

## Erste firmenunabhängige Meta-Analyse

## Äquivalenzdosierung der Sartane

„Wären Resorption, ‚First-pass‘-Metabolismus, die Halbwertszeiten und die Eliminationswege für alle Sartane gleich, und gäbe es darüber hinaus keine Prodrugs, dann wäre die Berechnung der Äquivalenzdosen für die einzelnen Angiotensin-II-Antagonisten einfach“, schreibt Prof. Dr. Peter Dominiak, Direktor des Instituts für experimentelle und klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in der *Deutschen Medizinischen Wochenschrift*<sup>1</sup>. Leider gibt es bislang auch keine Titrationsstudie, das gilt übrigens für alle Substanzklassen, was die Bewertung und den direkten Vergleich erschwert, bedauert der Experte.

Dennoch, die Frage, welche Äquivalenzdosen sich aus Vergleichsstudien ableiten lassen, ist wichtig, um Ärzten eine Richtlinie an die Hand zu geben, um beim

Wechsel auf ein anderes Präparat die Wirkung zu garantieren.

In der Meta-Analyse von Prof. Dominiak wurde zum ersten Mal überhaupt die Äquivalenzdosierung anhand von direkten Vergleichsstudien bewertet, die einen Austausch eines Sartans im angegebenen Dosisbereich zulässt. Hinsichtlich der Pharmakodynamik unterscheiden sich die Sartane nur geringfügig. In den empfohlenen Dosierungen wird die Wirkdauer für alle mit 24 Stunden angegeben. „Der einzige bemerkenswerte Unterschied besteht in der Eliminationsroute“, schreibt Prof. Dominiak. Bis auf Telmisartan, das vorwiegend über die Leber ausgeschieden wird (cave schwere Leberinsuffizienz und Leberzirrhose), werden die übrigen praktisch zur Hälfte jeweils über Niere und Leber ausgeschieden.

Prof. Dominiak analysierte Studien, in denen mindestens zwei Angiotensin-II-Antagonisten miteinander verglichen wurden.

Als Äquivalenzdosis wurde die Behandlung eines Hypertonikers im Stadium I bis II über acht Wochen mit 100 mg Losartan und einer Senkung des diastolischen Blutdrucks von 8 bis 10 mmHg definiert. Diese Angaben beziehen sich auf die Blutdruckmessung im Sitzen. Und selbstverständlich wurden nur Werte mit ambulantem Langzeitblutdruckmonitoring miteinander oder Gelegenheitsmessungen miteinander verglichen.

Es hat sich gezeigt, dass Irbesartan bereits in der Standarddosierung den Blutdruck so stark senkt, wie dies wichtige andere A-II-Antagonisten erst in der hohen Dosierung (=höchste in der Schweiz zugelassene Dosierung) tun. In

## Take-Home-Message

Wenn Sie einen Angiotensin-II-Antagonisten durch einen anderen substituieren möchten, bieten wir Ihnen hier erstmals die entsprechenden Äquivalenzdosierungen der in der Schweiz erhältlichen A-II-Antagonisten an, die von Prof. Dominiak<sup>1</sup> und seinem Team herstellerunabhängig ermittelt wurden.

Irbesartan 150 mg ≡  
Candesartan 16 mg ≡  
Valsartan 160 mg ≡  
Losartan 100 mg ≡  
Telmisartan 40 mg ≡

„Die hier ermittelten Dosierungen können nicht auf niedrigere oder höhere Dosierungen extrapoliert werden“, erklärte Prof. Dominiak gegenüber Medical Tribune.

Zahlen ausgedrückt: Durch eine maximale Dauertherapie mit Losartan 100 mg, Valsartan 160 mg oder Candesartan 16 mg erreicht man eine ebenso effektive Blutdrucksenkung wie mit 150 mg Irbesartan.

Prof. Dominiak legt Wert auf eine spezielle Beobachtung, die er bei der Auswertung gemacht hat: In einer Studie<sup>2</sup> konnte bis zur 6. Woche ein Zuwachs an BD-Senkung gezeigt werden, zwölf Wochen Behandlung hatten keine weitere Senkung gebracht.

## Referenzen

<sup>1</sup> Dtsch Med Wochenschr 2003; 128:2315–2318; P. Dominiak et al., Direktor, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Äquivalenzdosen der in Deutschland verfügbaren AT1-Rezeptor-Antagonisten

<sup>2</sup> Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E Irbesartan/Losartan Study Investigators. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 445-453

## Sartane

## Mehr als Blutdruck senken

**PARIS – Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein starker und unabhängiger Vorhersagewert für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Das trifft vor allen Dingen für Hypertoniker zu. Heute weiss man auch, dass die Regression der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) durch Blutdrucksenkung das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen vermindert, sagte PD Dr. Thomas Kahan<sup>1</sup>, Karolinska Institut, Schweden.**

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der LVH. Kein Wunder, dass Dr. Kahan den Fokus auf die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Irbesartan legt.



PD Dr. Thomas Kahan

Diese Substanzen blockieren die Aktivität des Angiotensin-II-

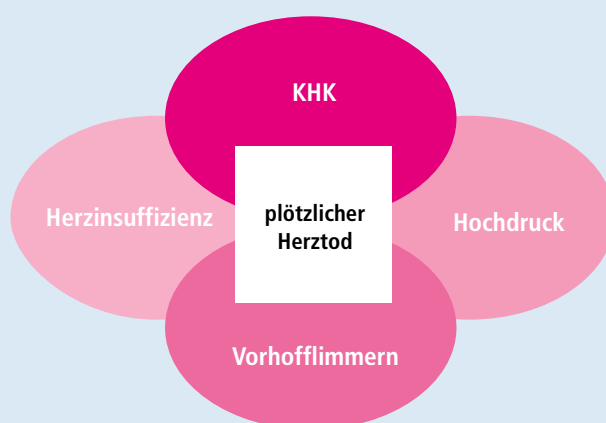
Rezeptors und senken damit nicht nur den Blutdruck, sondern führen auch zu einer Regression der LVH. Aber vielleicht wichtiger als die blosse Reduktion der linksventrikulären Masse sind die Normalisierung linksventrikulärer geometrischer Muster und die Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion. Und das sind ganz wesentliche Voraussetzungen, um eine Herzinsuffizienz zu verhindern. Die Regression der LVH bringt ein markant geringeres Risiko, verglichen mit Patienten ohne Regression oder beginnender LVH<sup>2</sup>. Angiotensin-II hat eine arrhythmogene Wirkung: Es erleichtert unter anderem die lokale Natrium-Ausschüttung und hemmt

die zentrale vagale Aktivität, fördert fibrotische Umbauprozesse, stimuliert das Myozytenwachstum und strukturelle vaskuläre Veränderungen. Die Behandlung mit Irbesartan vermindert die Dispersion der ventrikulären Repolarisa-

tion, und es kommt zu einem strukturellen und elektrophysikalisch reversen Remodelling. „Das lässt vermuten, dass eine Therapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten das Risiko für den plötzlichen Herztod vermindert“, sagte Dr. Kahan. Weiterhin scheint es so zu sein, dass ein Sartan, vor Vorhofflimmern schützen kann.

Das Angiotensin-II verursacht strukturelle Veränderungen in der Gefässwand und ist involviert bei

## Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod



Kahan T, Bergfeldt L, Heart, In press<sup>3</sup>

Sartane wie Irbesartan beeinflussen pathophysiologische Prozesse auf mehreren Ebenen, was letztendlich auch das Risiko für plötzlichen Herztod mindern könnte.

Hat man den Endorganschutz vor Augen, spielen die Sartane eine immer grössere Rolle. Sartane senken nicht nur den Blutdruck, sondern sie haben positive Einflüsse auf die Gefässe, physiologische und morphologische Prozesse. Darauf wurde am diesjährigen *Jahreskongress der European Society of Hypertension* mit Nachdruck hingewiesen.

atherosklerotischen Schäden an der Gefässwand. So können Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten die Hypertrophie grosser Arterien vermindern. Schliesslich deutet vieles darauf hin, dass die Blockade des RAAS durch ein Sartan die Inzidenz neuer Fälle von Diabetes Typ 2 reduziert. Strukturelle Veränderungen der Karotiden können ebenso durch Sartane reduziert werden. Das kann das Risiko für einen zerebrovaskulären Zwischenfall vermindern. „Die RAAS-Blockade durch einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Irbesartan senkt nicht nur den Blutdruck, sondern schützt Organe wie Herz, Niere, Hirn und Blutgefässe“, schloss Dr. Kahan.

## Referenzen:

<sup>1</sup> The Cardiovascular Continuum: Current Knowledge and Future Perspectives, Satellittensymposium, BMS und Sanofi-Synthelabo, ESH 2004, Paris

<sup>2</sup> Verdecchia P et al., Am J Hypertens 2003;16: 895–99

<sup>3</sup> Kahan T & Bergfeldt L., Heart, in press

**Aprovel® / Aprovel® Forte:** Antihypertonikum, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT1). **Zusammensetzung:** Irbesartan, Tabletten zu 150 mg bzw. 300 mg. **Indikationen:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-II-Diabetes mellitus mit erhöhtem Serumkreatinin oder Mikroalbuminurie oder klinischer Albuminurie als Teil einer antihypertensiven Behandlung. **Dosierung:** essentielle Hypertonie: übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis: 150 mg 1x täglich. Diabetische Nephropathie: bevorzugte Erhaltungsdosis: 300 mg 1x täglich. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels. Hereditäres Angioödem oder durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hervorgerufenen angioneurotisches Ödem. Schwangerschaft. Stark eingeschränkte Leberfunktion. **Vorsichtsmassnahmen:** Schwangerschafts-Kategorie C/D. Flüssigkeits- und / oder Salzverlust infolge Diuretikabehandlung. Leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz. Bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere. **Eingeschränkte Nierenfunktion. Unerwünschte Wirkungen:** vergleichbar mit Placebo. Orthostatische Symptome häufiger bei Behandlung der diabetischen Nephropathie. Interaktionen: wenn Aprovel gleichzeitig mit Thiaziddiuretika verabreicht wird, ist der blutdrucksenkende Effekt additiv. **Packungen:** Tabletten zu 150 mg bzw. 300 mg; 28 und 98, kassenzulässig. **Zulassungskategorie:** B. **Vertrieb:** Sanofi / Bristol-Myers Squibb, 1217 Meyrin. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Suppl. 4/03 oder www.documed.ch, Kompendium-News (Fast on-line).

**CoAprovel® / CoAprovel® Forte:** kombiniertes Antihypertonikum, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT1) + Thiaziddiuretikum. **Zusammensetzung:** Tabletten zu 150 mg bzw. 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Indikationen:** Behandlung der essentiellen Hypertonie, wenn mittels Monotherapie ein nur ungenügender Effekt erzielt werden kann. **Dosierung:** 1 Tablette CoAprovel 1x täglich oder 1 Tablette CoAprovel forte 1x täglich. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels. Anurie. Hereditäres Angioödem oder durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hervorgerufenen angioneurotisches Ödem. Schwangerschaft. Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz. **Vorsichtsmassnahmen:** Schwangerschafts-Kategorie C/D. Flüssigkeits- und/oder Salzverlust infolge Diuretikabehandlung. Leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz. Bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere. Eingeschränkte Nierenfunktion. Den Serumelektrolyten Spiegel regelmässig überwachen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Dosierung der Antidiabetika erforderlich. **Eingeschränkte Wirkungen:** Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Erbrechen, elektrolitisches Ungleichgewicht. **Interaktionen:** Lithium. Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen oder den Serumspiegel anderer Elektrolyten. NSAID. Arzneimittel gegen Gicht. **Packungen:** Tabletten zu 150 mg bzw. 300 mg Irbesartan + 12,5 mg Hydrochlorothiazid: 28 und 98, kassenzulässig. **Zulassungskategorie:** B. **Vertrieb:** Sanofi / Bristol-Myers Squibb, 1217 Meyrin. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Sanofi-Synthelabo und Bristol-Myers Squibb  
Redaktion: Winfried Powollik, Dr. med. Ana Marija Grozaj  
Layout: Vivien Heinz, Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
schriftlicher Genehmigung des Verlages.