

Jahrgang 17

Nummer 6/1995

Zwei neue ACE-Hemmer: Spirapril und Trandolapril (Ch. Ambühl)..... 21

Die Wirkung von Spirapril und von Trandolapril gleicht derjenigen anderer ACE-Hemmer. Beide werden teils renal, teils extrarenal eliminiert. Trandolapril hat eine besonders lange Wirkungsdauer.

ACE-Hemmer im Vergleich (E. Gysling)..... 23

ACE-Hemmer haben viele Eigenschaften gemeinsam, lassen sich aber doch nach verschiedenen Kriterien differenzieren. Captopril und Enalapril sind die wichtigsten, weitaus am besten dokumentierten Substanzen der Gruppe.

Synopsis

Zwei neue ACE-Hemmer Spirapril und Trandolapril

Ch. Ambühl

Spirapril (Cardiopril®) und Trandolapril (Gopten®) sind zwei neue ACE-Hemmer, die zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen werden.^{1,2}

Chemie/Pharmakologie

Nach ihrer chemischen Struktur sind Spirapril und Trandolapril Derivate von Enalapril (Reniten®). Beide enthalten keine Thiolgruppe und sind Vorstufen («Prodrugs») der biologisch wirksamen Dikarbonsäuren, zu denen sie in der Leber rasch umgewandelt werden. Diese (Spirapriilsäure bzw. Trandolapriilsäure) gehören wie die Enalapriilsäure zu den Hemmstoffen des «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE). Alle bisher bekannten ACE-Hemmer haben grundsätzlich die gleiche Wirkungsweise: durch kompetitive Bindung an das ACE kommt es zu einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Diese Hemmung führt zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und des arteriellen Blutdrucks. Bei Herzinsuffizienz werden Vor- und Nachlast gesenkt und die kardiale Auswurfleistung nimmt zu.

Pharmakokinetik

Sowohl Spirapril als auch Trandolapril werden nach oraler Einnahme rasch, aber unvollständig resorbiert. Von Spirapril werden etwa 40%, von Trandolapril etwa 50% in Form des aktiven Metaboliten biologisch verfügbar. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die aktiven Dikarbonsäuren errei-

chen nach 2-3 Stunden (Spirapriilsäure) bzw. nach 4-8 Stunden (Trandolapriilsäure) maximale Plasmaspiegel. Nach einer relativ kurzen initialen Halbwertszeit von 2 Stunden (Spirapriilsäure) bzw. 5 Stunden (Trandolapriilsäure) folgt eine durch die starke Bindung an das ACE bestimmte lange terminale Plasmahalbwertszeit von mindestens 24 Stunden.^{1,2} Beide Medikamente werden teilweise (zu 40 bis 50%) mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei stark reduzierter Nierenfunktion finden sich dennoch deutlich höhere Plasmaspiegel als bei Normalpersonen.^{1,2} Auch bei älteren Leuten ergibt eine übliche Spirapril-Dosis höhere Plasmaspiegel als bei jungen.

Klinische Studien

Spirapril

In einer sechs Wochen dauernden Vergleichsstudie bei 233 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie waren Spirapril-Tagesdosen von 6, 12 und 24 mg *signifikant wirksamer als Placebo*.³ Etwa bei der Hälfte der aktiv Behandelten konnte der Blutdruck normalisiert werden (diastolische Werte von 90 mm Hg oder weniger). In dieser und einer ähnlichen Dosisfindungsstudie⁴ waren jedoch *höhere Spirapril-Dosen* (12 oder 24 mg/Tag) *nicht signifikant wirksamer* als die 6-mg-Tagesdosis.

Doppelblinde Vergleiche mit anderen Antihypertensiva sind bisher nur wenige veröffentlicht worden. In einer Studie bei 169 Personen mit leichter oder mittelschwerer Hypertonie wurde Spirapril *mit Captopril verglichen*. Während zehn Wochen wurde Spirapril einmal (bis zu 50 mg/Tag) oder Captopril zwei- oder dreimal täglich (bis zu 150 mg/Tag) gegeben. Mit beiden Medikamenten wurde bei ungefähr der Hälfte der Patienten eine Blutdruck-Normalisierung erreicht.⁵

In einer anderen, bisher nicht in den Einzelheiten publizierten Studie bei 251 Patienten ergab Spirapril in einer Dosis von 6 mg eine mit *Enalapril* (5 bis 20 mg/Tag) vergleichbare,

der Placebowirkung signifikant überlegene Blutdrucksenkung: nach acht Wochen waren bei den aktiv Behandelten die Blutdruck-Werte um 18/17 (Spirapril) bzw. um 19/14 mm Hg (Enalapril) reduziert.

Ein doppelblinder Vergleich mit dem Kalziumantagonisten *Nitrendipin* (Baypress®) ergab trotz hohen Dosen (Spirapril: 12-24 mg/Tag, Nitrendipin: 20-40 mg/Tag) ein sehr bescheidenes Resultat. Nach acht Wochen war der Blutdruck nur um 11/8 (Spirapril) bzw. 7/6 mm Hg (Nitrendipin) gesenkt.⁶ In einer kleinen Doppelblindstudie bei 34 älteren Leuten mit systolischer Hypertonie war Spirapril (3 bis 6 mg/Tag) ähnlich wirksam wie ein *Isradipin*-Retardpräparat (Lomir SRO®, 5 bis 10 mg/Tag).⁷

Trandolapril

Trandolapril ist in mehreren Doppelblindstudien sowohl gegen Placebo als auch gegen andere Antihypertensiva getestet worden.² Im Vergleich mit *Placebo* wurden u.a. Tagesdosen von 1 und von 2 mg Trandolapril untersucht, wobei die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung ein deutlich besseres Resultat für die 2-mg-Tagesdosis zeigte. Rund 48 Stunden nach der letzten 2-mg-Dosis war der Blutdruck immer noch fast ebenso deutlich gesenkt wie nach 24 Stunden.⁸ Trandolapril-Tagesdosen von 4 oder mehr mg erbringen gemäss verschiedenen Studien keine bessere blutdrucksenkende Wirkung als 2 mg/Tag.²

Grosse Doppelblind-Vergleiche mit *Enalapril* und *Lisinopril* sind bisher nur in Abstract-Form oder in japanischer Sprache veröffentlicht worden. In einer japanischen Studie, die 12 Wochen dauerte und 286 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie umfasste, war Trandolapril in einer Tagesdosis von 0,5 bis 2 mg ungefähr gleich wirksam wie Enalapril (2,5 bis 10 mg/Tag).² Höher dosiertes Trandolapril (4 mg/Tag) war in einer anderen Studie signifikant wirksamer als *Captopril* (2mal täglich 50 mg): Nach acht Wochen war der diastolische Druck unter *Captopril* um durchschnittlich 10 mm Hg, unter Trandolapril dagegen um fast 14 mm Hg gesenkt.⁹ In einer Multizenter-Studie mit 205 Patienten wurde Trandolapril (2 mg/Tag) mit *Hydrochlorothiazid* (25 mg/Tag) sowie mit der Kombination der beiden Medikamente verglichen: nach 16 Wochen Behandlung ergab sich für den ACE-Hemmer und das Diuretikum eine gleichwertige Blutdrucksenkung. Am besten wirkte die Kombination, mit der bei 67% der Behandelten eine Normalisierung des Blutdrucks erreicht wurde.¹⁰

Trandolapril (2 mg/Tag) war ferner ähnlich wirksam wie retardiertes *Nifedipin* (2mal 20 mg); ein bisher nicht in den Einzelheiten publizierter Vergleich mit *Atenolol* soll ebenfalls eine vergleichbare Wirkung gezeigt haben.²

In einer grossen dänischen Multizenter-Studie (TRACE) wurde untersucht, ob Trandolapril die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität nach Herzinfarkt zu senken vermag. Die entsprechenden Resultate sind aber bisher noch nicht publiziert.

Unerwünschte Wirkungen

Spirapril und Trandolapril verursachen grundsätzlich die gleichen unerwünschten Wirkungen wie andere ACE-Hem-

mer. Am häufigsten klagen die Behandelten über Husten, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit. Auch eine symptomatische Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden, Ödeme, Exantheme oder Juckreiz kommen vor; ein angioneurotisches Ödem ist selten. Ob Husten bei dem einen oder anderen ACE-Hemmer seltener bzw. häufiger auftritt, ist nicht klar. Bei rund 5% muss eine ACE-Hemmer-Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Interaktionen: Kaliumsparende Diuretika und Kaliumsalze können mit ACE-Hemmern zusammen eine Hyperkaliämie verursachen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Spirapril (Cardiopril®) ist als Tabletten zu 6 mg erhältlich und ist kassenzulässig. Die übliche Tagesdosis beträgt 6 mg. Ältere Leute sollten initial nicht mehr als 3 mg/Tag einnehmen. Obwohl Spirapril renal und extrarenal eliminiert wird, soll das Präparat bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance unter 35 ml/min) nicht gegeben werden.

Trandolapril (Gopten®) ist als Kapseln zu 0,5 und zu 2 mg verfügbar. Die 2-mg-Kapseln sind kassenzulässig. Die übliche Tagesdosis beträgt 2 mg. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) oder reduzierter Leberfunktion erhalten initial 0,5 mg/Tag.

Für alle ACE-Hemmer gilt, dass bei diuretisch vorbehandelten Personen das Diuretikum einige Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung ausgesetzt werden soll und dass diese Medikamente in der Schwangerschaft kontraindiziert sind.

Die Behandlung mit Spirapril (6 mg/Tag) kostet Fr. 46.80, die Behandlung mit Trandolapril (2 mg/Tag) Fr. 29.95 pro Monat. Ein Vergleich der Kosten verschiedener ACE-Hemmer findet sich im zweiten Teil dieser Nummer.

Kommentar

Mit Spirapril und Trandolapril stehen uns zwei weitere ACE-Hemmer zur Verfügung, die wie Fosinopril (Fositen®) und wahrscheinlich auch Benazepril (Cibacen®) nicht nur renal eliminiert werden. Ob dieser Tatsache z.B. bei älteren Leuten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion praktische Bedeutung zukommt, ist sehr fraglich. Sicher ist jedenfalls, dass auch diese ACE-Hemmer bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit grosser Vorsicht eingesetzt werden müssen.

Ob die beiden neuen Medikamente andere bedeutsame Vorteile besitzen, ist noch schwierig auszumachen. Für Trandolapril könnte einerseits die gut dokumentierte 24-Stunden-Wirkung, andererseits der verhältnismässig günstige Preis sprechen.

Literatur

- 1 Noble S, Sorkin EM. *Drugs* 1995; 49: 750-66
- 2 Wiseman LR, McTavish D. *Drugs* 1994; 48: 71-90
- 3 Guitard C et al. *Blood Press* 1994; 3 (Suppl 2): 81-7
- 4 Hayduk K et al. *Blood Press* 1994; 3 (Suppl 2): 41-6
- 5 Weber MA et al. *J Hypertension* 1986; 4 (Suppl 6): S171-3
- 6 Carlsen JE et al. *Drug Invest* 1991; 3: 172-7
- 7 Tomlinson B et al. *Am J Hypertension* 1994; 7: 35S-39S
- 8 Cesarone MR et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl 4): S65-72
- 9 Pauly NC, Safar ME. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl 4): S73-6
- 10 Meyer BH, Pauly NC. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl 4): S77-80

ACE-Hemmer im Vergleich

E. Gysling

In der Schweiz sind jetzt elf verschiedene ACE-Hemmer erhältlich. Es ist nicht einfach, den Stellenwert der verschiedenen Substanzen abzuschätzen. Im folgenden wird versucht, die ACE-Hemmer nach einer Anzahl praxisrelevanter Kriterien zu beurteilen. Vorauszuschicken ist, dass diese Medikamente vieles gemeinsam haben. So ist für alle ACE-Hemmer eine *antihypertensive Wirksamkeit* gut nachgewiesen. Kein ACE-Hemmer ist jedoch entscheidend wirksamer als Blutdrucksenker. Gemeinsam ist allen diesen Substanzen auch eine störende Nebenwirkung, nämlich der *Husten*. Trotz anderslautenden Behauptungen gibt es zur Zeit keine Anhaltspunkte, dass einer der ACE-Hemmer wirklich weniger häufig Husten verursacht als die anderen. Schliesslich muss auch erwähnt werden, dass alle ACE-Hemmer *in der Schwangerschaft kontraindiziert* sind, da sie zu schweren fetalen und neonatalen Schädigungen führen können. In Ergänzung der in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellten Daten sollten die folgenden Überlegungen berücksichtigt werden:

Indikation Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer können bei Kranken mit Herzinsuffizienz die Morbidität und Mortalität vorteilhaft beeinflussen. Diese Wirkung wird oft mit relativ kleinen Dosen erreicht und ist bisher erst für einen Teil der ACE-Hemmer adäquat dokumentiert. Auf Grund des Wirkungsmechanismus ist zwar anzunehmen, dass es sich um eine Eigenschaft handelt, die *allen* ACE-Hemmern zukommt. Um die ACE-Hemmung optimal einzusetzen, sollte jedoch eine Herzinsuffizienz nur mit denjenigen Wirkstoffen behandelt werden, für welche diese Indikation auch tatsächlich dokumentiert ist. Wenn entsprechende Studien vorliegen, lassen sich z.B. Unsicherheiten bei der Dosierung vermeiden. Es handelt sich daher um ein wichtiges Auswahl-Kriterium, das auch berücksichtigt werden sollte, wenn die Behandlung der Hypertonie im Vordergrund steht.

Standarddosis

Unter dem Begriff «Standarddosis» wird in dieser Übersicht die von den Herstellern empfohlene, übliche Tagesdosis bei *arterieller Hypertonie* verstanden. Standarddosen werden meistens auf Grund von Dosisfindungsstudien festgelegt. Nicht selten erweist sich aber ein Medikament bei häufigerer Anwendung als wirksamer (oder auch als weniger wirksam), als dies initial angenommen wurde. So gilt nach Angaben der

Tabelle 1: ACE-Hemmer im Vergleich / Teil 1

Name	Standarddosis	Vergleich mit Referenzdosis (10 mg Enalapril)	Besonderheiten	Ref.
Benazepril	10 bis 20 mg	10 mg Benazepril sind ungefähr gleich wirksam wie 10 mg Enalapril (wenig untersucht)	Wahrscheinlich auch extrarenal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz dennoch Dosisreduktion!	31
Captopril	50 mg	50 mg Captopril sind etwa gleich wirksam wie 10 mg Enalapril	Zusätzliche Indikationen: nach Herzinfarkt**, bei diabetischer Nephropathie**	1176
Cilazapril	2,5 bis 5 mg	5 mg Cilazapril sind wahrscheinlich marginal wirksamer als 10 mg Enalapril	keine	90
Enalapril	20 mg	Mit 20 mg ist gegenüber 10 mg eine gewisse Wirkungssteigerung realisierbar	keine	719
Fosinopril	20 mg	20 mg Fosinopril sind etwa gleich wirksam wie 10 mg Enalapril	Wird auch extrarenal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz dennoch Dosisreduktion notwendig	47
Lisinopril	20 mg	10 mg Lisinopril sind ungefähr gleich wirksam wie 10 mg Enalapril	keine	251
Perindopril	4 mg	4 mg Perindopril sind ungefähr gleich wirksam wie 10 mg Enalapril	keine	9
Quinapril	10 mg	10 mg Quinapril sind eher etwas wirksamer als 10 mg Enalapril	keine	86
Ramipril	2,5 bis 5 mg	5 mg Ramipril sind ungefähr gleich wirksam wie 10 mg Enalapril	keine Korrigendum zu Ramipril!	132
Spirapril	6 mg	6 mg Spirapril sind ungefähr gleich wirksam wie 10 mg Enalapril	Wird auch extrarenal eliminiert. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz dennoch vermeiden	32
Trandolapril	2 mg	2 mg Trandolapril sind ungefähr gleich wirksam wie 10 mg Enalapril	Wird auch extrarenal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz dennoch Dosisreduktion notwendig!	52

* Von den Herstellerfirmen empfohlene, übliche Tagesdosen bei arterieller Hypertonie

** Die speziellen Indikationen von Captopril werden folgendermassen umschrieben: Langzeitprophylaxe bei Status nach Myokardinfarkt verbunden mit einer linksventrikulären Dysfunktion mit einer Auswurffraktion von 40% oder weniger; diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ I bei langjähriger Krankheit mit Beginn vor dem 30. Lebensjahr und einer Proteinurie von 500 mg/Tag oder mehr (bei Kreatininwerten über 221 µmol/l ist der Nutzen nicht belegt).

Tabelle 2: ACE-Hemmer im Vergleich / Teil 2

Name	Bei Herzinsuffizienz dokumentiert und zugelassen	Bei Hypertonie einmal oder zweimal pro Tag?	Markennamen und Vergleichsdosis	Preis/Monat (CHF)*
Benazepril	ja	ein- bis zweimal	Cibacen 10 mg	45.05
Captopril	ja	ein- bis zweimal	Lopirin 50 mg	39.90
			Tensobon 50 mg	27.20
Cilazapril	--	einmal	Inhibace 5 mg	59.70
Enalapril	ja	einmal (eventuell 2mal)	Reniten 10 mg	35.05
Fosinopril	--	einmal	Fositen 20 mg	54.55
Lisinopril	ja	einmal	Prinil 10 mg**	27.90
			Zestril 10 mg**	27.85
Perindopril	ja	einmal	Coversum 4 mg	46.50
Quinapril	ja	ein- bis zweimal	Accupro 10 mg	34.00
Ramipril	--	einmal	Triatec 5 mg	48.30
			Vesdil 5 mg	48.30
Spirapril	--	einmal	Cardiopril 6 mg	46.80
Trandolapril	--	einmal	Goipen 2 mg	29.95

* Alle Preisangaben beruhen auf der grössten kassenzulässigen Originalpackung.

** Eine halbe 20-mg-Tablette. Korrigendum zu Ramipril!

Herstellerin immer noch die Dosis von 20 mg Enalapril (Reniten[®]) als «übliche Erhaltungsdosis», obwohl viele neue ACE-Hemmer in ihrer Dosierung nicht an 20, sondern an 10 mg Enalapril gemessen wurden. Als Ergänzung findet sich in Tabelle 1 die Angabe, ob die Standarddosis gleich, eher weniger oder eher stärker wirksam ist als 10 mg Enalapril. Dabei muss man sich bewusst sein, dass die vorliegenden Vergleichsstudien verschiedener ACE-Hemmer von sehr unterschiedlicher Aussagekraft sind.

Besonderheiten einzelner ACE-Hemmer

In der Rubrik «Besonderheiten» werden Indikationen angeführt, die nur für einzelne ACE-Hemmer gut dokumentiert und zugelassen sind. Andererseits enthält diese Rubrik auch Hinweise auf Substanzen, die z.B. bei Niereninsuffizienz weniger problematisch sind.

Referenzen

In der Datenbank MEDLINE wurde nach den Stichwörtern Benazepril, Captopril usw. gesucht. Die in Tabelle 1 genannte Zahl der so aufgefundenen Publikationen entspricht jeweils der Anzahl Artikel, in denen der Medikamentenname vorkommt. Die Suche wurde auf den Zeitraum zwischen Januar 1992 und Oktober 1995 beschränkt. Es fällt auf, dass sich für Captopril (Lopirin[®], Tensobon[®]) und Enalapril weitaus am meisten Referenzen finden. Unser Wissen über ACE-Hemmer beruht ganz entscheidend auf Studien, die mit diesen beiden Substanzen durchgeführt worden sind. Captopril und Enalapril sind nicht nur schon am längsten verfügbar, sondern dienen auch als eigentliche Referenzsubstanzen in Arbeiten mit neuen ACE-Hemmern.

Einmal oder zweimal täglich?

Medikamente, die nur einmal täglich eingenommen werden müssen, sind in der Regel praktischer als solche, die jeden Tag mehrmals benötigt werden. Praktisch alle ACE-Hemmer können – für die Anwendung bei arterieller Hypertonie – einmal täglich gegeben werden. Bei einem Teil der Substanzen fand sich aber in den Studien, dass im Durchschnitt eine zweimalige Gabe pro Tag das bessere Resultat zeitigte. Auch dies kann ein Kriterium sein, welches bei der Wahl eines ACE-Hemmers in der Praxis von Bedeutung ist.

Der Preis

ACE-Hemmer sind teure Medikamente; «Standarddosen» kosten häufig über Fr 1.50 pro Tag. Es zeigen sich aber doch Unterschiede, die auf ein beträchtliches Sparpotential hinweisen. So ist z.B. für Patienten, bei denen eine 50-mg-Dosis von Captopril genügt, die vergleichsweise kostengünstigste ACE-Hemmer-Behandlung der Hypertonie realisierbar (Tageskosten von Tensobon[®]: etwa 90 Rappen). Da Captopril zudem das am genauesten dokumentierte Medikament der Gruppe darstellt, handelt es sich sicher um eine gute Wahl. In Deutschland sind übrigens die Preise für Captopril seit diesem Jahr massiv gesunken. Eine Tagesdosis von 50 mg ist dort für (umgerechnet) etwa 50 Rappen erhältlich.

Zusammenfassend

lässt sich festhalten, dass trotz vielen Ähnlichkeiten relevante Unterschiede zwischen den heute verfügbaren ACE-Hemmern vorhanden sind. Captopril und Enalapril sind die beiden Substanzen, deren Qualitäten weitaus am umfassendsten dokumentiert sind und die daher in der Regel die Mittel der Wahl darstellen. Andere ACE-Hemmer sind nur ausnahmsweise – z.B. bei Nierenkranken oder aus finanziellen Überlegungen – vorzuziehen.

Diese Nummer wurde am 21. Oktober 1995 redaktionell abgeschlossen.

Mitarbeiterin dieser Nummer:

Christine Ambühl, Seestrasse 852, CH-8706 Meilen

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
 unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
 Redaktion: Thomas Kappeler, Renata Majstorovic
 Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
 Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
 Bezugpreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
 Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
 Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
 Telefon (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch
 © 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.