

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Amoxicillin: CLAMOXYL (A, CH)

Clarithromycin: KLACID (A, CH)

Erythromycin: ERYTHROCIN (A, CH)

Ritonavir: NORVIR (A, CH)

Simvastatin: ZOCORD (A) ZOCOR (CH)

Telithromycin: KETEK (A)

ob sie behandelt werden oder nicht. Demgemäß gehören zu den „nicht hypertensiven“ Patienten auch solche mit gut oder sogar schlecht eingestelltem Blutdruck nach WHO-Definition. Ob und wie viele Patienten ohne Bluthochdruck im Sinne der WHO-Definition (Blutdruck über 138/88 mmHg) aufgenommen sind, lässt sich aus den Daten nicht erkennen.

Bei *gemeinsamer Auswertung* der Verumgruppen verringert sich die Schlaganfallhäufigkeit von 14% unter Placebo auf 10% (relative Risikoreduktion [RRR] 28%). Auch nicht tödliche Schlaganfälle, Herzinfarkte und die kardiovaskuläre Sterblichkeit nehmen insgesamt deutlich ab (RRR 26%). Die vorab festgelegte Subgruppenanalyse von Mono- und Kombinationstherapie zeigt jedoch überraschenderweise, dass dies nur durch den deutlichen Nutzen der Zweifachtherapie zustande kommt. Unter Einnahme von *Perindopril allein* erleiden trotz Blutdrucksenkung von im Mittel 5/3 mmHg genauso viele Patienten Schlaganfälle oder schwere vaskuläre Ereignisse wie in der Placebogruppe. Unter *Zweifachtherapie* sinkt der Blutdruck um durchschnittlich 12/5 mmHg. Zerebrale Ereignisse nehmen von 14,4% auf 8,5% ab (NNT<sub>4 Jahre</sub> = 17), vaskuläre Komplikationen insgesamt von 20,7% auf 13,1% (NNT<sub>4 Jahre</sub> = 14). Nach einer zweiten Subgruppenanalyse soll der Nutzen der Behandlung auch für „nicht hypertensive“ Patienten nachweisbar sein. Wegen der inakzeptablen Studiendefinition für „hypertensiv“ bleibt dieses Ergebnis ohne Aussagekraft.

■ **Wichtigste Erkenntnis aus der jetzt veröffentlichten PROGRESS-Studie: Der ACE-Hemmer Perindopril (COVERSUM) beugt trotz blutdrucksenkender Wirksamkeit Re-Insulten nach Schlaganfall nicht besser vor als Placebo. Der ACE-Hemmer ist daher nicht für Patienten mit Bluthochdruck und überstandem Schlaganfall geeignet.**

■ **Die Kombination des Chlortalidon-Abkömmlings Indapamid (NATRILIX u.a.) mit Perindopril bringt bei stärkerer Blutdrucksenkung eine deutliche Reduktion des Risikos erneuter Schlaganfälle und kardiovaskulärer Komplikationen insgesamt. Die Kombination lässt sich wegen des unklaren Anteils von Nutzen und Risiken der Perindopril-Komponente dennoch nicht empfehlen. Mittel der ersten Wahl zur antihypertensiven Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls sind nach wie vor die am besten untersuchten Thiazid-Diuretika.**

■ **Da auf Grund der studieneigenen Definition für „hypertensiv“ Patienten ohne Bluthochdruck im Sinne der WHO-Definition als Subgruppe nicht abzugrenzen sind, lässt sich nicht erkennen, ob sie von der Behandlung profitieren. Eine Ausweitung der Indikation zur antihypertensiven Behandlung auf diese Patienten ist daher mit PROGRESS nicht zu begründen.**

■ **Auch PROGRESS gehört zu den Marketing-Studien der Pharmaindustrie, deren Zweck nicht der Fortschritt medizinischer Erkenntnis ist, sondern Umsatzsteigerung mittels wertloser klinischer Forschung.**

(M = Metaanalyse, R = randomisierte Studie)

- M 1 GUEYFFIER, F. et al.: Stroke 1997; 28: 2557-62  
 R 2 PROGRESS Collaborative Group: Lancet 2001; 358: 1033-41  
 3 Servier: Schreiben vom 13. Juni 2001

die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) nur für die Tonsillitis durch betahämolyisierende Streptokokken der Gruppe A vor.<sup>1</sup> Um eine rasche Marktpräsenz zu erreichen, greift der Hersteller Aventis zu einer dreisten Methode: Telithromycin wird Apotheken unbestellt gegen Rechnung als so genannte „Vorab-Versorgung“ zuschickt.

**EIGENSCHAFTEN:** Ketolide sind chemisch abgewandelte Makrolide, bei denen ein Zucker am Laktanring durch eine Ketogruppe ersetzt ist.<sup>2</sup> Telithromycin wird aus Erythromycin hergestellt.<sup>1</sup> Der Wirkmechanismus entspricht mit Hemmung der bakteriellen ribosomalen Proteinbiosynthese dem der Makrolide.<sup>1</sup>

Auch das Wirkspektrum ähnelt dem von Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.).<sup>2</sup> Telithromycin soll aber, anders als die Makrolide, gegen Pneumokokken bakterizid wirken. In vitro hat es auch gegen Penicillin- und Erythromycin-resistente Stämme eine gewisse antibakterielle Aktivität.<sup>3</sup> Wie die Makrolide wirkt auch Telithromycin unsicher gegen *Hämophilus influenzae*.<sup>1</sup>

**WIRKSAMKEIT:** In zulassungsrelevanten kontrollierten klinischen Studien, von denen keine vollständig veröffentlicht ist, ergibt sich laut europäischem Bewertungsbericht kein Vorteil gegenüber Vergleichsantibiotika wie Amoxicillin (AMOXYPEN u.a.) und Clarithromycin (KLACID u.a.). Daten zum klinischen Nutzen gegen Penicillin- oder Erythromycin-resistente Pneumokokken basieren auf nur 82 vom Hersteller ausgewerteten Erkrankungen, bei denen das Mittel ähnlich wirken soll wie in der Gesamtgruppe der Patienten mit Pneumokokkeninfektion.<sup>1</sup>

**STÖRWIRKUNGEN:** Das Störwirkungsspektrum von Telithromycin ähnelt ebenfalls dem der Makrolide. Die Neuerung erscheint jedoch insgesamt schlechter verträglich. Insbesondere Magen-Darm-Störungen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen sind mit 31% häufiger als unter Vergleichsantibiotika (23%). Auch die Gesamtzahl mäßiger (9,9% vs. 7,7%) und schwerer (2,6% vs. 1,5%) Störwirkungen weist in diese Richtung. Telithromycin kann die Leber schädigen. In einer unkontrollierten Studie werden auffällige Leberfunktionstests bei 12% der Teilnehmer berichtet. Drei (0,12%) Patienten erleiden in den klinischen Prüfungen unter Telithromycin schwere Leberschäden im Vergleich zu einem (0,06%) in den Kontrollgruppen.<sup>1</sup>

Das Ketolid kann die QT-Zeit im EKG verlängern. Es darf daher nicht bei vorbestehender QT-Verlängerung sowie zusammen mit gleichfalls QT-verlängernden Mitteln wie z.B. Terfenadin (TERFENADIN STADA u.a.) verwendet werden.<sup>1</sup> Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat die Zulassung von weiteren Daten zur potenziellen Leber- und Kardiotoxizität von Telithromycin abhängig gemacht.<sup>4</sup>

Telithromycin hemmt die Zytochrome P 450 (CYP) 3A4 und 2D6. Die Einnahme eines durch CYP 3A4 metabolisierten Statins wie Simvastatin (DENAN, ZOCOR) muss wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse während der Anwendung unterbrochen werden. Da Telithromycin selbst über CYP 3A4 abgebaut wird, ist wegen der Gefahr von QT-Verlängerung und Rhythmusstörungen Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP 3A4-Hemmstoffen wie Ritonavir (NORVIR) und anderen Proteasehemmern (vgl. a-t 2001; 32: 89-91).<sup>1</sup>

Auffällig häufig wird in klinischen Studien unter Telithromycin über Verschwommensehen geklagt (0,6% vs. 0,06% in Kontrollgruppen).<sup>1</sup> Die Störwirkung scheint mit steigender Dosis zuzunehmen. Hörstörungen sind bisher nicht erwähnt.

**KOSTEN:** Bezogen auf eine Dosis von 800 mg Telithromycin kostet eine Behandlung pro Tag über 15 DM. Je nach Indikation dauert die Behandlung fünf (Sinusitis, Tonsillitis, akut exazerbierte chronische Bronchitis) oder sieben bis zehn Tage (ambulant erworbene Pneumonie). Die Neuerung verteuert die Behandlungskosten pro Tag um das Drei- bis Fünffache. Verkürzt Telithromycin die Therapiedauer auf fünf gegenüber sieben bis zehn Tagen einer Standardmedikation, muss für das Ketolid mit 78 DM (Österreich 719 ATS) immer noch bis zum Doppelten (statt 38 DM bis 56 DM) aufgewendet werden.

## Neu auf dem Markt

### KETOLID-ANTIBIOTIKUM TELITHROMYCIN (KETEK)

Ab Mitte Oktober wird in Deutschland Telithromycin (KETEK) angeboten, der erste Vertreter der neuen Antibiotika-Klasse der so genannten Ketolide. Telithromycin ist für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie, der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis und der akuten Sinusitis bei Erwachsenen zugelassen. Reservestatus schreibt