

# Antihypertensiva: Unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen

*Matthias E. Liechti*  
*Klinische Pharmakologie & Toxikologie*  
*Universitätsspital Basel*  
[Mliechtiatuhbs.ch](http://Mliechtiatuhbs.ch)

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

- 3-6% aller Spitaleintritte aufgrund von UAW
- Jeder 7. Patient erleidet während der Hospitalisation eine schwerwiegende UAW und 0.14-0.3% eine letale UAW
- Verlust and Lebensqualität, Non-Compliance, Vertrauensverlust
- UAW sind meist vermeidbar (50% sicher, 30% möglicherweise, 20% nicht)

Fattinger et al. Br J Clin Pharmacol 2000, 49: 158-67  
Lazarou et al. JAMA 1998; 1200-1205  
Franceschi et al. Drug Safety 2008, 31:545-556

## Ursachen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

- Hospitalisationen (Geriatric) wegen UAW (102/1756)
  - 50% GI-Blutungen/Ulzera wegen NSAID, Aspirin, OAK
  - 20% Blutungen/INR Entgleisungen unter OAK
  - 10% (9/102) Kardiovaskuläre Störungen: Synkopen (6), Bradykardien (1), Gicht (1), Elektrolytstörung (1) durch Antihypertensiva
  - 5% metabolische Störungen

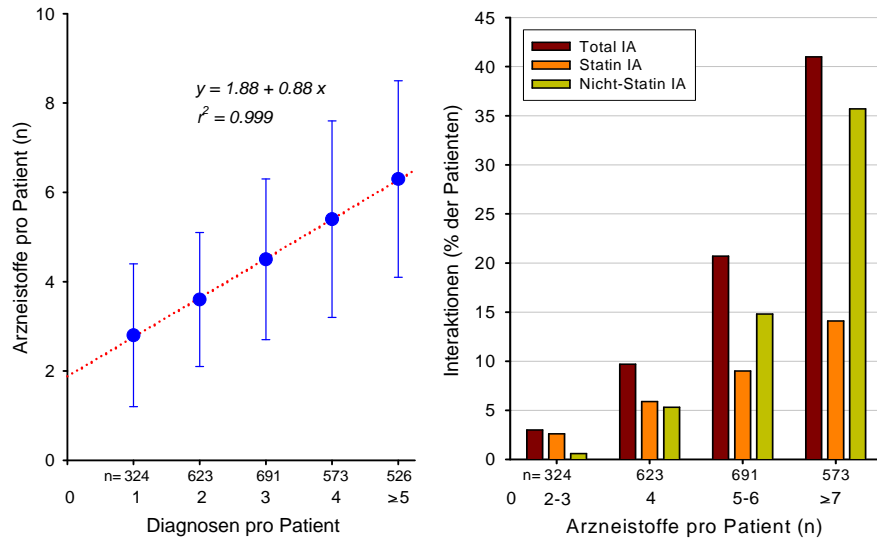
Franceschi et al. Drug Safety 2008, 31:545-556

## Interaktionen (IA) und UAW

- Häufigkeit von IA: ambulant bis 20%, stationär bis 50%
- 7-10 % aller UAWs durch IA bedingt
- IA sind Ursache für ca. 30% der letalen UAW
- Die meisten Interaktionen könnten vermieden werden: Ursachen sind bekannt!
- **Risikofaktoren:** neue Arzneistoffe, viele Diagnosen, Polypharmazie, mehrere Ärzte, zusätzliche OTC

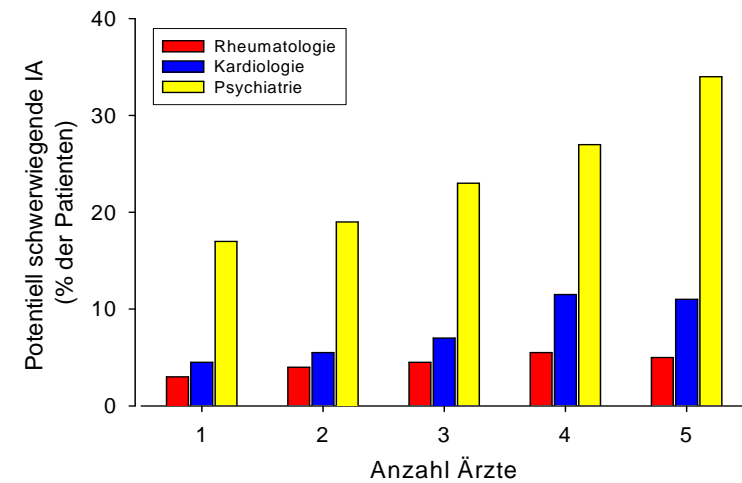
Krähenbühl et al. Drug Safety 2007; 30:379-407  
Franceschi et al. Drug Safety 2008, 31:545-556

## Risikofaktor Polypharmazie



Rätz Bravo et al. Drug Safety 2005;28:263-75

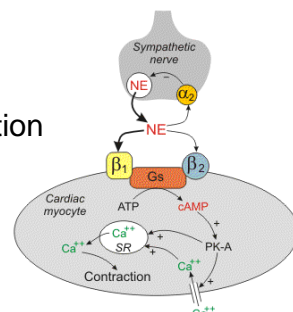
## Interaktionen und Anzahl Ärzte



Tamblyn et al. Can Med Assoc J 1996;154:1177-84

## Betablocker: Pharmakologie

- **Block  $\beta_1$** : negativ inotrop & chronotrop
- **Block  $\beta_2$** : periphere Vasokonstriktion, metabolische Effekte, Bronchoobstruktion
- **Zentrale Sympatikus-Hemmung**
- **Lipophile**: Carvedilol, Metoprolol, Propranolol, Nebivolol
- **Hydrophile**: Atenolol, Nadolol, Sotalol



Abbreviations: NE, norepinephrine; Gs, G-stimulatory protein; PK-A, cAMP-dependent protein kinase; SR, sarcoplasmic reticulum

- **Kardioselektiv**: ( $\beta_1$ ): Metoprolol, Atenolol, Nebivolol, Bisoprolol
- **Vasodilatativ**: Carvedilol ( $\alpha_1 \downarrow$ ), Nebivolol (NO $\uparrow$ ), Celiprolol ( $\beta_2 \uparrow$ )

## Betablockern: Kinetik & Dynamik

	Dosis (mg/Tag)	BV (%)	Metabolismus	$Q_0$	HWZ (h)	Lipophilie	Kardioselektivität
<b>Atenolol Tenormin®</b>	100	50	∅	0.15	6-7	-	+
<b>Bisoprolol Concor®</b>	20	90	3A4, 2D6	0.5	9-12	(+)	++
<b>Metoprolol Beloc ZOK®</b>	400	50	2D6	0.6	3-7	++	++
<b>Propranolol Inderal®</b>	480 (2x)	10	2D6, 1A2, 2C19	0.99	4-6	++	-
<b>Carvedilol Dilatrend®</b>	50-100 (2x)	25	2D6, 3A4, 1A2, 2C9	0.99	6-8	++	-
<b>Celiprolol Selectol®</b>	200-400	30-75	∅	0.85	5	(+)	++
<b>Nebivolol Nebilet®</b>	2.5-5	12	2D6	0.99	10	++	++

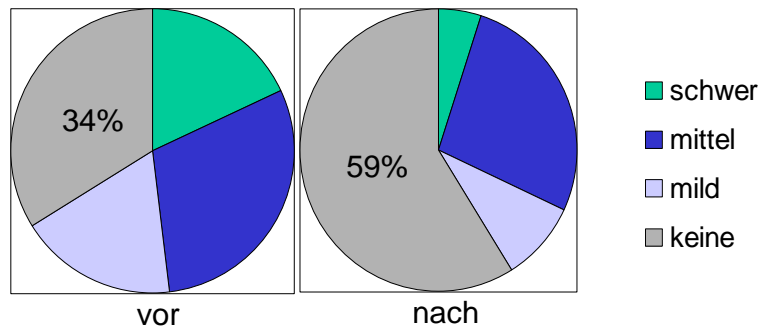
## Betablocker: UAW

- Bradykardie (negativ chronotrop)
- Herzinsuffizienz (negativ inotrop)
- Überleitungsstörungen (negativ dromotrop)
- Asthmaanfälle ( $\beta_2$ )
- Hypoglykämieeigung (Glykogenolyse↓, Warnsymptome↓,  $\beta_2$ , Insulinresistenz↑)
- Periphere Durchblutung↓ ( $\beta_2$ )
- Dyslipidämie ( $\beta_2$ )
- ZNS: müde, depressiv, Alpträume (lipophile)
- Potenzstörungen
- Rebound  $\Rightarrow$  ausschleichend Absetzen
- Gewichtszunahme und Leistungsminderung

## Fallbeispiel

- 48-jähriger Patient
- St. n. Myokardinfarkt, arterieller Hypertonie
- Therapie mit Beloc Zok (Metoprolol) 100 mg 1-0-0 seit 6 Monaten
- Klagt über Impotenz
- Therapieumstellung?

## Nebivolol: Erektile Dysfunktion



Prävalenz von ED bei hypertensiven Patienten (66 J.) vor und 3 Monate nach Wechsel auf Nebivolol

Doumas et al. Asian J Adrol, 2006, 8: 177-82

## Betablocker: Interaktionen

- Digoxin, Amiodaron: Überleitungsstörungen
- Verapamil, Diltiazem: Bradykardie, Hypotonie
- CYP2D6-Hemmer\*: verstärkte Wirkung
- Insulin, orale Antidiabetika: Hypoglykämien, Verschleierung der Symptomatik

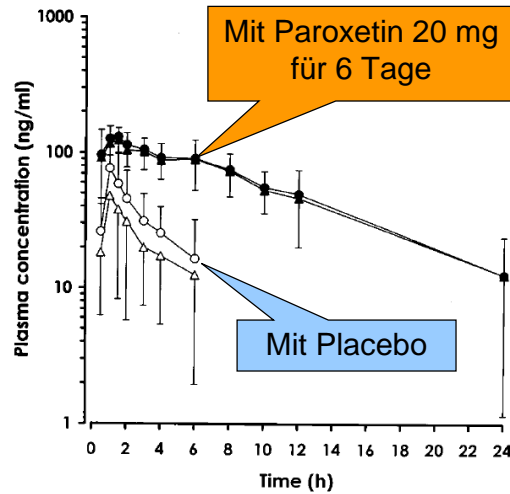
\*CYP2D6-Hemmer: Amiodaron, Chinidin, Propafenon, Terbinafin, Citalopram, Fluoxetin, Moclobemid, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Bupropion, Dextropropoxyphen, Methadon, Levomepromazin, Hydroxychloroquin

## Paroxetin erhöht Metoprolol Plasmaspiegel

-8 gesunde Probanden  
-100 mg Metoprolol

- S-Metoprolol
- ▲ R-Metoprolol

AUC 5-8 x ↑  
Puls und Psys ↓



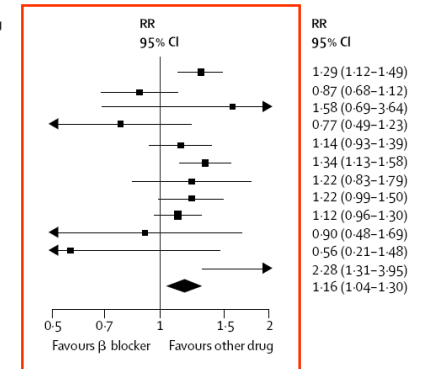
Hemeryck et al. Clin Pharmacol Ther 2000;67:283-91

## Betablocker: first-line Therapie?

### Stroke

	β blocker n/N	Other drug n/N
ASCOT-BPLA	422/9618	327/9639
CONVINCE	118/8297	133/8179
ELSA	14/1157	9/1177
HAPPHY	32/3297	41/3272
INVEST	201/11309	176/11267
LIFE	309/4588	232/4605
MRC Old	56/1102	45/1081
NORDIL	196/5471	159/5410
STOP-2	237/2213	422/4401
UKPDS	17/358	21/400
Yurenev	6/150	11/154
MRC	42/4403	18/4297
Total events	1650/51963	1594/53882

Test for heterogeneity:  $\chi^2=22.39$  ( $p=0.02$ )



Lindholm et al, Lancet 2005, 366:1545-53

## Betablocker: first-line Therapie?

- Schlaganfälle ↑ verglichen mit anderen Antihypertensiva (Losartan) (NNH = 2500) (Lindholm et al. Lancet, 2005)
- Keine Mortalitätsreduktion unter Monotherapie (Bangalore et al. J Am Coll Cardiol, 2007)
  - Geringere Blutdrucksenkung verglichen mit anderen Antihypertensiva
  - Compliance ↓
- Nutzen von Betablockern als Hypertonie Ersttherapie ist fraglich (Chobanian et al. JAMA 2003)
- Problem: Daten basieren auf Atenolol

## Dihydropyridin Calciumkanalblocker

- Hemmen den Ca-Einstrom in glatte Muskelzellen
- Wirken vor allem an peripheren Gefäßen (Arterien > Venen)

Koronarwiderstand	↓
Peripherer Widerstand	↓
Blutdruck	↓
Herzfrequenz	-↑
Überleitung	-
Kontraktilität	-↓

## Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten: Kinetik & Dynamik

	Dosis (mg/Tag)	BV (%)	Q <sub>0</sub>	HWZ (h)	Kontraktilität	Herzfrequenz	AV-Leitung
Diltiazem Dilzem®	480	38-90	0.99	5	↓	↓	↓
Verapamil Isoptin®	240	22	0.99	4	↓	↓	↓
Nifedipin Adalat®	120	50	0.99	2	∅/↑	∅/↑	∅/↑
Felodipin Plendil®	2.5-20	15	0.99	24	∅/↑	∅/↑	∅/↑
Isradipin Lomir®	10	20	0.99	3-8	∅	∅/↑	∅
Amlodipin Norvasc®	5-10	64-80	0.9	35-50	∅	∅	∅
Lercanidipin Zanidip®	10-20	10	0.99	8-10 (24)*	∅	∅	∅

\*Wirkdauer

## Dihydropyridine: UAW

- Schwindel, Kopfschmerzen, Flush (Vasodilatation)
- Knöchelödeme (5-20%) (↓ mit ACE Inhibitor)
- Reflextachykardie (Angina pectoris) v.a. bei Nifedipin
- Herzklopfen
- Obstipation
- sehr selten: Hepatopathie, Hyperglykämie

### Vorsicht

- Bei Hypertonie keine nicht retardierten Nifedipin-Präparate (Mortalität ↑)

## Dihydropyridine: Beinödeme

	Lercanidipin 10-20 mg	Felodipin 10-20 mg	Nifedipine GITS 30-60 mg	Lacidipin 2-4 mg	Amlodipin 5-10 mg
LEAD (n=250, 8 Wo)	5.5%	6.6%	13%		
ELLE (n=261, 24 Wo)	2.8%		10.1%	7.5%	
COHORT (n=828, 12 Mte)	9.3%			4.3%	19%

C. Borghi, Vasc Health Risk Managem, 2005

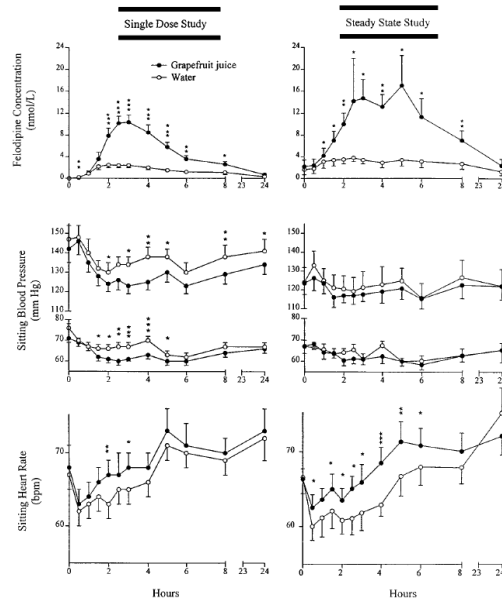
## Dihydropyridine: Interaktionen

- **CYP3A4 Hemmer** (Itraconazol, Ketaconazol, Makrolide, Grapefruitsaft, Ritonavir) erhöhen die Plasmakonzentration (nicht bei Amlodipin)
- **CYP3A4 Induktoren** (Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin) ⇒ Wirkverminderung

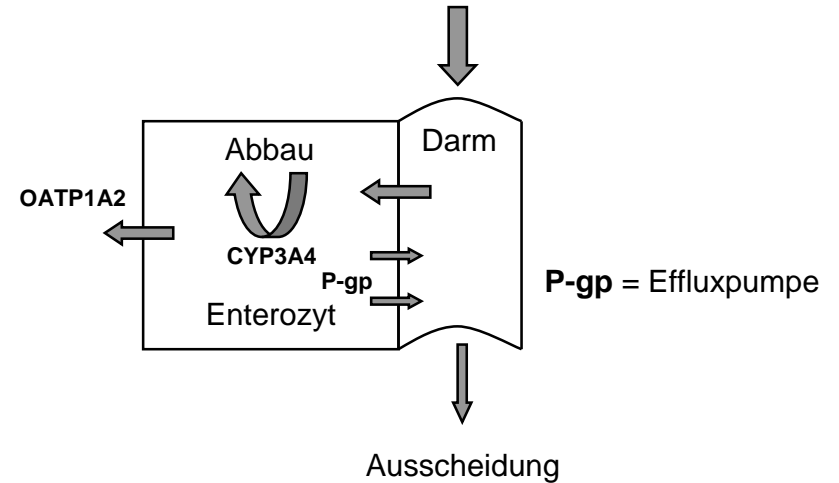
## Grapefruitsaft erhöht Felodipin Spiegel

- 12 ältere Probanden
- 70-83 Jahre alt
- 5 mg Felodipin ret. p.o. ± 250 mL Grapefruitsaft
- 5 mg Felodipin während 6 Tagen p.o. ± 250 mL Grapefruitsaft
- single: AUC: 1.2-8.2x↑
- repeated: AUC: 2.2-6.7x↑
- HWZ: nicht erhöht

Dresser et al, Clin Pharmacol Ther 2000;68:28-74



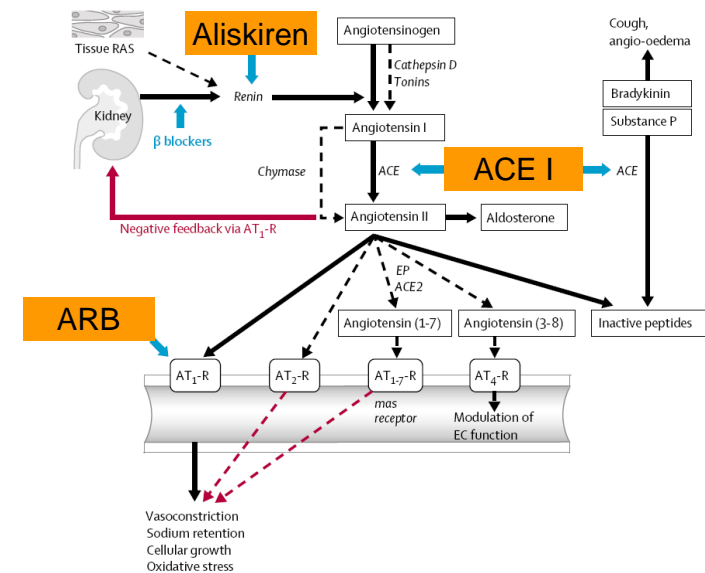
## Präsystemische Eliminationshemmung durch CYP3A4/P-Glykoprotein-Inhibition



## Präsystemische Eliminationshemmung durch CYP3A4/P-gp-Inhibition

- Erhöhung der Bioverfügbarkeit (BV)
- Mögliche Inhibitoren: Azole, Grapefruitsaft etc.
- Relevant bei Substanzen mit tiefer BV
  - Immunsuppressiva
  - Kalziumantagonisten
  - Midazolam
  - Saquinavir

## Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System



## ACE-Inhibitoren: Kinetik & Dynamik

	Dosis (mg/d)	BV (%)	Elimination	Q <sub>0</sub>	HWZ (h)	Wirkdauer (h)
<b>Captopril</b> Lopirin®	25-150 2x	?	renal	0.4	1-7	6-10
<b>Perindopril</b> Coversum®	4-8	80	renal	0.1	25	24
<b>Fosinopril</b> Fositen®	20-80	25	renal, hepatisch	0.9	12-15	24
<b>Cilazapril</b> Inhibace®	2.5-5	60	renal	0.1	9	24
<b>Enalapril</b> Reniten®	10-40 2x	60	renal	0.1	11(35)	24
<b>Ramipril</b> Triatec®	2.5-20	28	renal, hepatisch	0.9	11-17	24
<b>Benazepril</b> Cibacen®	10-40 1-2x	40	renal, hepatisch	?	3 (22)	?
<b>Lisinopril</b> Zestril®	10-40	25	renal	0.1	13	24

## ACE Inhibitoren: UAW

- Reizhusten (10%)
- Geschmackstörung (5%)
- Hautreaktionen (5%)
- Hyperkaliämie (5%)
- Angioneurotisches Ödem (<1%)
- Selten: Neutropenie, Agranulozytose, cholestatische Hepatopathie



N Engl J Med 2006;355:295

## ACE Inhibitoren: Interaktionen

- Diuretika: initiale Hypotonie (3 Tage vor Beginn stoppen)
- kaliumsparende Diuretika ⇒ Hyperkaliämie
- Lithium ⇒ Lithiumspiegel ↑
- NSAR: antihypertensiver Effekt ↓
- Keine Interaktionen über das CYP-450 System

### Kontraindikationen

- Nierenarterienstenose
- Schwangerschaft (Kategorie D, Stillen)

## ARBs: Kinetik & Dynamik

	Dosis (mg/Tag)	BV (%)	Metabolismus	Elimination	Q <sub>0</sub>	HWZ (h)
<b>Irbesartan</b> Aprovel®	150-300	60-80	<b>2C9</b> Gluk	20% renal 80% biliär	0.98	11-15
<b>Candesartan</b> Atacand®	8-16	40	wenig hepatisch	30% renal 70% biliär	0.75	9
<b>Losartan</b> Cosaar®	50-100 (1-2x)	33	20% via <b>2C9</b> zu M1	30% renal 70% biliär	0.96	2 (6-9)
<b>Valsartan</b> Diovan®	80-160	23	wenig hepatisch	30% renal 70% biliär	0.70	9
<b>Telmisartan</b> Micordis®	40-80	50	Gluk	1% renal 99% biliär	0.99	20
<b>Eprosartan</b> Teveten®	600-1200 (1-2x)	13	Gluk	30% renal 70% biliär	0.75	5-9

## ARBs: UAW

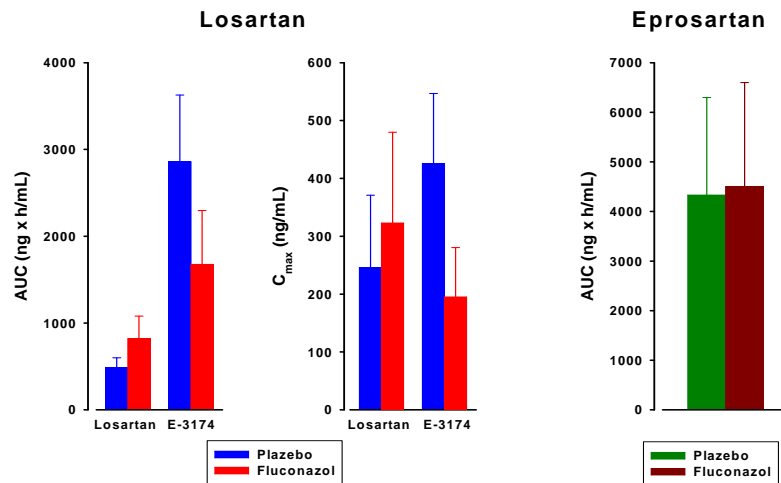
- Insgesamt sehr gut verträglich
- Kein Reizhusten (wie Placebo)
- Infektionen der oberen Luftwege
- Hyperkaliämie
- Niereninsuffizienz (bei Nierenarterienstenose)
- Angioödem, Hautreaktionen (sehr selten)
- Neutropenie
- Kopfschmerzen, Schwindel (häufig, jedoch nicht mehr als Placebo)

## ARBs: Interaktionen

- Losartan / Irbesartan + CYP2C9 Inhibitoren/Induktoren
  - Ketokonazol und Fluconazol vermindern die Transformation von Losartan zum aktiven Metaboliten (Stearns et al. 1995)
  - Cimetidin erhöht ebenfalls Losartan plasma spiegel (vermutlich via Säureblockade und erhöhte Absorption) (Schmidt et al. 1998)
  - Rifampicin senkt die HWZ von Losartan und des Metaboliten um 50% (Williamson et al. 1998)
- Telmisartan erhöht Digoxin Konzentration (Mechanismus?)
- K<sup>+</sup>sparende Diuretika

## 2C9-Hemmung und Sartane

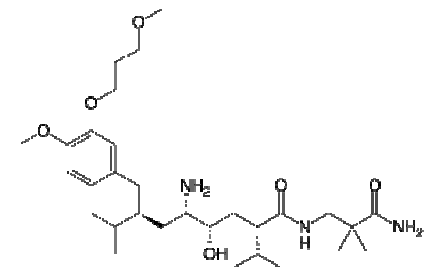
- Je 16 Probanden Losartan (100 mg/d) oder Eprosartan (600 mg/d) für 20 d
- Von Tag 11 bis 20 200 mg Fluconazol/d, Kinetik am Tag 10 und 20



Clin Pharmacol Ther 1997;62:417-25

## Reninhemmer: Aliskiren (Rasilez®)

- Interagiert nicht mit CYP P450
- unverändert biliär eliminiert
- Bioverfügbarkeit: 2.6%!
- HWZ 24h
- einmal tägliche Dosierung
- sehr gute Verträglichkeit
  - Diarrhoe
  - Hautausschlag
  - sehr selten Angioödeme (gleich häufig wie unter Placebo)
  - Limitierte Erfahrung!

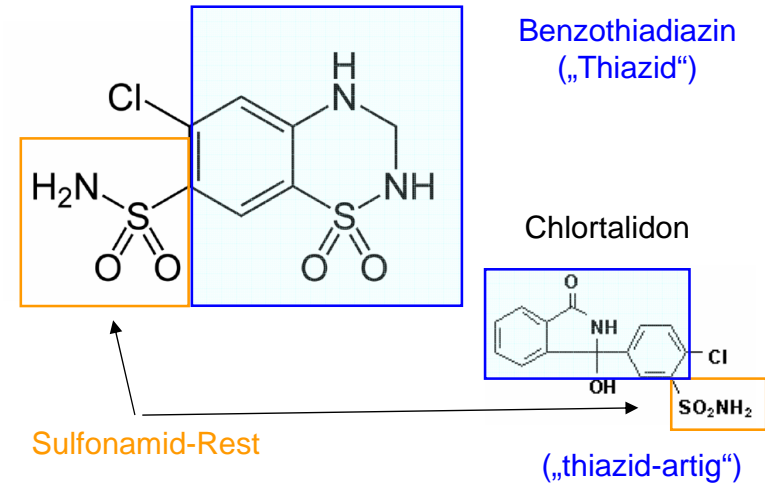


# Diuretika und Hypertonie Therapie

Diuretikum	Wirkort	Wirkmechanismus	UAW	Therapie Hypertonie
<b>Schleifen-diuretika</b>	Aufsteigender Schenkel der Henle'schen Schleife: 30% des filtrierten Na <sup>+</sup> verfügbar	Hemmung der Na <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> -K <sup>+</sup> -Pumpe	Hyponatriämie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose, Innenohr, Exantheme	1 oder 2 Dosen/die. Auch bei <b>Niereninsuffizienz</b> wirksam.
<b>Thiazide</b>	Distaler Tubulus: Ca. 5% des filtrierten Na <sup>+</sup> verfügbar Gefäße: Ws. auch direkte Effekte	Hemmung der Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> Pumpe	Hyponatriämie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose	Basistherapie: <b>Kombination</b> mit ACE-Hemmer, ARBs
<b>Spironolakton</b>	Sammelrohre: ca. 1% des filtrierten Na <sup>+</sup> verfügbar	Aldosteronantagonist, langsamer Wirkungseintritt.	Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Gynäkomastie, Impotenz	<b>Prävention Hypokaliämie</b> unter Thiaziden, bei <b>HI</b>
<b>Triamteren Amilorid</b>	Sammelrohre: ca. 1% des filtrierten Na <sup>+</sup> verfügbar	Block Na <sup>+</sup> -kanäle. Wirkungseintritt schnell	Hyperkaliämie, Hyponatriämie	<b>Prävention Hypokaliämie</b> unter Thiaziden

# Thiazide

Hydrochlorothiazid



# Thiazide: Wirkmechanismus

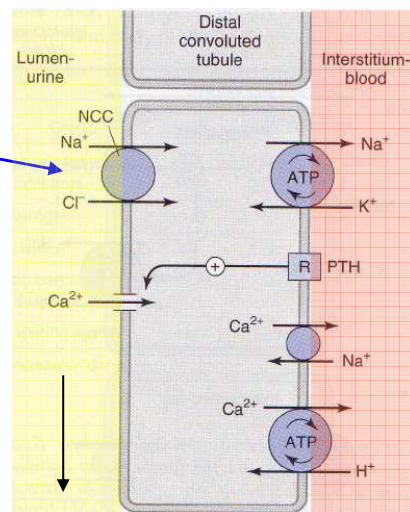
•Thiazide hemmen den NaCl-Cotransporter (NCC)

•Reabsorption ↓ von:

•Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>

⇒Na<sup>+</sup>↓, (K ↑↓)

⇒Ca<sup>++</sup>↑, Mg<sup>++</sup>↓

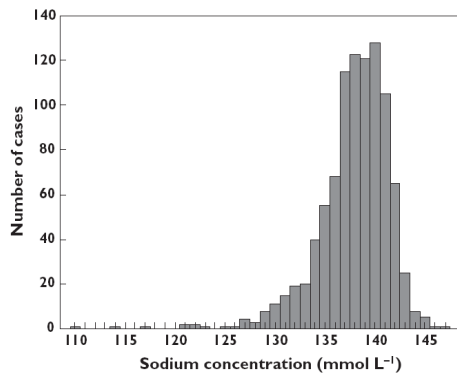


Distaler Tubulus

# Thiazide: UAW

- Hypovolämie, Hypotonie, Hyponatriämie, Hypokaliämie
- Dyslipidämie
- Hyperurikämie
- Glukosetoleranz ↓ (v.a. mit Betablockern)
- Hyperkalzämie
- Erektile Dysfunktion
- Selten: Schwäche, Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautauschläge und Photosensitivität (Sulfonamide)

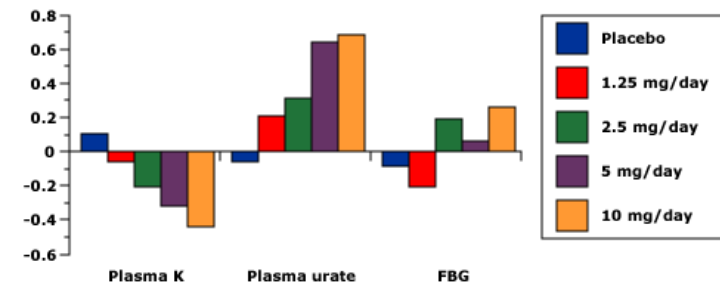
## Thiazide: Hyponaträmie



Clayton et al. Br J Clin Pharmacol.  
2006; 87-95

- KG Analyse
- 6 Arztpraxen
- Bei 130 von 951 (14%) mit Thiaziden behandelten Patientin liess sich eine neue **Hyponaträmie** (< 135 mmol/l) nachweisen
- OR 3.86** bei > 70 J im Vergleich zu Patienten ≤ 70 J

## Thiazide: Dosisabhängigkeit der UAW



*Metabolic complications induced by bendrofluazide in relation to daily dose (multiply by 10 to get equivalent doses of hydrochlorothiazide). Increasing the dose led to progressive hypokalemia and hyperuricemia and a greater likelihood of a mild elevation in the fasting blood glucose (FBG), all without a further reduction in the systemic blood pressure. Each treatment group contained approximately 52 patients. Data from Carlsen, JE, Kober, L, Torp-Pedersen, C, Johannsen, P, BMJ 1990; 300:975.*

*uptodate*

## Thiazide

### Vorteile

- Kombinationspräparate
  - Synergistische Wirkung
  - breit kombinierbar
- billig, leicht zu dosieren

### Nachteile

- Dyslipidämie, Hyperurikämie, Elektrolytstörungen
- Kontraindikationen: Sulfonamid Allergie
- Mässige Effizienz, low ceiling

## Fallbeispiel

- 56j Patient mit einer Urtikaria
- 7 Tage nach Beginn einer Therapie mit Eprosartan (Eprotan)
  - bekannte Sulfonamid-Allergie
- ⇒ Ist Eprosartan ein Sulfonamid?

## Fallbeispiel

- Eprosartan ist kein Sulfonamid.
  - Nachfrage: Eprotan-Plus (Eprosartan-HCT) wurde gegeben
- Urtikaria kann durch Eprosartan oder HCT (Sulfonamid) bedingt sein.
  - ⇒ Wechsel auf Eprosartan ohne HCT
  - ⇒ Falls Urtikaria auf Sartan, Wechsel auf ACEI oder anderes Sartan möglich
  - ⇒ Falls Angioödem, keine ACEI oder Sartane mehr

## Antihypertensive Differentialtherapie

	ACEI ARB	β-Blocker	Ca-Antagonisten	Diuretika
Proteinurie	+			
LVH	+			
Diabetes mellitus	neutral		neutral	
Hyperlipidämie	neutral		neutral	
Angina pectoris		+	+	
Herzinsuffizienz	+	+		+
Aortenklappenstenose				+
Mitral-/Aorteninsuffizienz	+			+

## Kombinationen von Antihypertensiva

