

Jahrgang 12

Nr. 22

28. November 1990

Drei neue ACE-Hemmer: Cilazapril, Perindopril, Quinapril (P. Ritzmann) 85

ACE-Hemmer gewinnen immer mehr an Bedeutung als Antihypertensiva. Die Industrie bringt deshalb dieser einträglichen Gruppe viel Interesse entgegen. Die drei hier besprochenen ACE-Hemmer unterscheiden sich in ihrer Kinetik teilweise von Enalapril. Vorteile für die praktische Anwendung sind aber (noch) nicht auszumachen.

Synopsis

Drei neue ACE-Hemmer

Cilazapril, Perindopril, Quinapril

P. Ritzmann

Cilazapril (Inhibace®), Perindopril (Coversum®) und Quinapril (Accupro®), drei weitere ACE-Hemmer, werden zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen. Für Perindopril wird auch die Herzinsuffizienz als Indikation genannt.

Chemie/Pharmakologie

Die Wirkungen der ACE-Hemmer kommen, wie der Name sagt, durch eine kompetitive Bindung an das «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE) zustande. Während sich Captopril (Lopirin®, Tensobon®) mittels einer *Thiol-Gruppe* an das ACE bindet, erfolgt diese Bindung bei Enalapril (Reniten®) und Lisinopril (Prinil®, Zestril®) über eine *Carboxyl-Gruppe*. Die drei neuen ACE-Hemmer sind ebenfalls carboxylhaltig und damit frei von einer Thiolgruppe. Sie sind – wie Enalapril – Vorstufen («Pro-drugs») der wirksamen Substanz, zu der sie nach ihrer Resorption umgewandelt werden. Der aktive Metabolit der drei neuen Medikamente ist jeweils eine zweiprotonige Säure (Cilazapril-, Perindopril- oder Quinaprilsäure). Die *Wirkungen* aller bisher erhältlichen ACE-Hemmer sind *grundsätzlich identisch*. In adäquater Dosierung hemmen sie die Aktivität des Plasma-ACE praktisch vollständig. Infolge dieser Hemmung wird vermindert Angiotensin II gebildet. Das ACE ist auch am Stoffwechsel anderer Peptide (beispielsweise von Bradykinin) beteiligt. Ob dies für die Wirkungen der ACE-Hemmer von Bedeutung ist, kann noch nicht gesagt werden.

Die Hersteller der ACE-Hemmer weisen teilweise auf eine besonders ausgeprägte Wirkung ihres Präparates auf *gewebegebundenes ACE* in bestimmten Organen (z.B. im Herzen oder in der Niere) hin. Ob diese in Tierexperimenten gezeigten Unterschiede für die Anwendung beim Menschen tatsächlich von Bedeutung sind, lässt sich zurzeit nicht zuverlässig abschätzen.

Die ACE-Hemmer *erweitern arterielle und venöse Gefäße*, beeinflussen die Herzfrequenz jedoch kaum. Sie senken den systemischen Widerstand und den Blutdruck. Beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz verbessert die Verminderung von Vor- und Nachlast die kardiale Auswurfleistung und führt zur Abnahme des Drucks in den Vorhöfen.¹

In der *Niere* kommt es zu einer Erhöhung des renalen Plasmaflusses bei unveränderter glomerulärer Filtrationsrate. ACE-Hemmer können möglicherweise die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie verzögern.² In Tierversuchen konnte auch eine Erhöhung des zerebralen und des koronaren Blutflusses durch ACE-Hemmer demonstriert werden.

Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Verhalten der drei neuen ACE-Hemmer entspricht prinzipiell demjenigen von Enalapril. Sie werden meistens *rasch* aus dem Magen-Darm-Trakt *resorbiert*. Die Hydrolyse zum aktiven Metaboliten erfolgt hauptsächlich in der Leber. 30 bis 60% einer Dosis werden schliesslich in Form des aktiven Metaboliten systemisch verfügbar. Bei Cilazapril und Quinapril ist der Einfluss von *gleichzeitiger Nahrungsaufnahme* auf diesen Anteil gering; bei Perindopril wird er dadurch um etwa ein Drittel verringert.

Die Kinetik der ACE-Hemmer wird durch die Bindung dieser Substanzen am ACE bzw. durch die Dissoziation vom ACE geprägt. In den ersten Stunden nach der Einnahme wird «überschüssiges» Medikament, welches nicht an das ACE gebunden ist, rasch ausgeschieden. Wie Enalapril bleiben aber auch die drei neuen ACE-Hemmer lange

Tabelle 1: Wichtige pharmakokinetische Daten der carboxylhaltigen ACE-Hemmer

ACE-Hemmer	Cilazapril	Enalapril	Lisinopril*	Perindopril	Quinapril
Biologische Verfügbarkeit (aktive Substanz)	60%	40%	25%	30%**	50%
Maximale Plasmaspiegel nach	1-2 Std	3-4 Std	6-7 Std	2-6 Std	1-2 Std
Klinisch bedeutsame Halbwertszeit	9 Std	11 Std	12 Std	8 Std	3 Std

* Lisinopril ist im Gegensatz zu den anderen carboxylhaltigen ACE-Hemmern kein Prodrug

** Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ist die biologische Verfügbarkeit von Perindopril um ein Drittel reduziert

am ACE gebunden; 24 Stunden nach der Einnahme einer üblichen Dosis von Cilazapril, Perindopril oder Quinapril ist die Aktivität des Plasma-ACE noch zu rund 70% gehemmt.^{3,4} Infolge der langsamen Dissoziation bleiben die ACE-Hemmer (sogar nach einer Einzeldosis) noch während Tagen in niedrigen Plasmakonzentrationen nachweisbar; die terminale Halbwertszeit beträgt daher mindestens 30 bis 40 Stunden.

Tatsächlich nimmt jedoch die klinische Wirkung der ACE-Hemmer bereits viel früher ab. Unter Berücksichtigung experimenteller und klinischer Daten kann angenommen werden, dass die *klinisch relevante Halbwertszeit* der drei neuen ACE-Hemmer immerhin so lange ist, dass sie einmal täglich (oder – im Fall von Quinapril – eventuell zweimal täglich) verabreicht werden können. In den Angaben der Hersteller finden sich für die drei ähnlich langwirksamen Medikamente weit divergierende Angaben zu der sogenannten effektiven Halbwertszeit. Dieser Wert, der offensichtlich nicht einheitlich definiert wird, soll Hinweise auf ein mögliches Akkumulationsrisiko geben.

Wie Enalapril werden auch die drei neuen ACE-Hemmer *überwiegend renal eliminiert*. Bei normaler Nierenfunktion führen übliche Dosen dieser Substanzen höchstens zu einer geringen, klinisch bedeutungslosen Akkumulation. Bei Personen mit Niereninsuffizienz muss dagegen die Erhaltungsdosis der Nierenfunktion angepasst werden. Auch bei älteren Menschen wurde für alle drei Medikamente eine Tendenz zu erhöhten Plasmaspiegeln festgestellt.¹

Die Cilazaprilsäure wird praktisch vollständig unverändert ausgeschieden; von Perindopril und Quinapril konnten neben dem aktiven Metaboliten noch weitere, inaktive Metaboliten identifiziert werden.^{4,5}

In Tabelle 1 finden sich einige wichtige kinetische Daten der carboxylhaltigen ACE-Hemmer zusammengestellt.

Klinische Studien

Die drei neuen ACE-Hemmer sind alle in Doppelblindstudien bei Patienten mit Hypertonie geprüft worden. Zum Teil ist auch schon eine Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz dokumentiert. Fast alle bisher vorliegenden Publikationen sind in Sonderheften, die von den jeweiligen Herstellern finanziert wurden, erschienen.

Cilazapril

Im Vergleich mit *Placebo* konnte eine signifikante Blutdruckwirkung einer Cilazapril-Tagesdosis von 2,5 mg nachgewiesen werden. Gemäss einer Übersicht, die summarisch über drei Dosisfindungsstudien berichtet, ergab sich dagegen mit höheren Dosen (5 oder 10 mg/Tag) keine signifikante Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung. Wie mit anderen ACE-Hemmern liess sich etwa bei der Hälfte der aktiv Behandelten der diastolische Blutdruck unter 90 mm Hg oder wenigstens um 10 mm Hg senken.⁶

Bei 169 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurde Cilazapril (initial 2,5 mg/Tag) doppelblind mit *Hydrochlorothiazid* (z.B. Esidrex®; initial 25 mg/Tag) verglichen. Nach vier Wochen wurde bei ungenügender Wirkung die Dosis verdoppelt. Nach weiteren vier Wochen fanden sich vergleichbare Blutdruckwerte in beiden Gruppen. In beiden Gruppen waren je etwa 60% der Personen erfolgreich behandelt; dieses Resultat konnte in der Cilazapril-Gruppe in 80% mit der niedrigeren Dosis erreicht werden. Relativiert wird das Ergebnis insofern, als die Blutdruckmessungen offenbar nicht in einem eindeutigen zeitlichen Verhältnis zu der Medikamenteneinnahme standen.⁷

Gemäss der bereits erwähnten Übersicht ist Cilazapril schon mehr als 4500 Patienten verabreicht worden. Das Medikament ist noch mit mehreren anderen Antihypertensiva verglichen worden. Die Resultate liegen nur in summarischer Form vor, es sollen aber zwischen Cilazapril und *Captopril* (zweimal täglich), *Enalapril* oder den Betablockern *Propranolol* (z.B. Inderal®) und *Atenolol*

(z.B. Tenormin®) keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit gefunden worden sein.⁶

Eine offene Langzeitstudie bei 24 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie dokumentiert die anhaltende Wirksamkeit von Cilazapril als Monotherapie oder in Kombination mit einem Diuretikum über einen Zeitraum von einem Jahr.⁸

Die hämodynamischen Auswirkungen von Cilazapril wurden in einer placebokontrollierten Studie bei 21 Personen mit *Herzinsuffizienz* untersucht. Als Wirkung einer einmaligen Verabreichung trat eine Steigerung der kardialen Auswurfleistung auf. Nach einer dreimonatigen Verabreichung von täglich 2,5 oder 5 mg Cilazapril konnte zudem eine Verbesserung der peripheren Durchblutung an den unteren Extremitäten aufgezeigt werden.⁹

Perindopril

Im Vergleich mit *Placebo* hat sich Perindopril in einer Dosis von mindestens 4 mg/Tag als signifikant blutdrucksenkend erwiesen.¹⁰

Perindopril ist auch in drei multizentrischen Doppelblindstudien mit anderen Antihypertensiva verglichen worden. Jede dieser Studien umfasste rund 160 Personen mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 125 mm Hg. Perindopril (4 mg täglich) wurde mit *Captopril* (25 mg zweimal täglich), *Atenolol* (50 mg täglich) und einem diuretischen Kombinationspräparat (*Hydrochlorothiazid* 50 mg + *Amilorid* 5 mg; z.B. Moduretic®) verglichen; alle Dosen konnten bei ungenügender Wirkung nach vier Wochen verdoppelt werden. Nach zwei Monaten Monotherapie fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Antihypertensiva: der diastolische Blutdruck wurde durchschnittlich etwa um 15 mm Hg gesenkt und jeweils 50 bis 70% der Behandelten erreichten Werte unter 90 mm Hg. Die Mehrzahl der Therapieerfolge mit Perindopril wurden unter 4 mg täglich erreicht. Im dritten Behandlungsmonat wurde bei ungenügendem Therapieerfolg ein zweites Antihypertensivum zugegeben. Dabei ergab sich eine leichte Überlegenheit der Kombination «Perindopril + Diuretikum» gegenüber den Kombinationen von *Captopril* oder *Atenolol* mit einem Diuretikum. Angaben zum Zeitpunkt der Blutdruckmessungen fehlen.¹¹

Die Wirksamkeit von Perindopril bei *Herzinsuffizienz* wurde ebenfalls in einer Doppelblindstudie geprüft: 103 Patienten, die bereits *Digitalis* und *Diuretika* erhielten, wurden zusätzlich während drei Monaten mit Perindopril (2 bis 4 mg/Tag) oder *Placebo* behandelt. Unter Perindopril ergab sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und eine Abnahme der Herzgrösse.¹²

Quinapril

Die antihypertensive Wirksamkeit von ein- oder zweimaliger täglicher Quinapril-Gabe (zuerst 20, dann 40, schliesslich 80 mg/Tag) wurde doppelblind gegen *Placebo* geprüft. Bereits die Dosis von 20 mg/Tag zeitigte eine gegenüber der Placebowirkung signifikante Blutdrucksenkung. Mit der zweimaligen täglichen Verabreichung ergab

sich gegenüber der einmaligen täglichen Gabe nur eine bescheidene (nicht-signifikante) Steigerung des blutdrucksenkenden Effektes. Der Blutdruck wurde jeweils am Morgen, 24 bzw. 12 Stunden nach der letzten Dosis gemessen.¹³

Bei 258 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurde Quinapril in einer Doppelblindstudie, die 28 Wochen dauerte, mit *Enalapril* verglichen. Die Patienten erhielten täglich einmal 10 mg Quinapril oder Enalapril; bei ungenügender Wirkung konnte die Dosis auf 20, dann auf 40 mg/Tag gesteigert worden oder schliesslich noch mit einem Diuretikum ergänzt werden. Eine Dosissteigerung und eine Diuretikazugabe waren bei signifikant mehr Patienten der Quinapril-Gruppe notwendig. Gesamthaft ergaben die beiden ACE-Hemmer jedoch eine ungefähr gleichwertige Senkung der morgendlichen Blutdruckwerte.¹⁴ Dass Quinapril ähnlich gute blutdrucksenkende Eigenschaften wie andere ACE-Hemmer hat, ist noch in mehreren anderen Doppelblindvergleichen mit *Captopril* oder *Enalapril* gezeigt worden.^{15,16} Nur in einer kleinen, einfachblinden Studie war Quinapril (einmal täglich 20 bis 40 mg) der Vergleichssubstanz *Lisinopril* (einmal täglich 10 bis 20 mg) deutlich unterlegen. Bei der ambulanten Blutdruckmessung während 24 Stunden liess sich nach 12 Stunden keine signifikante Wirkung von Quinapril mehr nachweisen.¹⁷

Bei 225 Personen mit *Herzinsuffizienz* vermochte Quinapril (5, 10 oder 20 mg zweimal täglich) die körperliche Belastbarkeit gegenüber *Placebo* signifikant zu verlängern. Diese Wirksamkeit blieb (in einer offenen Fortsetzung der Studie) während eines Jahres erhalten; meistens genügte dabei die tägliche Gabe von zweimal 5 mg.¹⁸

Unerwünschte Wirkungen

Cilazapril, Perindopril und Quinapril verursachen ungefähr die gleichen unerwünschten Wirkungen wie Enalapril.^{6,19,20} Von besonderer Bedeutung sind die folgenden Probleme: Eine symptomatische *Hypotonie*, deren Auftreten durch einen vorbestehenden Volumenmangel begünstigt wird und besonders nach der ersten Dosis beobachtet werden kann. Eine akute *Verschlechterung der Nierenfunktion* tritt vor allem bei Personen mit Nierenarterienstenose auf und ist meistens reversibel. Bei einigen Patienten können unter ACE-Hemmern auch langfristig die Kreatinin- und/oder Kaliumwerte im Plasma ansteigen. Es ist umstritten, wie häufig ACE-Hemmer *Husten* verursachen; die Inzidenz scheint zwischen 0,5% und mehr als 10% zu liegen. Ein hartnäckiger, trockener Husten kann zum Therapieabbruch führen. Das Risiko für das Auftreten eines *angioneurotischen Ödemes* ist dagegen sehr klein, muss aber wegen des möglicherweise lebensgefährlichen Verlaufes (Kehlkopfödem) beachtet werden. Unter ACE-Hemmern klagen die Patienten manchmal über Schwindel oder Kopfschmerzen; ausserdem werden gelegentlich Brechreiz oder Bauchbeschwerden sowie Hautausschläge beobachtet.

Die drei neuen ACE-Hemmer scheinen *nicht häufiger* unerwünschte Wirkungen als die bisher bekannten Vertreter

dieser Klasse zu verursachen. Unter Quinapril sollen sogar seltener Probleme auftreten als unter Captopril und Enalapril. Theoretisch lässt sich diese Beobachtung einerseits durch das Fehlen einer Thiolgruppe, andererseits durch die relativ kurze Wirkungsdauer von Quinapril erklären. Einzelne Autoren nehmen nämlich an, die unerwünschten Wirkungen der ACE-Hemmer seien umso häufiger und schwerer, je länger die Wirkungsdauer der Substanz.²¹ Ob sich damit für Quinapril ein echter Vorteil in der klinischen Praxis ergibt, kann noch nicht sicher festgestellt werden.

Unter den *Interaktionen* mit anderen Medikamenten ist vor allem das erhöhte Hyperkaliämie-Risiko zu beachten, das bei gleichzeitiger Verabreichung von Kaliumsalzen oder kaliumsparenden Diuretika vorhanden ist. Quinapril-Tabletten (Accupro®) enthalten Magnesiumcarbonat und können deshalb die Resorption von Tetrazyklinen beeinträchtigen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Cilazapril (Inhibace®) ist als Tabletten zu 1 mg (submite), zu 2,5 mg (mite) und zu 5 mg erhältlich; die beiden letzteren Formen sind kassenzulässig. In den ersten Behandlungstagen soll nur eine halbe Mite-Tablette täglich verabreicht werden. Übliche antihypertensive Dosen liegen zwischen 2,5 und 5 mg einmal täglich.

Perindopril (Coversum®) ist als Tabletten zu 4 mg erhältlich. Die Behandlung wird am besten mit einer halben Tablette täglich begonnen; bei Herzinsuffizienz kann die Dosis auf 4 mg/Tag, bei Hypertonie eventuell bis auf 8 mg/Tag (in einer Dosis verabreicht) gesteigert werden.

Quinapril (Accupro®) ist als Tabletten zu 5, 10 und 20 mg erhältlich; die beiden höheren Dosierungen sind kassenzulässig. Die Behandlung wird mit einer Dosis von 10 mg/Tag begonnen; zur Blutdruckbehandlung sind meistens 20 bis 40 mg/Tag notwendig; die Herstellerfirma empfiehlt, eine *oder zwei* tägliche Dosen zu verabreichen.

Für *alle drei neuen Medikamente* gelten die folgenden Vorsichtsmassnahmen: Bei diuretisch vorbehandelten Personen wird das Diuretikum am besten einige Tage vor Beginn der Behandlung mit dem ACE-Hemmer ausgesetzt und erst später wieder hinzugefügt. Bei älteren Menschen und bei eingeschränkter Nierenfunktion ist initial eine besonders zurückhaltende Dosierung – eventuell eine nochmalige Halbierung der Dosis – notwendig. Noch niedriger muss die Dosis beim Vorliegen einer Nierenarterienstenose gewählt werden. ACE-Hemmer sind *in der Schwangerschaft kontraindiziert*.

Eine niedrig dosierte Cilazapril-Behandlung (2,5 mg/Tag) kostet Fr. 34.50 pro Monat; Quinapril verursacht in der Dosis von 20 mg/Tag monatliche Kosten von Fr. 52.60. Enalapril (10 mg/Tag) kostet dagegen nur Fr. 32.10. Der Preis von Perindopril ist zur Zeit offenbar nicht definitiv

festgelegt; das Medikament ist nur als Muster von der Herstellerfirma erhältlich.

Kommentar

Es ist anzunehmen, dass sich unter den vielen weiteren ACE-Hemmern, die auf den Markt drängen, einmal ein Präparat sein wird, das sich wirklich vorteilhaft abhebt. Cilazapril, Perindopril und Quinapril sind zweifellos wirksame, mehr oder weniger gut dokumentierte ACE-Hemmer. Dennoch fällt es schwer zu sehen, weshalb sie zum Beispiel Enalapril vorgezogen werden sollten. Leider hat die vermehrte Konkurrenz in diesem Therapiesektor auch keine Senkung der Behandlungskosten gebracht.

Literatur

- 1 Salvetti A. *Drugs* 1990; 40: 800-28
- 2 Björck S et al. *Br Med J* 1986; 293: 471-4
- 3 Belz GG et al. *Clin Pharmacokin* 1988; 15: 295-318
- 4 Olson SC et al. *Angiology* 1989; 40: 351-9
- 5 Macfadyen RJ et al. *Drugs* 1990; 39 (Suppl 1): 49-63
- 6 Kögler P. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 6B): 50S-55S
- 7 Morgan TO et al. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 6B): 37S-41S
- 8 Lange H et al. *Med Klinik* 1988; 83: 554-8
- 9 Drexler H et al. *Circulation* 1989; 79: 491-502
- 10 Luccioni R et al. *Arch Mal Coeur* 1989; 82 (No spécial I): 43-50
- 11 Zanchetti A, Desche P. *Arch Mal Coeur* 1989; 82 (No spécial I): 63-72
- 12 Bounhoure JP et al. *Arch Mal Coeur* 1989; 82 (No spécial I): 73-8
- 13 Maclean D. *Angiology* 1989; 40: 370-81
- 14 Taylor SH. *Angiology* 1989; 40: 382-8
- 15 Taylor SH. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 2): S24-8
- 16 Goldstein RJ. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 2): S29-35
- 17 De Cesaris R et al. *Minerva Med* 1990; 81: 541-6
- 18 Riegger GAJ. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 2): S41-6
- 19 Brichard S, Lambert AE. *Drugs* 1990; 39 (Suppl 1): 64-70
- 20 Knapp LE et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 2): S47-55
- 21 Williams GH. *N Engl J Med* 1988; 319: 1517-25

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 073 - 238-111 – Telefax 073 - 238-121

Telefon-Sprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.