on microalbuminuria in hypertensive patients with Type-II-Diabetes) und die IBNT-Studie (The irbesartan diabetic nephropathy trial). In der IRMA-II-Studie wurden 590 hypertone Diabetiker mit nachgewiesener Mikroalbuminurie randomisiert und doppelblind zusätzlich zur antihypertensiven Standardtherapie entweder mit 150 oder 300 mg Irbesartan oder der Standardtherapie behandelt. In allen Studien wurde der gleiche Zielblutdruck (< 135/85 mm Hg) angestrebt. Endpunkt der Studie war die Zeit, in der sich eine Progression zur diabetischen Nephropathie zeigte, das heißt das Auftreten einer Albuminurie (> 200 mg/l) mit einem

Anstieg von mindestens 30 % gegenüber dem Ausgangswert. Während in der Kontrollgruppe 30 Patienten (14,9 %) diesen Endpunkt erreichten, waren es in der Behandlungsgruppe mit 150 mg Irbesartan nur 19 Patienten (9,7 %) und in der Patienten-Gruppe mit 300 mg Irbesartan sogar nur 10 Patienten (5,2 %). Somit konnte das relative Risiko für den Endpunkt durch 300 mg Irbesartan um 70 % reduziert werden ($p < 0,001$). Dieser Effekt wurde unabhängig von der Blutdrucksenkung erreicht. Während die Albumin-Ausscheidung in der Gruppe mit 150 mg Irbesartan relativ um 24 % und in der Gruppe mit 300 mg Irbesartan um relativ 38 % abnahm, fand sich in der Kontrollgruppe nur ein Abfall von 2 %.

In der IDNT-Studie wurde Irbesartan mit einem Calciumantagonisten und einer Kontrollgruppe randomisiert verglichen, und zwar bei 1715 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes, arterieller Hypertonie, ausgeprägter Pro-

teinurie (>900 mg/Tag) und normalen bis erhöhten Creatinin-Werten. In der Kontrollgruppe konnten alle Antihypertensiva außer ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorantagonisten und Calciumantagonisten eingesetzt werden. Als kombinierter primärer Endpunkt der Studie wurde die Verdopplung des Serum-Creatinin-Werts, das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz und die Gesamtmortalität festgelegt. Als sekundäre Endpunkte galten tödliche oder nicht tödliche kardiovaskuläre Zwischenfälle.

Im Vergleich zum Calciumantagonisten konnte durch Irbesartan die Häufigkeit des primären Endpunkts um relativ 23 % ($p = 0,006$) und im Vergleich zur Kontrollgruppe um relativ 20 % ($p = 0,02$) reduziert werden. Bei der Verdopplung des Serum-Creatinin-Werts fand sich eine relativ 33 %ige Risikoreduktion gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,003$) und eine relativ 37 %ige Risikoreduktion gegenüber der Calciumantagonisten-

Gruppe ($p < 0,001$). Unter Irbesartan wurden außerdem eine signifikante Abnahme der Proteinurie und ein Trend zu einer Abnahme der kardiovaskulären Ereignisrate im Vergleich zum Calciumantagonisten dokumentiert.

Quellen

- Weber M. Evolving treatment strategies for cardiovascular protection: Beyond the current therapy, Pressegespräch veranstaltet von den Firmen Bristol-Myers Squibb und Sanofi-Synthelabo im Rahmen des Europäischen Kardiologen-Kongresses, München, 31. August 2004.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

HIV-Therapie

Geboostertes Lopinavir sechs Jahre ohne Resistenz

Der mit Ritonavir geboosterte Proteasehemmer Lopinavir hat ein günstiges Resistenzprofil in der Ersttherapie. In der bisher längsten Studie mit zuvor nicht behandelten Patienten hält der geboosterte Proteasehemmer sechs Jahre bei zwei Drittel der Patienten die Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze. Die Studie wurde bei den Münchner AIDS-Tagen in einem Symposium der Firma Abbott präsentiert.

Resistenzen gegen HIV-Medikamente sind weit verbreitet und schränken den Nutzen nachfolgender HIV-Therapien immer weiter ein. So ergab eine Querschnittsuntersuchung in Frankreich, dass mehr als 80 % der HIV-Patienten, die zwischen 1997 und 2002 antiretroviral behandelt wurden, mindestens eine Resistenzmutation aufweisen. Fast alle der mehr als 2000 Patienten hatten eine Resistenz gegen nucleosidische Reverse-Transcriptasehemmer (NRTI), 38 % gegen einen nicht-nucleosidischen Reverse-Transcriptasehemmer (NNRTI)

und 47 % gegen einen Proteasehemmer. Resistenzmutationen gegen alle drei Medikamentenklassen konnten bereits bei 25 % der mehr als 3000 untersuchten Plasmaproben nachgewiesen werden. Die Potenz und genetische Barriere gegen Resistenzen sind entscheidend für den dauerhaften Erfolg einer HIV-Ersttherapie. Der mit Ritonavir geboosterte Proteasehemmer Lopinavir (Kaletra®) hat im Vergleich zu anderen geboosterten und ungeboosterten Proteasehemmern den höchsten inhibitorischen Quotienten (Verhältnis von Talspiegel

des Wirkstoffs zur minimalen Hemmkonzentration IC_{50} , bei der 50 % der Replikation des Wildtyps unterdrückt wird). Der durch das Boostern hohe minimale Plasmaspiegel übersteigt mindestens 12 Stunden lang die IC_{50} für das Wildtypvirus um ein Vielfaches, und hemmt damit effektiv die Vermehrung der HI-Viren. Lässt die Boosterwirkung von Ritonavir nach, wird Lopinavir sehr schnell abgebaut. Deshalb kommen kaum suboptimale Wirkstoffkonzentrationen vor. Damit ein Virus überhaupt gegen Lopinavir/Ritonavir resistent wird, müssen sich mindestens fünf bis sechs Mutationen gleichzeitig entwickeln. Bei den NNRTI reicht beispielsweise eine einzige Mutation für eine komplette Resistenz.

In einer Phase-II-Studie werden seit sechs Jahren noch 63 von anfangs 100 therapienaiven Patienten mit Lopinavir/Ritonavir behandelt. Die Patienten erhalten zweimal täglich drei Kapseln mit jeweils 133 mg Lopinavir/33 mg Ritonavir in Kombination mit den NRTI Lamivudin (Epivir®) und Stavudin (Zerit®).

Bei Woche 312 lag die Viruskonzentration laut Intention-to-treat-Analyse bei 63 % der Patienten unter 400 HIV-RNS-Kopien/ml Blut, laut On-treatment-Analyse waren es 100 % (Abb. 1). Die CD4-Zellzahl stieg unabhängig vom Ausgangswert im Mittel um 529 Zellen. Insgesamt 28 Patienten hatten im Laufe der Studie eine nachweisbare Virusvermehrung und bei 18 von ihnen war ein genotypischer Resistenztest möglich. In keinem Fall wurde eine resistente Mutation gegen Lopinavir/Ritonavir und Stavudin nachgewiesen, bei drei Patienten trat eine Lamivudin-Resistenz auf.

In einer Vergleichsstudie gegen den Proteasehemmer Nelfinavir (Viracept®) verhinderte Lopinavir/Ritonavir ebenfalls resistente Virusmutanten gegen die begleitenden antiretroviralen Medikamente. Nach 96 Wochen Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir (n = 326) hatten 74 Patienten, deren Viruskonzentration trotz Therapie wieder anstieg, weder eine Proteasehemmer- noch eine Stavudin-Resistenz und 37 % eine Lamivudin-Resistenz. Im Nelfinavir-Arm (n = 327) konnten bei 46 % der insgesamt 123 Patienten mit virologischem Versagen eine Proteasehemmer-, bei 82 % eine Lamivudin- und bei 9 % eine Stavudin-Resistenz nachgewiesen werden. Der Unterschied war jeweils signifikant (p < 0,001). Insgesamt hat sich in klinischen Studien mit 508 therapienaiven Patienten in keinem einzigen Fall eine Protea-

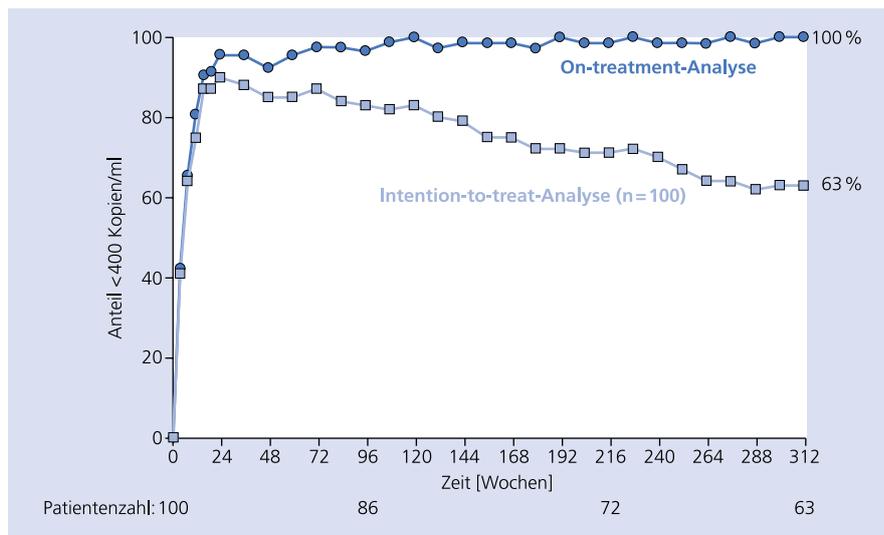


Abb. 1. Viruskonzentration [HIV-RNS-Kopien/ml] bei Langzeittherapie mit Lopinavir/Ritonavir

sehemmer-Resistenz unter Lopinavir/Ritonavir entwickelt.

In einer Beobachtungsstudie mit 512 bisher nicht behandelten Patienten wird zurzeit speziell die Entwicklung von Resistenzen unter Lopinavir/Ritonavir untersucht. Die Patienten sind bisher im Median 57 Wochen lang mit Lopinavir/Ritonavir behandelt worden und es konnte noch keine Proteasehemmer-spezifische Primärresistenz nachgewiesen werden. In der klinischen Praxis sind weltweit bisher erst drei Fälle bekannt, bei denen sich unter Lopinavir/Ritonavir eine Proteasehemmer-Resistenz entwickelt hat.

In den aktualisierten amerikanischen Richtlinien des Department of Health and Human Services (DHHS) vom Oktober 2004 wird nach wie vor Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin (Emtriva®) plus Zidovudin (Retrovir®) oder Tenofovir (Viread®) als eine von zwei bevorzugten Ersttherapien empfohlen.

Quelle

Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Prof. Dr. Frank Goebel, München, Satellitensymposium „Mythos Adhärenz“, veranstaltet von Abbott im Rahmen der 10. Münchener AIDS-Tage, 26. November 2004.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Stabile koronare Herzkrankheit

Weniger Krankenhausaufenthalte durch lang wirkendes Nifedipin

Der Stellenwert der Calciumantagonisten bei stabiler Angina pectoris wurde in den letzten Jahren kontrovers beurteilt. Die Ergebnisse der ACTION-Studie zeigen, dass durch die Gabe eines lang wirkenden Nifedipin-Präparats die Notwendigkeit für invasive diagnostische oder therapeutische Maßnahmen im Krankenhaus signifikant reduziert wird. In der ENCORE-Studie konnte gezeigt werden, dass das lang wirkende Nifedipin GITS die Endothelfunktion der Koronargefäße verbessert und das Atheromvolumen verkleinern kann.

Der Stellenwert der Calciumantagonisten bei der Behandlung der stabilen koronaren Herzkrankheit wurde in

den letzten Jahren kontrovers beurteilt, was zu einer gewissen Verunsicherung geführt hat. In der ACTION-Studie (A

coronary disease trial investigating outcome with nifedipine gits) wurden 7 797 Patienten mit einer stabilen Angina pectoris randomisiert Placebo-kontrolliert zusätzlich zu der bereits bestehenden Basistherapie (Betablocker, CSE-Hemmer, Acetylsalicylsäure, Nitrate oder andere Antihypertensiva) mit dem lang wirkenden Nifedipin (Adalat® GITS, in Deutschland nicht im Handel, Abb. 1) behandelt und der klinische Verlauf über maximal 6 Jahre verfolgt.

Durch die zusätzliche Gabe des lang wirkenden Nifedipins konnte bei diesen Patienten die Notwendigkeit für eine diagnostische oder therapeutische Koronarintervention im Krankenhaus um

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

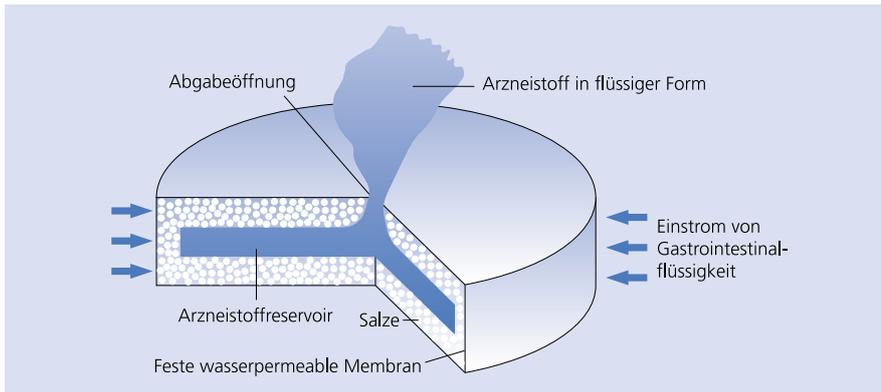


Abb. 1. Aufbau eines GITS

GITS (gastrointestinale therapeutische Systeme) sind Retardtabletten mit einer osmotisch wirkenden Energiequelle und einem Loch als Abgabeöffnung: Durch eine semipermeable Membran strömt Wasser ins Innere der Tablette und löst den dort vorliegenden Wirkstoff. Durch den nun steigenden Druck im Inneren sucht die Wirkstofflösung den Weg durch die gelaserte Bohrung [nach Schöffling U. Arzneiformenlehre – Ein Lehrbuch der Galenik für Theorie und Praxis, 4. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 2003.]

relativ 18% und die Notwendigkeit für eine Bypass-Operation um relativ 21% reduziert werden.

In der ENCORE II-Studie (The long-term effect of nifedipine on vasomoti-

on and vessel morphology in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound-assisted evaluation) konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass das lang wirkende Nifedipin GITS

einen günstigen Einfluss auf die Endothelfunktion der Koronararterien entfaltet und zu einer geringen Verkleinerung des Atheromvolumens führen kann. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der INSIGHT-Studie (International nifedipine GITS study intervention as a goal in hypertension treatment), in der gezeigt werden konnte, dass Nifedipin GITS die Progression der Intima-Media-Verdickung bei Hypertonikern günstig beeinflusst.

Quellen

- Poole PA. Action: A coronary disease trial investigating outcome with nifedipine gits.
- Lüscher TF. Encore II, the long-term effect of nifedipine on vasomotion and vessel morphology in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound-assisted evaluation.
- Hot-Line-Session im Rahmen des Europäischen Kardiologen-Kongresses, München, 29. August 2004.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält einen Prospekt der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, über Micromedex-Datenbanken. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

- Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
- Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
- Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
- Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
- Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

- Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
- Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-252

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 9 28-28, Fax (083 95) 76 44.
Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser

Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart