

Bei koronarer Herzkrankheit: Die Lipid-Therapie zielt auf LDL

Die Behandlungsstrategien bei der primären Hypercholesterinämie haben sich rasant gewandelt, seit die sehr potenten Synthese-Hemmer Lovastatin und Simvastatin verordnet werden können. Mittlerweile nehmen bereits mehr als eine Million Menschen Lovastatin und mehr als 500 000 Simvastatin ein, obwohl die beiden Substanzen noch nicht lange verfügbar sind. Diese Entwicklung bezeichnete Prof. Dr. D. W. Erkelens, Utrecht, als sensationell bei einem Lipid-Symposium, das MSD Sharp & Dohme Anfang Oktober in Berlin veranstaltete.

Die bis jetzt noch uneingeschränkte Akzeptanz der neuen Lipidsenker, die ursprünglich, abgeleitet von ihrem schwerfälligen chemischen Namen, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer genannt wurden und jetzt etwas einfacher CSE-Hemmer (Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer) heißen, hat eine große Zahl von Studien initiiert, deren Ergebnisse es aufzuarbeiten gilt.

Zwei Studien wurden beim Berliner Lipid-Symposium ausführlicher diskutiert. Frau Prof. Dr. E. Steinhagen-Thiessen, Max-Bürger-Krankenhaus, Berlin, berichtete über eine zwölfwöchige Simvastatin-Behandlung von 188 Patienten. Gesenkt wurde das

Gesamtcholesterin um 26, das LDL um 35 Prozent, die Triglyzeride wurden in elf Prozent der Fälle auf unter 200 mg/dl gebracht; als günstiger Zusatzeffekt stieg HDL um zehn Prozent an. Frau Steinhagen-Thiessen bezeichnete die Wirksamkeit als lang anhaltend, die Verträglichkeit von Simvastatin als gut. Es wurden CK-Anstiege (4,8 Prozent) sowie GPT-Anstiege (1,6 Prozent) festgestellt.

Zu den beobachteten CK-Anstiegen unter Simvastatin und Lovastatin, deren Mechanismus noch unklar ist, erklärte der Moderator des Symposiums, Prof. Dr. D. Seidel, Klinikum Großhadern, München, daß sich die Werte nach Absetzen der Therapie wieder normalisieren und nach erneutem Beginn oft nicht mehr ansteigen. Man solle daher in solchen Fällen einen zweiten Versuch nicht scheuen.

Über die Endauswertung einer Lovastatin-Studie mit 1230 Patienten an 111 Zentren referierte Dr. J. Thiery, Klinikum Großhadern, München. Die Ergebnisse entsprechen denen aller Studien: Gesamtcholesterin um 25 bis 27, LDL um 36, Triglyzeride um zwölf Prozent gesenkt, zugleich HDL bis zu zwölf Prozent angehoben. Allerdings, so betonte J. Thiery, konnte trotz solch effektiver Thera-

pie das Ziel der Studie, nämlich Gesamtcholesterin unter 200 mg zu bringen, bei weitem nicht erreicht werden, z. B. bei Patienten, die mit Ausgangswerten von etwa 400 mg/dl antraten.

Inwieweit die lipidsenkende Therapie die primäre und sekundäre Prävention der koronaren Herzkrankheit beeinflusst, dies müssen weitere Interventionsstudien noch klarer machen. Schon jetzt aber sollten die Kardiologen, so betonte Prof. Dr. H. Roskamm, Reha-Zentrum Bad Krozingen, den Risikofaktor Hyperlipidämie konsequent bei KHK korrigieren. Drastische Absenkung habe in einer Studie weniger Progression und mehr Regressionsfälle gebracht. Eine andere Studie über das Langzeitschicksal nach Bypass-Operation habe die bekannte Verschlußrate im ersten Jahr, danach Stabilität über sechs Jahre dokumentiert. Danach gab es jedoch erneut Verschlüsse, das heißt, auch die Venenimplantate waren inzwischen von Atherosklerose befallen.

Die aktuelle Behandlungsstrategie orientiert Prof. Seidel an den Ergebnissen von

GRIPS, den Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenz-Studien. Danach können bei Koronargesunden ohne Risikofaktoren Gesamtcholesterin bis 240 mg/dl und LDL bis 190 mg/dl toleriert werden. Die Grenzwerte für Koronargesunde mit Risikofaktoren: 200 und 150 mg. Liegt jedoch eine KHK vor, dann müsse drastisch behandelt werden, nämlich bis zu LDL-Werten, die laut GRIPS eine Progredienz unwahrscheinlich machen. Bei KHK, so betonte Prof. Seidel, richte sich daher das Therapieziel stets an der LDL aus, die unter 120 mg abgesenkt werden müsse. Dies entspreche zwar noch nicht ganz den europäischen Konsensusdaten, werde sich aber durchsetzen.

Das gleiche Vorgehen empfiehlt er auch für Patienten über 65: Mit manifester KHK werden sie ebenso konsequent wie Jüngere behandelt. Haben ältere Menschen keine KHK, aber hohe Cholesterinwerte, dann schaden diese auch nicht mehr. In diesen Fällen vermutet man eine genetische Resistenz gegen hohe LDL-Konzentrationen. r-h

Nicardipin: Ein Kalzium-Antagonist mit hoher Vasoselektivität

Unter dem Warenzeichen Antagonil® hat das Pharmaunternehmen Brunnengräber, Lübeck, im Oktober 1990 einen Kalzium-Antagonisten der neuen Generation eingeführt. Wirkstoff dieses Medikaments mit den Indikationen chronisch stabile Angina pectoris und essentielle Hypertonie ist Nicardipin.

Während Nicardipin bereits in 44 Ländern zugelassen ist und in einigen sogar innerhalb kurzer Zeit zum Marktführer unter den Kalzium-Antagonisten aufsteigen konnte, ließ die Zulassung in der Bundesrepublik lange auf sich warten. Auf der Einführungs-Pressekonferenz in Frankfurt am Main wurde die extrem lange Frist von vier

Jahren genannt. Dies sei um so erstaunlicher, als bis heute für mehr als 850 Millionen Patiententage klinische und praktische Erfahrungen mit dem Therapeutikum vorlägen.

Möglicherweise bedingt durch die besondere molekulare Struktur, die Nicardipin von anderen Kalzium-Antagonisten des Dihydropyridin-Typs unterscheidet, zeichne sich die Substanz durch eine günstige Gefäßselektivität aus, erklärte Prof. Dr. Thomas Philipp vom Universitätsklinikum Essen: In pharmakologischen In-vitro-Studien habe sich Nicardipin unter sechs geprüften Dihydropyridinen als diejenige Substanz erwiesen, die den Kalzium-Einstrom in die Zel-

Das komplette Rezept:
L-Thyroxin Henning®

25 · 50 · 75 · 100 · 125 · 150 · 200

le aufgrund ihrer hohen Rezeptoraffinität am wirksamsten hemmt. Entsprechend konnte sowohl in vitro als auch in klinischen Studien eine ausgeprägte vasodilatatorische Aktivität nachgewiesen werden. Außerdem zeigte ein In-vitro-Vergleich von fünf Kalzium-Antagonisten, daß Nicardipin die höchste Selektivität für die glatten Gefäßmuskulzellen aufweist, verglichen mit der kalziumantagonistischen Wirkung an den Herzmuskulzellen. Bezogen auf die Wirkung an den peripheren Arterien, so hob Prof. Philipp hervor, scheinere der vasodilatatorische Effekt an Koronararterien sogar besonders ausgeprägt zu sein.

Hämodynamische Studien beim Menschen hätten schließlich neben dem Nachweis der systemischen und koronaren Vasodilatation ergeben, daß die günstigen Eigenschaften mit keiner negativ inotropen Wirkung am Herzen einhergehen. Therapeutische Sicherheit bestehe somit auch bei linksventrikulärer Dysfunktion, so Prof. Philipp.

Als wichtige Angabe für die Dosierung von Nicardipin nannte er eine Halbwertszeit des Dihydropyridin-Derivats von vier bis fünf Stunden und entsprechend eine Wirkdauer von 16 bis 18 Stunden. Toxische Nebenwirkungen der Substanz seien in keiner der zahlreichen Studien bekannt geworden: Es gebe keine Metaboliten, die aktive Eigenschaften haben. hem

Sicherung der biopharmazeutischen Qualität bei Retardpräparaten

Bei Retard-Arzneimitteln ist die biopharmazeutische Qualität – mit den Parametern Bioverfügbarkeit und In-vitro-Freisetzungsverhalten – besonders wichtig: Zum einen enthalten Retard-Arzneimittel in der Regel relativ hohe Wirkstoffdosen, die kontrolliert über längere Zeiträume hinweg freigesetzt werden müssen. Weist der galenische Steuermechanismus Mängel auf, können Wirksamkeit wie Verträglichkeit beeinträchtigt sein. Zum anderen sind Retard-Arzneimittel wegen ihrer längeren Verweildauer im Organismus diversen Einflüssen ausgesetzt, denen gegenüber sie eine ausreichende Stabilität besitzen müssen.

Aus diesen Gründen sei eine adäquate Sicherung speziell auch der biopharmazeutischen Qualität für Retard-Arzneimittel besonders zu fordern, betonte Prof. Dr. H. Blume, Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn, bei einem vom Pharmaunternehmen Knoll veranstalteten Fachpresse-Workshop Anfang Juni in Girvan, Schottland.

Ihre Brisanz erhält die Problematik der Qualitätssicherung vor dem Hintergrund der aktuellen Zulassungsbestimmungen, die für Generika keinen Nachweis der Bioäquivalenz im Vergleich mit

dem Originalpräparat verlangen. Zwar wird an einer Novelle des Zulassungsgesetzes gearbeitet – die markteingeführten Generika konnten sich jedoch ohne Bioäquivalenznachweis auf die Daten des Originalpräparats berufen, eine Regelung, bei der Mängel bezüglich der biopharmazeutischen Qualität nicht auszuschließen sind, wie wiederholt Reihenuntersuchungen an eingeführten Generika gezeigt haben.

Unter anderem wurden solche Reihenuntersuchungen an Retardformulierungen von Kalzium-Antagonisten durchgeführt. Kalzium-Antagonisten sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften überhaupt nur bei adäquater Retardierung in der Lage, als Basistherapie der koronaren Herzkrankheit einen verlässlichen 24-Stunden-Schutz zu bieten, unterstrich Prof. Dr. med. H. Gülder, Klinikum Wuppertal-Barmen, beim Workshop in Girvan.

Zum Teil deutliche Unterschiede wurden zwischen Verapamil-Retardpräparaten festgestellt sowohl bezüglich der Anflutungsgeschwindigkeit als auch der Höhe der Plasmaspiegel. Auch wurde bei einigen Präparaten eine klare pH-Abhängigkeit der Wirkung beobachtet, so daß

die Forderung nach Milieuunabhängigkeit nicht erfüllt ist. Darüber hinaus wurden auch Mängel bezüglich der Chargenkonformität auffällig.

Das Verapamil-Originalpräparat Isoptin® wird in einer besonderen – von Knoll patentierten – Retardgalenik auf Alginat-Basis hergestellt, wie deren Erfinder Dr. H. Eining in Girvan erläuterte. Alginate sind aus Braunalgen isolierte Polysaccharide, die bisher primär als Gelier- und Verdickungsmittel in der Lebensmittelindustrie verwendet werden. Der sehr aufwendige Prozeß der Alginat-Isolierung und -Reinigung wurde vor Ort in Girvan demonstriert, bei Kelco, dem weltweit führenden Hersteller von Alginaten und Zulieferer auch für Knoll.

Als Matrix der Isoptin®-Retardtabletten garantieren die Alginate eine lineare Wirkstoff-Freisetzung, die bei allen geprüften Chargen gewährleistet war. Zudem erfüllt Isoptin® retard nachweislich die Forderung der pH-unabhängigen Wirksamkeit. Sehr interessant sind erste Hinweise, denen zufolge die intraindividuellen pharmakokinetischen Schwankungen von Verapamil durch die Alginat-Retardierung reduziert werden. Grundsätzlich fördert eine Retardierung dagegen eher intra- und interindividuelle Schwankungen, ein Problem, welches ebenfalls bei der Qualitätssicherung dieser speziellen Galenik be-

wenn bei Ihrer Praxiseinrichtung alles stimmen soll ...

Basten Praxiseinrichtungen



Design · K. Kosten

- individuelle Beratung und Planung Ihrer gesamten Praxis durch erfahrene Ingenieure und Designer
- modernes, individuelles Design Ihrer neuen Einrichtung durch Entwurf und Anfertigung im eigenen Fertigungsbetrieb
- kompletter Ausbau Ihrer Praxisräume durch Generalunternehmer bei Neubau und Renovierung

... dann verlieren Sie keine Zeit und rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns.

Wir sind gerne auch für Sie tätig.

BASTEN PRAXISEINRICHTUNGEN · Ortmannsheide 68
4150 Krefeld 1 · Tel.: (0 21 51) 71 41 04 · Fax.: (0 21 51) 71 24 65