

■ Die lokal wirksamen Karboanhydrasehemmer Dorzolamid (TRUSOPT) und Brinzolamid (AZOPT) sind wegen ihres geringen Erprobungsgrades und häufiger lokaler Unverträglichkeiten der Reserve vorbehalten. Mit systemischen immunogenen und metabolischen unerwünschten Wirkungen ist zu rechnen, unter Dorzolamid sind sie inzwischen auch beschrieben.

■ Die Prostaglandinderivate Latanoprost (XALATAN) und Travoprost (TRAVATAN) gehen mit erheblichen lokalen Störeffekten einher. Hinweise auf Augenentzündungen unter der Anwendung nehmen zu. Unter Latanoprost sind inzwischen pulmonale und kardiovaskuläre Komplikationen beschrieben. Die langfristige Sicherheit der Mittel ist nicht überschaubar. Sie sind daher Mittel der letzten Reserve.

(M = Metaanalyse, R = randomisierte Studie)

- 1 O'BRIEN, C., DIAMOND, J. in: „Clinical Evidence“, 6. Aufl., BMJ Publishing Group, Dec. 2001, Seite 493-9
- 2 PFEIFFER, N.: Dt. Ärztebl. 1998; **95**: C-2328-33
- 3 American Academy of Ophthalmology: „Preferred Practice Pattern Primary Open-Angle Glaucoma“, Februar 2000
- 4 FUCHS, J. et al.: Acta Ophthalmol. 1992; **70**: 73-8
- R 5 HEJL, A., BENGTSSON, B.: Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1998; **126**: 877-83
- M 6 ROSSETTI, L. et al.: Arch. Ophthalmol. 1993; **111**: 96-103
- R 7 Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: Am. J. Ophthalmol. 1998; **126**: 487-97
- R 8 Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: Am. J. Ophthalmol. 1998; **126**: 498-505
- 9 COLEMAN, A.L.: Lancet 1999; **354**: 1803-10
- 10 American Academy of Ophthalmology: „Preferred Practice Pattern Primary Open-Angle Glaucoma Suspect“, Februar 2000
- 11 GRANT, W.M., BURKE, J. F.: Ophthalmology 1982; **89**: 991-8
- 12 LOHSE, M.J.: In: SCHWABE, U., PAFFRATH, D. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 2001“, Springer, Berlin 2001, Seite 562-89
- 13 SORENSEN, S.J., ABEL, S.R.: Ann. Pharmacother. 1996; **30**: 43-54
- R 14 WATSON, P. G. et al.: Br. J. Ophthalmol. 2001; **85**: 962-8
- 15 WALDOCK, A. et al.: Br. J. Ophthalmol. 2000; **84**: 710-3
- 16 ANANTHANARAYAN, C.R. et al.: Can. J. Ophthalmol. 1993; **28**: 80-1
- 17 HOYNG, P.F.J., VAN BEEK, L.M.: Drugs 2000; **59**: 411-34
- 18 KIM, D.D., BAY, G.: Arch. Ophthalmol. 2000; **118**: 1132-3
- 19 BYLES, D.B. et al.: Am. J. Ophthalmol. 2000; **130**: 287-91
- 20 HEBEL, S.K. et al. (Hrsg.): „Drug Facts and Comparisons“, St. Louis (USA), Januar 2000, Seite 1725-48
- 21 MARTIN, X.D., DANESE, M.: J. Glaucoma 2001; **10**: 131-5
- 22 CARLSEN, J. et al.: Arch. Ophthalmol. 1999; **117**: 1087-8
- 23 THOE SCHWARZENBERG, G.W.S. et al.: Can. J. Ophthalmol. 1999; **34**: 93-4
- 24 SMITH, S.L. et al.: Acta Ophthalmol. Scand. 1999; **77**: 668-72
- 25 WAND, M. et al.: Am. J. Ophthalmol. 1999; **127**: 602-4
- 26 MOROI, S.E. et al.: Ophthalmology 1999; **106**: 1024-9
- 27 STEWART, O. et al.: Br. J. Ophthalmol. 1999; **83**: 1088
- 28 US Amerikanische Produktinformation XALATAN, <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/dec00.htm#xalata>
- 29 WESTON, B.C.: Arch. Ophthalmol. 2001; **119**: 300-1
- 30 MITRA, M. et al.: BMJ 2001; **323**: 783
- 31 FDA, Center für Drug Evaluation and Research, Office of Drug Safety, Annual Report 2001: <http://www.fda.gov/cder/offices/drugsafety/AnnRep2001/annualreport2001.htm>
- 32 EMEA: Europ. Bewertungsbericht TRAVATAN, 10. Dez. 2001
- 33 Drugs & Therapy Perspectives 2001; **17**: 5-10
- R 34 The Advanced Glaucoma Intervention Study: Ophthalmology 1998; **105**: 1146-64

In der Behandlung der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit ist ein Vorteil einer Metoprololgalenik mit Zero-order-Kinetik (ZOK)* nicht nachgewiesen. Endpunktstudien zu diesen Indikationen wurden mit nichtretardierten Betablockern (z.B. Atenolol [TENORMIN u.a.]) durchgeführt. Hier kann BELOC ZOK gegen ein Metoprolol-Präparat in konventioneller Retardierung ausgetauscht werden, zumal sich die Therapie durch Blutdruckkontrolle gut überwatchen lässt. Die Umstellung kann unseres Erachtens auf der Basis gleicher Wirkstoffmengen durchgeführt werden. Dieses Vorgehen hat nach Verkaufseinstellung der alten BELOC-Zubereitungen und dadurch bedingter zwangsweiser Umstellung auf ZOK anscheinend keine Probleme bereitet (a-t 1999; Nr. 12: 126). Es sollte aber berücksichtigt werden, dass die Präparate nicht bioäquivalent sind und dass die Dosis des konventionell retardierten Generikums möglicherweise nicht ausreicht. Daher muss bei Umstellung der Blutdruck engmaschig kontrolliert und die Dosis des Austauschpräparates gegebenenfalls angepasst werden. Durch Umstellung auf Generika mit ZOK-Galenik (METOPROLOL ZOT* STADA u.a.) lassen sich gut 20% der Kosten einsparen. Verwendung konventionell retardierter Präparate bringt bei 1:1-Umstellung Einsparungen von 50% und mehr (s. Tabelle).

Einen anderen Stellenwert könnte die Galenik in der Behandlung der Herzinsuffizienz haben. Eine gleichmäßige Hemmung des Sympathikotonus ist bei dieser Erkrankung möglicherweise von größerer Bedeutung. In erster Linie spricht jedoch die klinische Datenlage für die ZOK-Galenik: Die einzige große Endpunktstudie, in der eine Mortalitäts-senkung durch Metoprolol bei Herzinsuffizienz nachgewiesen wird, ist mit Metoprololsuccinat in ZOK-Galenik (BELOC ZOK) durchgeführt worden (MERIT-HF**).¹ Einen entsprechenden klinischen Nutzenbeleg für konventionell retardiertes Metoprololtartrat gibt es nicht.

Die neuen Metoprololtartrat-Präparate mit ZOK-Galenik sind nach den uns vorliegenden Daten als bioäquivalent mit BELOC ZOK einzuschätzen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die stabil auf BELOC ZOK eingestellt sind (Zieldosis 190 mg als Succinat), ließe sich daher auf individueller Basis der Austausch durch Metoprololtartrat in ZOK-Galenik (200 mg, also etwa 1:1) vertreten. Eine Zulassung für die Indikation haben die Metoprolol-ZOK-Generika jedoch noch nicht. Auch fehlen niedrig dosierte Tabletten für die einschleichende Aufdosierung bei Ersteinstellung.

Astra - Doppelstandard in der Herzinsuffizienz-Therapie:

In Österreich bietet die Firma nur unretardiertes Metoprololtartrat (Hersteller: Astra, Wedel) zur Behandlung der Herzinsuffizienz an (Zieldosis: 100 mg bis 150 mg). Basis für diese Therapie ist eine relativ kleine Studie mit 383 an idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Patienten, in der Metoprolol zwar klinischen Verschlechterungen vorbeugt, aber keinen Einfluss auf die Sterblichkeit hat.² In Deutschland begründete Astra 1999 die Marktrücknahme der Tartratzubereitungen ausdrücklich mit dem Hinweis auf die Mortalitäts-senkung durch Metoprolol in ZOK-Galenik in der MERIT-HF-Studie.³ Uns stellt sich die Frage: Soll in Österreich der Restbestand abverkauft oder in Deutschland abgeZOKt werden? - Red.

Korrespondenz

METOPROLOL (BELOC U.A.): WELCHEN STELLENWERT HAT DIE ZOK-GALENIK?

In den letzten Tagen kamen mehrere Generikaanbieter mit Metoprololpräparaten in so genannter „ZOK-Galenik“ auf den Markt. Jahrelang wurde uns von diesen Anbietern suggeriert, diese Formulierungen böten keine Vorteile gegenüber konventionellen Retardgaleniken, man könne also bedenkenlos z.B. BELOC ZOK gegen Metoprolol Retard austauschen, da beide Formulierungen gleichwertige Bioverfügbarkeit und Freisetzungskinetiken böten. Jetzt bieten die gleichen GenerikaHersteller auch ZOK-Galeniken an und bewerben diese als großen Fortschritt.

Frage: Welchen pharmakologischen Vorteil bietet die ZOK-Galenik bei Metoprolol? Gibt es relevante klinische Vorteile gegenüber einer konventionellen Retardformulierung?

Dr. med. Th. FRENZEL (Facharzt für Innere Medizin)
D-97828 Marktheidenfeld
Interessenkonflikt: Keiner

Ein größeres Einsparpotenzial ermöglicht die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Bisoprolol (CONCOR COR u.a.; Zieldosis 10 mg), für das ebenfalls eine lebensverlängernde Wirkung belegt ist (a-t 1999; Nr. 2: 21-2).⁴ Wegen der langen Halbwertszeit von zehn bis zwölf Stunden ist keine Retardierung erforderlich; Original und Generika sind Normalzubereitungen. Mit dem Bisoprolol-Original lassen sich in Deutschland (nicht jedoch in Österreich) 40% gegenüber BELOC ZOK einsparen, mit Generika wären es gut 50%. Auch hier sind die Nachfolgepräparate für Herzinsuffizienz noch nicht zugelassen. Kleinstdosierungen für die Ersteinstellung fehlen bei den Generika ebenfalls.

* Kinetik 0. Ordnung, eine (Freisetzungs-) Kinetik mit langsamer, praktisch konstanter Geschwindigkeit; ZOK, ZK, ZOT und O.K. sind Kürzel für diese Kinetik in den Präparatenamen.
** MERIT-HF = Metoprolol Randomised Intervention Trial in Heart Failure

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Atenolol:
TENORMIN
(A, CH)

Bisoprolol:
CONCOR COR
(A, CH)

Metoprolol, nicht-retardiertes:
BELOC (A)
LOPRESOR (CH)

Metoprolol, retardiertes:
METOPROLOL RETARD STADAPHARM (A)
LOPRESOR RETARD (CH)

Metoprolol, retardiertes mit Kinetik 0. Ordnung:
BELOC ZOK (CH)