

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

SLANY J

Ausgewählte Nebenwirkungen von Antihypertensiva

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (4), 12-15*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Ausgewählte Nebenwirkungen von Antihypertensiva

J. Slany

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Antihypertensiva sind selten. Sie entstehen in erster Linie durch Überdosierung von Diuretika, durch seltene Komplikationen von ACE-Hemmern wie dem angioneurotischen Ödem, durch Zusammenwirken präexistenter Erkrankungen und üblicher Nebenwirkungen, die zu symptomatischen Bradyarrhythmien oder Bronchospasmus unter Betablockern, Nierenversagen und Hyperkaliämien bei ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptor-Antagonisten und orthostatisch bedingtem Kollaps bei sehr rascher und brüsker Blutdrucksenkung durch kurz wirksame Kalziumantagonisten und Alphablockern führen können. Besprochen werden Möglichkeiten von Arzneimittelinteraktionen sowie Strategien zur Vermeidung von Nebenwirkungen besonders bei alten Patienten. Die Mehrzahl der im Handel befindlichen antihypertensiven Medikamente verursacht bei korrekter Dosierung sehr selten ernsthafte Nebenwirkungen, das gilt insbesondere auch für Langzeitanwendungen.

Antihypertensive drugs are infrequently the cause of severe, life threatening side effects. Examples are electrolyte disturbances following inadequately high doses of diuretics, angioedema with ACE inhibitors, and more common, side effects in patients with preexistent, albeit inapparent diseases. Examples of the latter setting are bronchospasm or symptomatic bradycardia following betablockers, renal failure and hyperkalemia following ACE-inhibitors or angiotensin receptor antagonists and syncope following abrupt pressure lowering by short acting alpha receptorblockers or calcium-channel antagonists. Risks of drug interactions as well as strategies to avoid side effects, especially in elderly patients are discussed. Altogether, severe side effects are rare with modern antihypertensive drugs when given in correct dosages. *J Hypertonie* 2003; 7 (4): 12–15.

Antihypertensiva gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Die Mehrzahl der sie einnehmenden Patienten ist alt, multimorbid und benötigt eine Vielzahl weiterer Medikamente. Damit sind Nebenwirkungen aufgrund verschiedenster Ursachen Tür und Tor geöffnet. Im folgenden werden Häufigkeit, klinische Bedeutung, Pathomechanismen und einige ausgewählte Beispiele von Nebenwirkungen beschrieben. Eine umfassende Auflistung aller Nebenwirkungen, besonders der allgemein bekannten, ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Inzidenz von Nebenwirkungen

In einer rezenten Studie waren 7 % aller Aufnahmen einer Notfallstation Folge von Medikamentennebenwirkungen, 24 % waren schwer bis lebensbedrohend, 62 % potentiell vermeidbar. Ursachen waren in 67 % ungenügende Überwachung, in 51 % eine ungeeignete Dosierung, in 33 % Incompliance des Patienten, in 26 % Medikamenteninteraktionen und in 3 % Mißachtung von Kontraindikationen [1]. Einschränkend dazu ist allerdings festzuhalten, daß Antihypertensiva zu den eher harmloseren Medikamenten mit seltenem Auftreten schwerer Komplikationen zählen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist stark durch die Art der Erfassung beeinflusst. In großen Hypertoniestudien wurden Nebenwirkungen in 16 % spontan, in 29 % nach Befragung und in 62 % nach Vorlage einer Liste möglicher Nebenwirkungen angegeben [2].

Die Nebenwirkungen aller bisher bekannten Angiotensinrezeptorenblocker sind dosisunabhängig und liegen im Placebobereich, die der ACE-Hemmer sind vor allem wegen des Reizhustens etwas häufiger und weitgehend unabhängig von der Dosis. Thiazide und langwirksame Kalziumantagonisten entfalten in den empfohlenen üblichen Dosierungen ihre volle blutdrucksenkende Wirkung mit wenig unerwünschten Erscheinungen, weitere Dosissteigerungen erhöhen eher die Häufigkeit von Nebenwirkungen ohne wesentlichen zusätzlichen Effekt auf den

Blutdruck (Abb. 1). Ähnliches gilt für Betablocker mit allerdings etwas häufigeren Problemen.

Der Einfluß von Nebenwirkungen auf die Compliance der Patienten wird zumeist überschätzt. Sowohl in kontrollierten Antihypertensivstudien wie auch bei Praxiserhebungen in Deutschland und in Norwegen [2] lag die Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei 3–10 %, wohingegen bei 45–67 % der Patienten Nebenwirkungen erhoben wurden.

Ursachen von Nebenwirkungen [3] (Tabelle 1)

Zu den Gruppen-, aber auch Präparate-spezifischen Nebenwirkungen gehören **immunologische Reaktionen**, die IGE-vermittelt werden und Reaktionen vom Soforttyp wie Urticaria hervorrufen oder über Immunkomplexe verlaufen und zu Symptomen der Serumkrankheit führen. Nicht-allergische Mediatorenfreisetzung, vorwiegend über Mastzellen, führt zu Urticaria, Angioödem oder anaphylaktischen Erscheinungen. Weiters sind an der Haut phototoxische Reaktionen beschrieben, allerdings nicht mit Antihypertensiva.

Unterschiedlich beurteilt wird das Auftreten von **Psoriasis** bzw. psoriasiformen Exanthenen. Zum Teil werden sie als Exazerbation einer bestehenden Psoriasis gedeutet,

Tabelle 1: Antihypertensiva: Ursache von Nebenwirkungen

- Nebenwirkungen infolge gesenkten Blutdrucks
- Nebenwirkungen durch Medikation:
 - gruppenspezifische Nebenwirkungen
 - präparatspezifische Nebenwirkungen
 - Manifestation einer latenten Erkrankung
 - Interaktion mit anderen Medikamenten bzw. Drogen, Alkohol ...
 - Veränderte Pharmakokinetik infolge genetischer Variationen
- Pseudonebenwirkung: interkurrente Erkrankungen, Befindlichkeitsstörungen, Angst vor Chemie (Placebo, Beipackzettel)

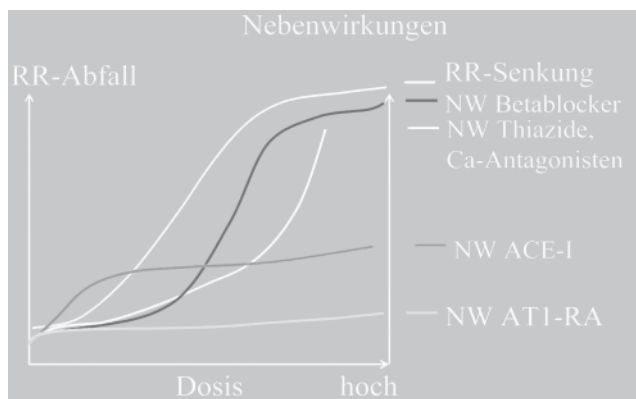


Abbildung 1: Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit von Dosis und Blutdruckregulation

z. T. als psoriasisähnliche Exantheme. Psoriasis oder psoriasisforme Hauterscheinungen wurden unter Betablockern [4, 5], Kalziumantagonisten (vor allem Diltiazem) [6] und Captopril [7, 8] beschrieben; typischerweise treten psoriasisforme Hauterscheinungen 1 Woche bis 5 Monate nach Therapiebeginn in Erscheinung.

Das **Angioödem** kommt offenbar prinzipiell bei allen Medikamenten vor, bevorzugt jedoch bei ACE-Hemmern. In der ALLHAT-Studie erkrankten 4 von 1.000 Patienten unter Lisinopril daran, während es unter Chlortalidon einer von 1.000 und unter Amlodipin drei von 10.000 Behandelten waren [9]. Auch mit Angiotensinrezeptorenblockern wurden Fälle beschrieben. Die Ätiologie ist unklar, jedenfalls nicht allergisch, dementsprechend gelten Antihistaminika und Cortison als wirkungslos [10]. Die Symptome treten bei einem Teil der Betroffenen erstmals nach vielen Monaten problemloser Einnahme auf; sie sind variabel und können Schwellungen im Gesicht, im Bereich der oberen Atemwege, aber auch im Bereich des Abdomens verursachen [11]. Dementsprechend stehen Atemnot oder abdominelle Koliken im Vordergrund. Besonders abdominelle Manifestationen werden oft erst nach vielen Episoden erkannt. Die Therapie ist symptomatisch. Todesfälle gehören zu den Raritäten, immerhin verstarb in ALLHAT einer von 9.054 mit Lisinopril behandelten Patienten daran. Damit verbietet sich bei dieser Nebenwirkung die weitere Verordnung des auslösenden Medikaments.

Typische **Nebenwirkungen infolge Provokation zugrundeliegender Erkrankungen** sind Auftreten von Bronchospasmus oder extremer Bradykardie (latentes Sick Sinus-Syndrom!) unter Betablockern, höhergradiger AV-Block unter Verapamil oder Diltiazem bei AV-Knotenerkrankungen, Auftreten von Herzinsuffizienzsymptomen bei Monotherapie mit Vasodilatoren (Kalziumantagonisten, Alpha1-Blocker, Minoxidil).

Provokation einer Niereninsuffizienz [12]

Auftreten einer Niereninsuffizienz kann Folge jeder ausgeprägten Blutdrucksenkung bei entsprechender Prädisposition sein und wurde vor allem unter ACE-Hemmern beschrieben [12]. Gefährdet sind Patienten mit Nierenarterienstenosen, polyzystischer Nierenerkrankung, Patienten mit akuten Blutverlusten oder vermindertem intravaskulärem Volumen infolge eines schweren Infekts („Capillary leak-Syndrom“). In letzteren Fällen sollte die Medikation mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern (ARB) während der akuten Krankheitsphase ausgesetzt werden.

Tabelle 2: NSAR-Abschwächung der Wirkung von Antihypertensiva

Thiazide	ja
Betablocker	ja
Alpha-Blocker	ja
Imidazolin-RA	nein
Ca-Antagonisten	nein
ACE-Hemmer	ja
A1-RB	wenig

Tabelle 3: Antihypertensiva und NSAR: Welche schwächen die RR-Senkung ab?

Indomethacin	ja
Naproxen	ja
Piroxicam	ja
Ibuprofen	ja
Sulindac	wenig
Rofecoxib	wenig
Celecoxib	nein
Aspirin 100 mg	nein
Aspirin 300 mg	ja

Tabelle 4: Hemmung von CYP 450

CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 2C9
Inhibitoren		
Chinidin	Ketoconazol	Fluconazol
Amiodaron	Itraconazol	Cimetidin
Cimetidin	Makrolide	Amiodaron
Haloperidol	Cimetidin	Losartan
Mibefradil	Grapefruitsaft	Irbesartan
Substrate		
Propranolol	Diltiazem	Losartan
Metoprolol	Verapamil	Irbesartan
Carvedilol	DHP-Ca A	
	Losartan	

Tabelle 5: Induktion von CYP 450

CYP 3A4	CYP 2C9
Induktoren	
Rifampicin	Rifampicin
Alkohol	Phenobarbital
Carbamazepin	
Phenytoin	
Substrate	
Diltiazem	Losartan
Verapamil	
Nifedipin	
Nisoldipin	
Losartan	

Interaktionen mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Cyclosporin und Tacrolimus können gelegentlich zu dramatischen Verschlechterungen der Nierenfunktion führen. Geringe Zunahmen des Serumkreatinins bis 15 % sollten jedoch von der Weiterverordnung von ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern keineswegs abhalten, sie werden als Hinweis auf eine wirksame Senkung des intraglomerulären Drucks gedeutet und somit positiv im

Tabelle 6: Wie lassen sich Nebenwirkungen reduzieren?

- Sorgfältige Anamnese (frühere Unverträglichkeiten, Verschreibungen von anderen Ärzten, Phytotherapeutika – z. B. Johanniskraut – CYP 3A4!)
- Nieren- oder Leberinsuffizienz?
- Vermeidung von Polypragmasie
- Kein Grapefruchtsaft zusammen mit Ca A
- Niedrige Anfangsdosen
- Aufklärung
- Kontrollen besonders zu Therapiebeginn

Hinblick auf langfristige renoprotektive Wirkung. Bei Zunahme des Serumkreatinins um mehr als 30 % oder progredientem Anstieg bei wiederholten Messungen sollten ACE-Hemmer oder ARB jedoch abgesetzt oder zumindest niedriger dosiert werden.

Ob Niereninsuffizienz mit ARB seltener als mit ACE-Inhibitoren auftritt, ist nicht schlüssig geklärt. Beide führen über eine bevorzugte Erweiterung des *Vas afferens* zur Abnahme des intraglomerulären Drucks, die Erhöhung des zirkulierenden Angiotensins II unter ARB könnte aber über die nicht blockierten AT-Typ 2-Rezeptoren eine stärkere Dilatation des *Vas efferens* hervorrufen und damit die Filtrationsleistung der Niere besser erhalten [13].

Interaktionen mit nichtsteroidalen Antirheumatika

Nichtsteroidale Antirheumatika führen durch Hemmung der Prostaglandine zu einer Abschwächung der Vasodilatation, aber auch zur Verminderung der Natriumausscheidung und damit zu einer Steigerung des Blutdrucks, die bei Hypertonikern stärker als bei Normotensiven ausfällt. Sie schwächen die blutdrucksenkende Wirkung einer Reihe von Antihypertensiva ab (Tabelle 2) [14, 15], wobei nicht alle nichtsteroidalen Antirheumatika und alle Dosierungen gleich zu beurteilen sind (Tabelle 3) [16–18]. Guazzi und Mitarbeiter [19] fanden mit 100 mg Aspirin im Gegensatz zu 300 mg täglich keinen Einfluß auf die antihypertensive Wirkung von Enalapril oder Atenolol.

Die Bedeutung dieser Interaktionen wird dadurch unterstrichen, daß 12–15 % aller älteren Menschen sowohl Antihypertensiva als auch nichtsteroidale Antirheumatika einnehmen. In einem Kollektiv von alten Patienten wurde beobachtet, daß bei jenen, die nichtsteroidale Antirheumatika regelmäßig einnehmen, eine antihypertensive Behandlung 1,7 x häufiger begonnen werden mußte als bei Patienten ohne Antirheumatika. In der 65 plus Rural health-study war bei jenen Patienten, die nichtsteroidale Antirheumatika einnehmen, der mittlere systolische Blutdruck im Durchschnitt um 5 mmHg höher als bei Kontrollpersonen [20].

Interaktionen infolge einer Beeinflussung von Zytochromoxydasen (Übersicht bei [21])

CYP 450-Zytochromoxydasen nehmen eine zentrale Stellung in der Elimination lipophiler xenobiotischer Substanzen ein. In einer Phase 1-Biotransformation im Dünndarm und/oder in der Leber entstehen durch CYP 450-Einwirkung aus aktiven Drogen inaktive Metabolite oder aus Prodrugs aktive Metabolite. In weiteren Stoffwechselschritten, der Phase 2-Biotransformation, entstehen aus diesen Metaboliten hydrophile Substanzen, die entweder renal oder fäkal ausgeschieden werden.

Tabelle 4 zeigt Interaktionen, die durch Hemmung von CYP 450-Untergruppen erwartet werden können, wobei

die Inhibition zumeist zu einer Verstärkung der antihypertensiven Wirkungen infolge höherer Bioverfügbarkeit führt. Ausnahme davon ist Losartan, wo durch die Hemmung von CYP 2C9 weniger aktive Metaboliten entstehen.

Interaktionen, die durch Induktion von CYP 450 zustande kommen, werden in Tabelle 5 dargestellt. Während üblicherweise eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung erwartet werden muß, ist es bei Losartan umgekehrt, da in diesem Fall der aktive Metabolit vermehrt anfällt.

Arzneimittelinteraktionen auf dieser Basis betreffen vor allem Kalziumantagonisten. Unter Verapamil wurde eine Erhöhung der Digoxinspiegel um bis zu 90 % beschrieben, mit Nitrendipin und anderen Dihydropyridinen Anstiege von Carbamazepin-, Propranolol- und Cyclosporinspiegel. Verapamil erhöht Simvastatinspiegel, doch haben sich bisher daraus keine schwerwiegenden Folgen gezeigt. Der Kalziumantagonist Mibefradil mußte wegen gehäufter Interaktionen nicht zuletzt mit Statinen aus dem Handel genommen werden. Bei den Betablockern können vor allem lipophile Betablocker wie Propranolol, Labetolol, Metoprolol zu Interaktionen Anlaß geben, bekannt sind erhöhte Spiegel von Lidocain und anderen Lokalanästhetika, von Diazepin und Chlorpromazin. Umgekehrt können Spiegel dieser Betablocker durch Cimetidin erhöht werden.

Bei allen Betablockern ist Vorsicht mit der gleichzeitigen Verordnung von Verapamil bei intravenöser Applikation geboten: extreme Bradykardien bis zur Asystolie wurden beschrieben. Eine spezielle Interaktion besteht zwischen Metoprolol und Verapamil. Durch die verminderte Leberdurchblutung unter Metoprolol reduziert sich die Clearance von Verapamil, was die Bioverfügbarkeit dieses Kalziumantagonisten erhöht. Verapamil *per se* erhöht nun die Bioverfügbarkeit von Metoprolol. Dosisanpassungen sind daher notwendig.

Die Rolle des **genotypischen Polymorphismus** ist besonders für CYP 2D6 erforscht. Je nach Polymorphismus kommt es zur langsamen oder sehr raschen Metabolisierung verschiedener Medikamente, klassische Testsubstanz ist Debrisoquin. Interaktionen sind zu erwarten bei Medikamenten, die über CYP 2D6 metabolisiert werden, besonders bei simultaner Gabe. Dies betrifft trizyklische Antidepressiva, Serotoninwiederaufnahmehemmer, Neuroleptika, Antiarrhythmika und lipophile Betablocker.

Keiner Metabolisierung durch CYP 450 unterliegen Thiazide, Schleifendiuretika, Spironolaktone, Alpha 1-Blocker, Angiotensinrezeptorenblocker mit Ausnahme von Losartan und Irbesartan und die hydrophilen Betablocker.

Besondere **Vorsicht ist bei der antihypertensiven Behandlung älterer Patienten** geboten. Die häufige Einnahme vieler Medikamente prädisponiert sie zu Medikamenteninteraktionen, dazu kommen vor allem bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten Einnahmefehler, allgemein muß mit veränderten Verteilungsvolumina gerechnet werden, wobei vor allem die Lean-body-mass abnimmt, außerdem ist die Nieren- und Leberfunktion gegenüber Jüngeren eingeschränkt und die CYP 450-Aktivität vermindert. Tabelle 6 faßt zusammen, wie sich Nebenwirkungen verringern lassen.

Mit allen Antihypertensiva ist eine Vielzahl weiterer, oft seltener Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht

worden. Im Zweifelsfall sind bei Auftreten mutmaßlicher Nebenwirkungen – wenn immer möglich – das in Frage kommende Medikament auszusetzen, bei klinischer Relevanz die Nebenwirkung zu melden und entsprechende Recherchen anzustellen. Die Produktbeschreibung ist dabei leider oft wenig hilfreich.

Literatur:

1. Mc Donnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331–6.
2. Olsen H, Klemetsrud T, Stokke HP, et al. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy. *Blood Pressure* 1999; 8: 94–101.
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–9.
4. Arntzen N, Kavli G, Volden G. Psoriasis provoked by beta-blocking agents. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 346–8.
5. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH Jr. Beta-blocking drugs and psoriasis. A review of cutaneous side effects and retrospective analysis of their effects on psoriasis. *Am Acad Dermatol* 1988; 19: 837–41.
6. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa Z. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruptions. *J Dermatol* 1993; 20: 279–86.
7. Coulter DM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and psoriasis. *NZ Med J* 1993; 2: 392–3.
8. Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, et al. Neuropeptides in the skin. *Exp Dermatol* 1998; 7: 81–96.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2001; 288: 2981–97.
10. Thompson T, Frable MA. Drug-induced, life-threatening angioedema revisited. *Laryngoscope* 1993; 103: 10–2.
11. Pillans PI, Coulter DM, Black P. Angioedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 123–6.
12. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 1256–61.
13. Demeilliers B, Jover B, Mimran A. Contrasting renal effects of chronic administration of enalapril and losartan on one-kidney, one clip hypertensive rats. *J Hypertens* 1998; 16: 1923–9.
14. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991; 90 (5A): 42S–47S.
15. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997; 88 (Suppl 3): 47–51.
16. White WB, Kent J et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002; 39: 929–34.
17. Whelton A, White W et al. Rofecoxib, but not Celecoxib, increases systolic blood pressure in hypertensive patients treated with ACE inhibitors and beta-blockers. Präsentiert beim EULAR 2002.
18. Burke T, Pettitt D et al. Incidence of blood pressure destabilization associated with rofecoxib, celecoxib, ibuprofen, diclofenac and naproxen utilization among a U.S. insured population. Präsentiert beim EULAR 2002.
19. Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 79–86.
20. Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998; 12: 17–27.
21. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 405–12.

Jörg Slany

Prof. Dr. Jörg Slany leitet seit 1981 die 2. Medizinische Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung mit den Schwerpunkten invasive und interventionelle Kardiologie, interventionelle und konservative Angiologie, Intensivmedizin und allgemein internistische Medizin. Arbeitsschwerpunkte sind koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Schlaganfall, akuter Herzinfarkt und akute Koronarsyndrome, Vorhofflimmern, Diabetes und kardiovaskuläre Risikofaktoren und Herzinsuffizienz.



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
