

Antihypertensiva: Unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen

Matthias E. Liechti
Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Universitätsspital Basel
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

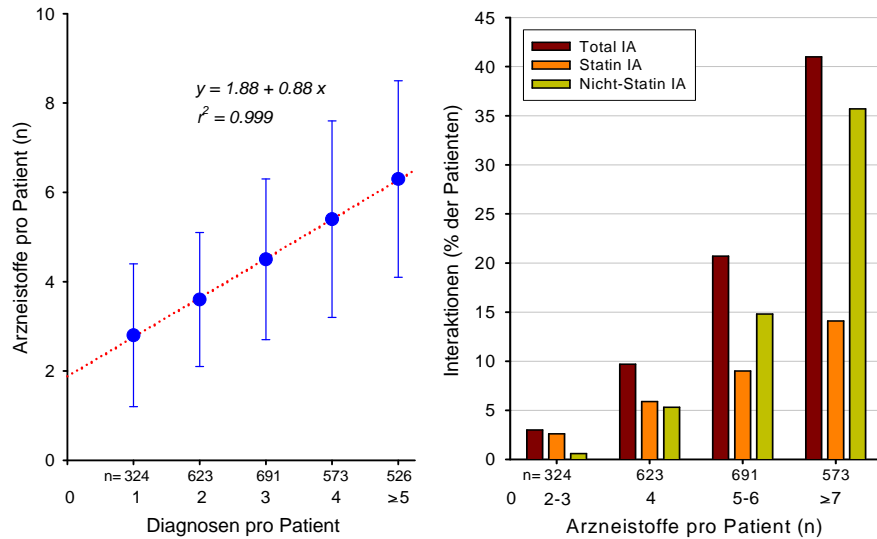
Franceschi et al. Drug Safety 2008, 31:545-556

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

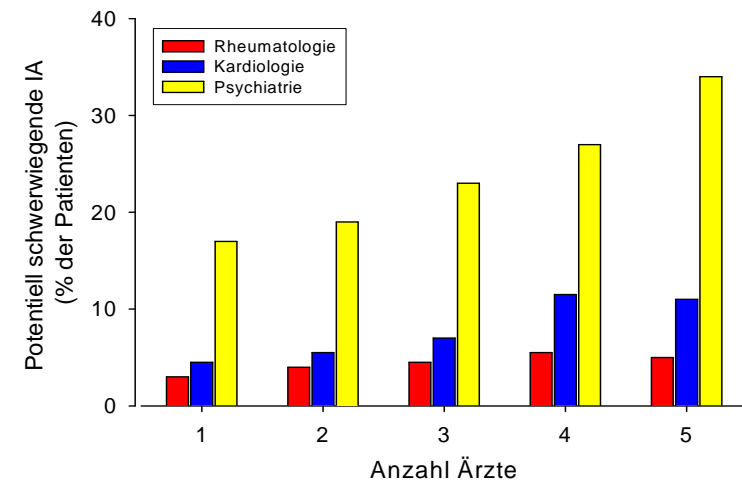
Krähenbühl et al. Drug Safety 2007; 30:379-407
Franceschi et al. Drug Safety 2008, 31:545-556

Risikofaktor Polypharmazie



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

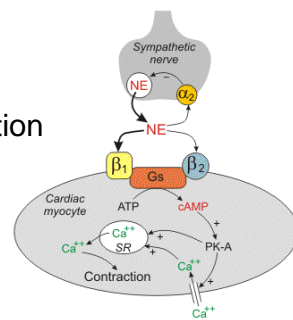
Interaktionen und Anzahl Ärzte



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

Betablocker: Pharmakologie

- **Block β_1** : negativ inotrop & chronotrop
- **Block β_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**: (β_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
Atenolol Tenormin®	100	50	∅	0.15	6-7	-	+
Bisoprolol Concor®	20	90	3A4, 2D6	0.5	9-12	(+)	++
Metoprolol Beloc ZOK®	400	50	2D6	0.6	3-7	++	++
Propranolol Inderal®	480 (2x)	10	2D6, 1A2, 2C19	0.99	4-6	++	-
Carvedilol Dilatrend®	50-100 (2x)	25	2D6, 3A4, 1A2, 2C9	0.99	6-8	++	-
Celiprolol Selectol®	200-400	30-75	∅	0.85	5	(+)	++
Nebivolol Nebilet®	2.5-5	12	2D6	0.99	10	++	++

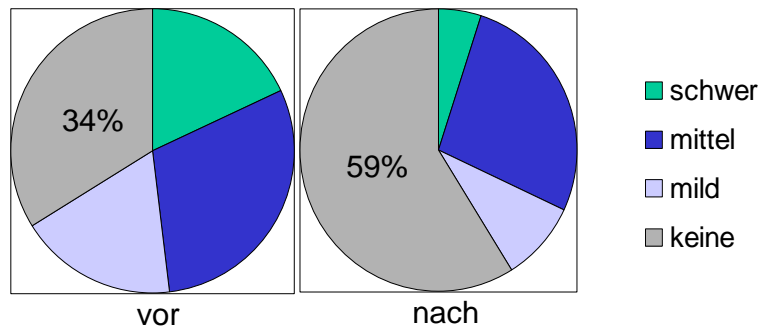
Betablocker: UAW

- Bradykardie (negativ chronotrop)
- Herzinsuffizienz (negativ inotrop)
- Überleitungsstörungen (negativ dromotrop)
- Asthmaanfalle (β_2)
- Hypoglykämieeigung (Glykogenolyse↓, Warnsymptome↓, β_2 , Insulinresistenz↑)
- Periphere Durchblutung↓ (β_2)
- Dyslipidämie (β_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

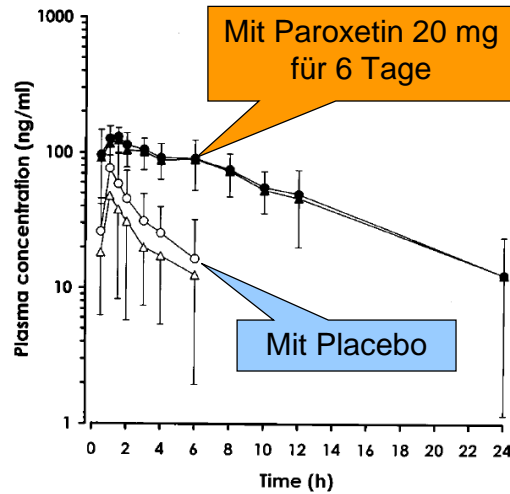
*CYP2D6-Hemmer: Amiodaron, Chinidin, Propafenon, Terbinafin, Citalopram, Fluoxetin, Moclobemid, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Bupropion, Dextropropoxyphen, Methadon, Levomepromazin, Hydroxychloroquin

Paroxetin erhöht Metoprolol Plasmaspiegel

-8 gesunde Probanden
-100 mg Metoprolol

- S-Metoprolol
- ▲ R-Metoprolol

AUC 5-8 x ↑
Puls und Psys ↓



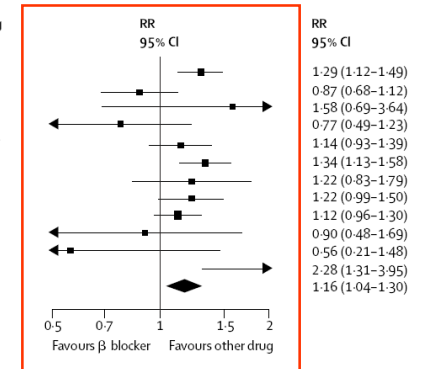
Hemeryck et al. Clin Pharmacol Ther 2000;67:283-91

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	-↓

Ca²⁺-Antagonisten: Kinetik & Dynamik

	Dosis (mg/Tag)	BV (%)	Q ₀	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

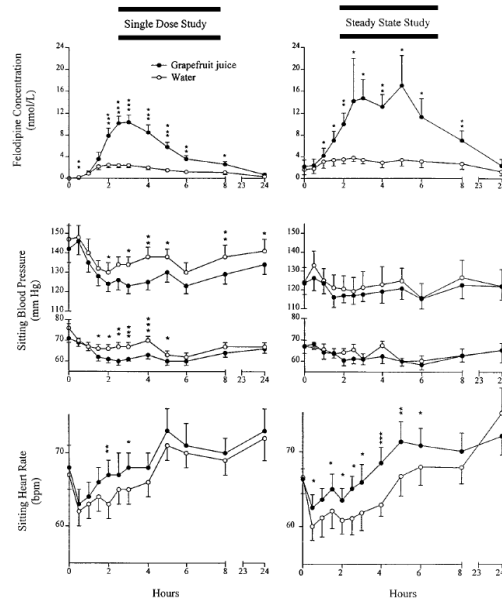
Dihydropyridine: Interaktionen

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

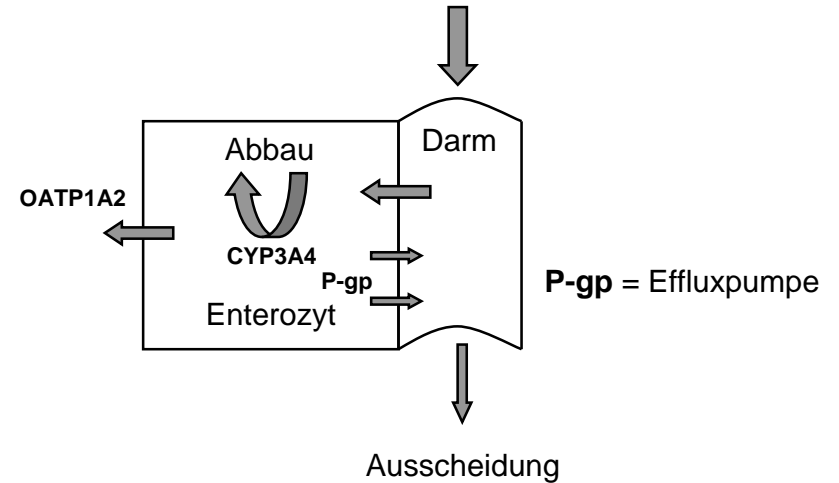
Grapefruitsaft erhöht Felodipin Spiegel

- 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



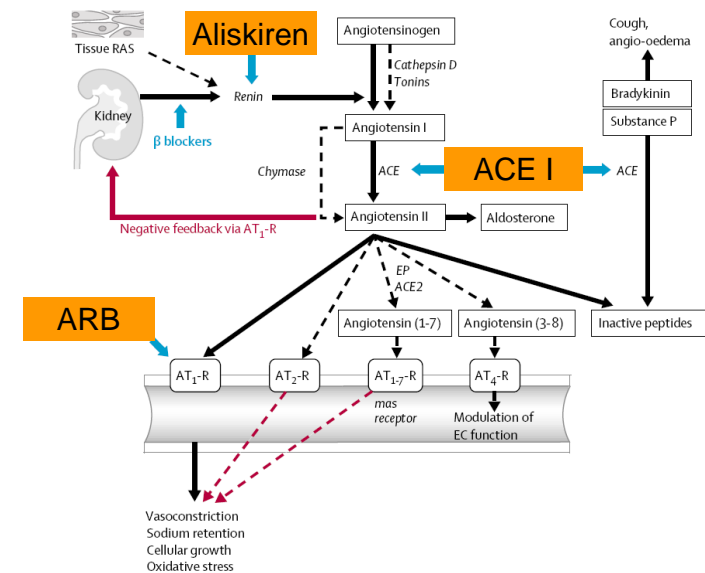
Präsystemische Eliminationshemmung durch CYP3A4/P-Glykoprotein-Inhibition



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 ₀	HWZ (h)	Wirkdauer (h)
Captopril Lopirin®	25-150 2x	?	renal	0.4	1-7	6-10
Perindopril Coversum®	4-8	80	renal	0.1	25	24
Fosinopril Fositen®	20-80	25	renal, hepatisch	0.9	12-15	24
Cilazapril Inhibace®	2.5-5	60	renal	0.1	9	24
Enalapril Reniten®	10-40 2x	60	renal	0.1	11(35)	24
Ramipril Triatec®	2.5-20	28	renal, hepatisch	0.9	11-17	24
Benazepril Cibacen®	10-40 1-2x	40	renal, hepatisch	?	3 (22)	?
Lisinopril 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 ₀	HWZ (h)
Irbesartan Aprovel®	150-300	60-80	2C9 Gluk	20% renal 80% biliär	0.98	11-15
Candesartan Atacand®	8-16	40	wenig hepatisch	30% renal 70% biliär	0.75	9
Losartan Cosaar®	50-100 (1-2x)	33	20% via 2C9 zu M1	30% renal 70% biliär	0.96	2 (6-9)
Valsartan Diovan®	80-160	23	wenig hepatisch	30% renal 70% biliär	0.70	9
Telmisartan Micordis®	40-80	50	Gluk	1% renal 99% biliär	0.99	20
Eprosartan Teveten®	600-1200 (1-2x)	13	Gluk	30% renal 70% biliär	0.75	5-9

ARBs: UAW

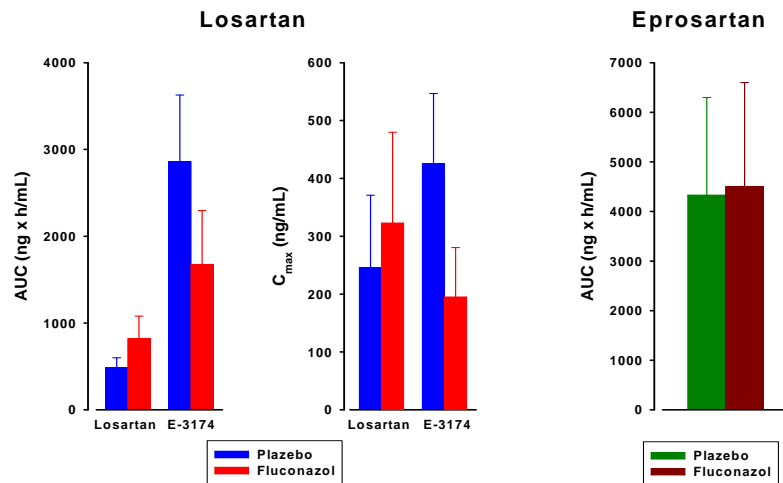
- Insgesamt sehr gut verträglich
- Kein Reizhusten (wie Placebo)
- Infektionen der oberen Luftwege
- Hyperkaliämie
- Niereninsuffizienz (bei Nierenarterienstenose)
- Angioödem, Hautreaktionen (sehr selten)
- Neutropenie
- Kopfschmerzen, Schwindel (häufig, jedoch nicht mehr als Placebo)

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⁺sparende Diuretika

2C9-Hemmung und Sartane

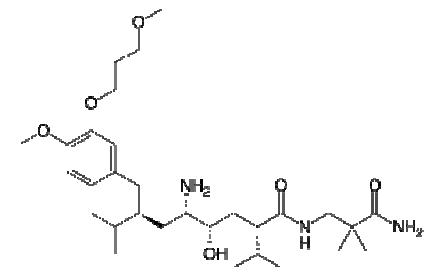
- Je 16 Probanden Losartan (100 mg/d) oder Eprosartan (600 mg/d) für 20 d
- Von Tag 11 bis 20 200 mg Fluconazol/d, Kinetik am Tag 10 und 20



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 Angioödem (gleich häufig wie unter Placebo)
- Limitierte Erfahrung!

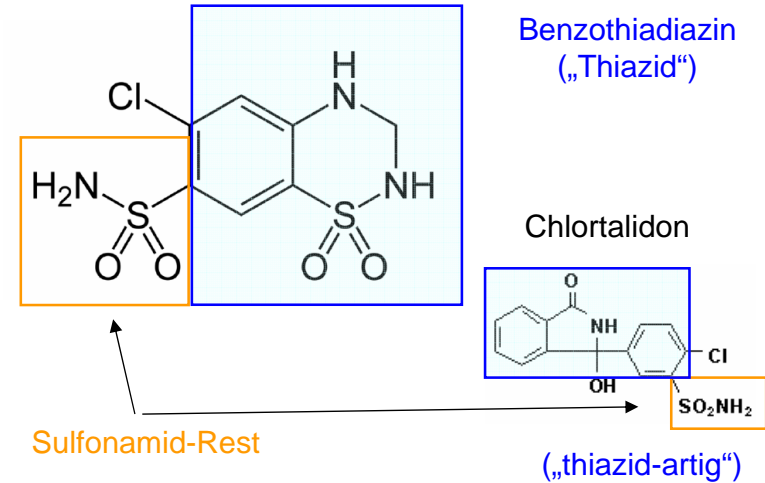


Diuretika und Hypertonie Therapie

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

Thiazide

Hydrochlorothiazid



Thiazide: Wirkmechanismus

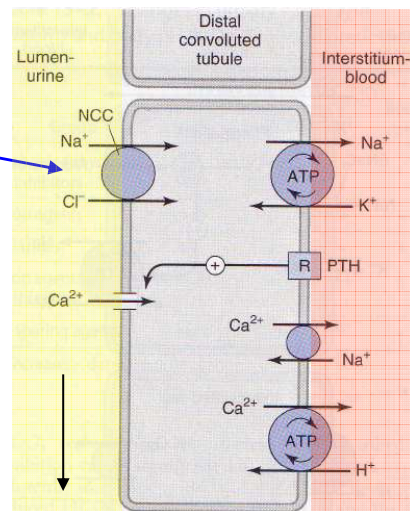
•Thiazide hemmen den NaCl -Cotransporter (NCC)

•Reabsorption ↓ von:

• Na^+ , Cl^-

⇒ $\text{Na}^+ \downarrow$, ($\text{K}^+ \downarrow$)

⇒ $\text{Ca}^{++} \uparrow$, $\text{Mg}^{++} \downarrow$

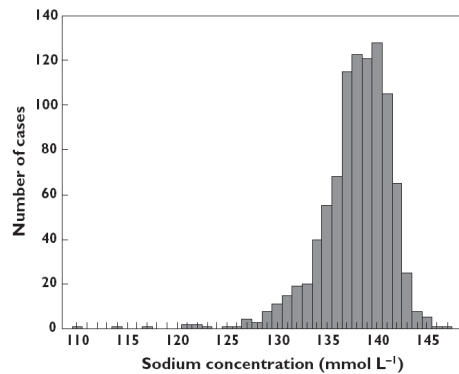


Distaler Tubulus

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)

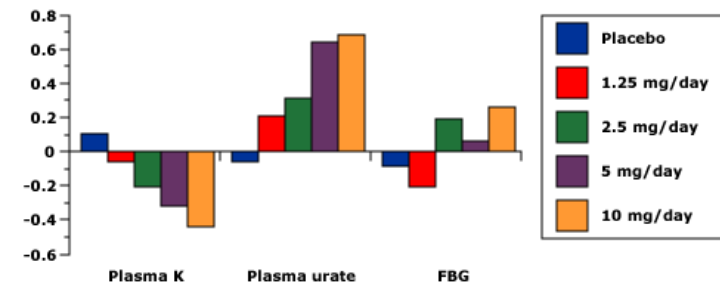
Thiazide: Hyponaträmie



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

