

Herzmittel

ACE-Hemmer

Wichtige Änderungen des Zulassungsstatus von Arzneimitteln mit ACE-Hemmern:

Auf Veranlassung des Bundesgesundheitsamtes werden von den pharmazeutischen Unternehmern zusätzliche Angaben in die Produktinformationen von Arzneimitteln, die ACE-Hemmer enthalten, aufgenommen. Sie betreffen die Angaben zu den Gegenanzeigen und beziehen sich auf die Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten, bei denen eine Hämodialyse- oder Hämofiltrationsbehandlung unter Verwendung von (Polyacrylnitrilmethallylsulfonat-)High-flux-Membranen durchgeführt wird. Patienten, bei denen derartige Membranen für diese Zwecke verwendet werden, dürfen ACE-Hemmer zur Behandlung eines erhöhten Blutdruckes oder einer Herzinsuffizienz nicht erhalten, oder die Dialysen und Hämofiltrationen müssen unter Verwendung anderer Membranen durchgeführt werden.

In mehreren Veröffentlichungen aus den beiden letzten Jahren (TIELEMANS et al. 1990, VERRESEN et al. 1990, JADOUL 1991, ALVARES-LARA et al. 1991, TIELEMANS et al. 1991, PARNES, SHAPIRO 1991, SCHAEFER 1992) wird über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet, bei denen während einer ACE-Hemmer-Behandlung Dialysen unter Verwendung der genannten High-flux-Membranen vorgenommen wurden. Die z. T. lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen mit Angioödem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall oder abdominalen Krämpfen traten unmittelbar nach Beginn der Dialyse auf. In einigen Fällen wurden die gleichen Reaktionen nach Reexposition beobachtet. Anaphylaktoide Reaktionen bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten traten auch nach Hämofiltration unter Verwendung von Polyacrylnitril-methallylsulfonat-)High-flux-Membranen auf (JADOUL 1991, BRUNET 1992). Es wird als wenig wahrscheinlich angesehen, dass Stoffe, mit denen das Dialysat kontaminiert gewesen sein könnte (z. B. Endotoxine), Auslöser oder zumindest Mitverursacher der anaphylaktoiden Reaktionen gewesen sind (TIELEMANS et al. 1991, BRUNET et al. 1992)). Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, bei denen zuvor eine anaphylaktoide Reaktion bei Verwendung der genannten High-flux-Membranen aufgetreten war, wurde diese bei Verwendung von High-flux-Membranen aus anderem Material nicht beobachtet (TIELEMANS et al. 1991, VAN ES et al. 1991).

Der Mechanismus für die Auslösung anaphylaktoider Reaktionen als (indirekte) Wechselwirkung zwischen ACE-Hemmern und bestimmten High-flux-Membranen ist nicht vollkommen aufgeklärt. Als Hypothese ist formuliert worden, dass nach Kontakt von Faktor XII mit der Oberfläche der High-flux-Membran das Kallikrein-Kinin-System aktiviert wird (TIELEMANS et al. 1990). Dadurch komme es zur Bildung von Bradykinin, dessen Abbau durch das Enzym Kininase II (identisch mit dem Angiotensin-Converting-Enzym, ACE) auf Grund der Wirkung der ACE-Hemmer blockiert ist. Diese Hypothese wird gestützt durch in-vitro-Messungen, aus denen sich ein Konzentrationsanstieg von Bradykinin im Plasma nach Inkubation mit Polyacrylnitril-Membranmaterial und ein weiterer Anstieg nach Zugabe von Captopril ergab (LEMKE, FINK 1992). Die beobachteten unerwünschten Wirkungen stimmen hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik mit den bekannten, durch Bradykinin ausgelösten Wirkungen überein.

Die hinreichend gut dokumentierten Berichte über anaphylaktoide Reaktionen bei Verwendung von Polyacrylnitril-Membranen im Rahmen einer Dialysebehandlung oder Hämofiltration bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten und die epidemiologischen Untersuchungen zur Häufigkeit ihres Auftretens unter den beschriebenen Bedingungen lassen einen kausalen Zusammenhang annehmen.

Das B G A bittet die Fachkreise darum, die Änderungen in den Produktinformationen zu beachten und bei der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. in der Dialyse- oder Hämofiltrationsbehandlung zu berücksichtigen.

Wirkstoffe der in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen ACE-Hemmer: Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril.

Literatur:

- ALVARES-LARA, M. A. ., et al.: Lancet 337 (1991) 370
BRUNET, PH., et al.: Am. J. Kidney Dis. XIX (1992) 444
JADOUL, C.: Lancet 337 (1991) 112

- LEMKE, H. D., FINK, E.: Nephrol. Dial. Transplant. 7 (1992) 727
 PARNES, E. L., SHAPIRO, W. B.: Kidney Int. 40 (1991) 1148
 SCHAEFER, A. E.: Dt. Ärzteblatt 89 (1992) 700 (Zusammenfassung)
 TIELEMANS, C., et al.: Kidney Int. 38 (1990) 982
 TIELEMANS, C., et al.: Lancet 337 (1991) 371
 VAN ES, A., et al.: Lancet 337 (1991) 112
 VERRESEN, L., et al.: Lancet 336 (1990) 1360

(Bundesgesundhbl. 10/92)

ACE-Hemmer und Lipidapherese: Risiko von Schockreaktionen:

In einer früheren Arzneimittel-Schnellinformation (Oktober 1992) hat das Bundesgesundheitsamt über wichtige Änderungen des Zulassungsstatus von ACE-Hemmern berichtet. Inhalt der Mitteilung war, dass Patienten, bei denen (Polyacrylnitrilmethylsulfonat-)High-flux-Membranen bei Hämodialyse- oder Hämofiltrationsbehandlungen verwendet werden, nicht unter einer ACE-Hemmerbehandlung stehen dürfen oder die Dialysen und Hämofiltrationen müssen unter Verwendung anderer Membranen durchgeführt werden. Die Änderung des Zulassungsstatus ACE-Hemmern war notwendig geworden, weil bei gleichzeitiger Dialyse oder Hämofiltration und ACE-Hemmerbehandlung schwere anaphylaktoide Reaktionen auftreten können. Inzwischen sind Veröffentlichungen erschienen, in denen über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet wird, die ACE-Hemmer einnahmen und sich einer Lipidapherese unterzogen (SCHWARZBECK 1993, KELLER et al. 1993, OLBRICHT et al. 1992). Außerdem liegen dem Bundesgesundheitsamt einige nicht publizierte Einzelfallberichte dazu vor. Bei der extrakorporalen Lipidapherese wird bei Kontakt des Plasmas mit stark negativ geladenen Dextransulfat-Oberflächen Cholesterin adsorbiert. Auf diese Weise können schnell sehr hohe Konzentrationen von Cholesterin gesenkt werden.

In den dokumentierten Fällen traten bei den Patienten unmittelbar nach Reinfusion des Plasmas die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion mit Blutdruckabfall, Atemnot, abdominalen Schmerzen, ödematöser Schwellung der Bindehaut und Tränenfluss auf. Die Symptome verschwanden bei Unterbrechung der Lipidapherese und traten erneut auf, wenn sie fortgeführt wurde. Lipidapheresen nach kurzzeitiger Unterbrechung der ACE-Hemmerbehandlung verliefen ohne Komplikationen. Eine abschließende Klärung des Mechanismus für die Auslösung dieser (indirekten) Wechselwirkung liegt noch nicht vor. Es wird der gleiche Mechanismus wie bei der Auslösung dieser Nebenwirkung bei Dialysen und Hämofiltrationen angenommen. Danach wird nach Kontakt von Faktor XII mit stark negativ geladenen Oberflächen (z. B. Highflux-Membranen, Dextransulfat) das Kallikrein-Kinin-System aktiviert. Dadurch kommt es zur Bildung von Bradykinin, dessen Abbau durch das Enzym Kininase II (identisch mit Angiotensin-Converting-Enzym, ACE) auf Grund der ACE-Hemmerwirkung blockiert ist. Die Folge ist die Auslösung der bekannten Wirkungen von Bradykinin. Das Bundesgesundheitsamt macht die Fachkreise auf diese mögliche Komplikation bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, die sich einer Lipidapherese unterziehen, aufmerksam und bittet um Berücksichtigung bei der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. bei der Durchführung von Lipidapheresen. Darüber hinaus müssen alle Patienten mit ACE-Hemmerbehandlung, die einer extrakorporalen Behandlung unterzogen werden, bei der es zu einem Blut- oder Plasmakontakt mit negativ geladenen Oberflächen kommt, besonders beobachtet werden, und die Indikation zur ACE-Hemmerbehandlung muss streng gestellt werden.

Literatur:

- KELLER, C., et al.: The Lancet 341 (1993) 60
 OLBRICHT, C. J., SCHAMANN, D., FISCHER, D.: The Lancet 340 (1992) 908
 SCHWARZBECK, A.: D M W 118 (1993) 1000

(Bundesgesundheitsblatt 9/1993)

Schwere Leberschädigung durch ACE-Hemmer:

In der Bundesrepublik Deutschland sind inzwischen mehrere ACE-Hemmer zur Behandlung des hohen Blutdrucks oder einer Herzinsuffizienz zugelassen. Einige von ihnen (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril) werden bereits seit mehreren Jahren in der Therapie eingesetzt, andere (z. B. Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Perindopril, Quinapril und Trandolapril) stehen erst seit kurzem zur Verfügung.

Zu den bekannten und am häufigsten berichteten oder schwerwiegenden Nebenwirkungen von ACE-Hemmern gehören ein starker Blutdruckabfall bei Gabe der ersten Dosis (first dose effect), Husten, Magen- und Darmstörungen, ZNS-Reaktionen wie Müdigkeit, Schwindel, Blutbildveränderungen, Hautveränderungen, Nierenfunktionsstörungen und Angioödem. Auch Leberfunktionsstörungen traten im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Behandlung auf. Die Produktinformationen weisen auf diese unerwünschten Wirkungen hin. Schwer verlaufende Leberfunktionsstörungen mit erheblicher Erhöhung der Aktivität der Leberenzyme und der Konzentration des Bilirubins im Serum sowie cholestatischer Ikterus und Leberentzündung sind bisher nicht häufig beschrieben worden.

In einem Einzelfallbericht wurde dem Bundesgesundheitsamt jetzt mitgeteilt, dass bei einer 73jährigen Patientin im Verlaufe einer Behandlung mit Fosinopril ein beschwerdefreier Ikterus auftrat, der nach wenigen Tagen Anlass für eine Krankenhausaufnahme war. Es bestand keine extrahepatische Cholestase, und die Leberentzündung war nicht virusbedingt. Der Zustand der Patientin verschlechterte sich, und sie verstarb an einem Lebersversagen bei nekrotisierender Hepatitis. Angaben über die Dauer der Behandlung mit Fosinopril und über eine Begleitmedikation bei Auftreten der Nebenwirkung liegen nicht vor.

In einer dänischen Veröffentlichung (PEDERSEN 1992) wird beschrieben, dass eine 74jährige Patientin wegen eines Ikterus mit Übelkeit und Juckreiz stationär aufgenommen wurde. Sie hatte zuvor wegen eines erhöhten Blutdrucks Captopril über einen Zeitraum von vier Wochen in der empfohlenen Dosierung eingenommen. Bei der Aufnahme bestanden anamnestisch keine Hinweise auf eine Herz- oder Lebererkrankung oder auf einen Alkoholmissbrauch. Als weiteres Arzneimittel wurde Nitrazepam eingenommen. Biopsisch wurden eine Cholestase und fokale Leberzellnekrosen festgestellt. Trotz Beendigung der Captopril-Einnahme verschlechterte sich der Gesundheitszustand und die Patientin verstarb im Leberkoma.

In einer weiteren Veröffentlichung werden bis 1992 publizierte Fälle zusammengestellt, in denen im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern (Captopril, Enalapril und Lisinopril) hepatotoxische Reaktionen eingetreten waren und für die geeignete Angaben für eine Auswertung vorlagen (HAGLEY et al. 1993). Bei siebzehn Patienten traten Leberfunktionsstörungen mit zum Teil stark erhöhten Werten für Bilirubin, alkalische Phosphatase und Transaminasen auf, bei zwei von ihnen erneut nach Reexposition entweder mit demselben oder mit einem anderen ACE-Hemmer. Andere mögliche Ursachen für die Auslösung einer Leberschädigung bestanden bei den Patienten nicht. Alle Patienten erhielten eine Begleitmedikation, die aber als nicht ursächlich für die Nebenwirkungen angesehen wurde. Am häufigsten, aber nicht in allen Fällen, trat ein cholestatischer Ikterus auf. In den Fällen, in denen eine Biopsie vorgenommen wurde, sind in der Mehrzahl eine Cholestase, zum Teil auch nekrotische Veränderungen des Lebergewebes festgestellt worden. Die Leberfunktionsstörungen traten nach sehr unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen (fünf Tage bis zwölf Monat) auf, die Hälfte der Fälle innerhalb eines Monats, der Durchschnitt lag bei vierzehn Wochen. Eine Abhängigkeit von der Tagesdosis ergab sich aus diesen Fällen nicht, die Beschwerden traten bei den meisten Patienten bald nach Beginn der Behandlung oder nach einer Dosissteigerung im Verlauf der Behandlung auf. Nach Beendigung der ACE-Hemmerbehandlung kam es bei fast allen Patienten zur teilweise auch verzögerten Rückbildung. Einer der Patienten starb an den Folgen eines Lebersversagens. Bisher gibt es keine sichere Erkenntnis über den Mechanismus der Leberfunktions-einschränkung und der Leberzellschädigungen. Als Ursachen werden eine individuelle Überempfindlichkeit von Lebergewebe oder eine Beeinflussung des Prostaglandin- und Leukotrienstoffwechsels diskutiert. Beim bisherigen Kenntnisstand ist anzunehmen, dass die leberschädigende Wirkung von ACE-Hemmern eine Eigenschaft aller Wirkstoffe dieser Gruppe ist. Die im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmerbehandlung auftretenden Leberfunktionsstörungen können auch schwer verlaufen und tödlich sein, wenn die Einnahme des ACE-Hemmers nicht beendet wird. Sie sind offenbar reversibel, wenn bei Auftreten eines Ikterus oder bei einem Anstieg der Leberenzymaktivitäten die Einnahme sofort beendet wird. Da in Einzelfällen eine Kreuzreaktion auf verschiedene ACE-Hemmer festgestellt wurde, dürfen in diesen Fällen auch keine anderen ACE-Hemmer gegeben werden.

Das Bundesgesundheitsamt bittet darum, Beobachtungen über klinische Symptome einer Leberschädigung und Veränderungen von Leberenzymaktivitäten mitzuteilen. Die Nebenwirkungsberichte sollten den bisherigen Behandlungsverlauf einschließlich von Dosierungsänderungen darstellen, den Verlauf der Nebenwirkung beschreiben und gegebenenfalls Hinweise auf eine Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen ACE-Hemmern enthalten.

Literatur:

HAGLEY, M. T., HULISZ, D. T., BURNS, C. M.: *The Annals of Pharmacotherapy* 27 (1993) 228
 PEDERSEN, J. H., et al.: *Videnskab og Praxis* (1992) 2911

(Bundesgesundheitsblatt 9/1993)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:
Hypoglykämien auf Grund von Wechselwirkungen zwischen ACE-Hemmern und Insulin oder oralen Antidiabetika

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gibt nachfolgend eine Arzneimittel-Schnellinformation (ASI 5/94) des Bundesgesundheitsamtes wieder:

„Kenntnisse über mögliche Wechselwirkungen zwischen ACE-Hemmern und Insulin oder oral anzuwendenden Antidiabetika (Biguanide, Sulfonylharnstoffe) und ihre Folgen sind von Bedeutung, weil viele Patienten gleichzeitig eine antidiabetische und eine antihypertensive Behandlung mit ACE-Hemmern erhalten. Solche Interaktionen können eine Veränderung des einen oder des anderen Therapieregimes notwendig machen.

In der Literatur wird als Ergebnis einer Metaanalyse mehrerer Studien dargestellt, dass bei Diabetikern nach Gabe von ACE-Hemmern die Blutglukosekonzentration absinken kann (BERGEMANN et al. 1992). Einzelfallberichte, in denen Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe von ACE-Hemmern bei mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelten Patienten beschrieben werden, sind publiziert worden. In der Regel traten die Hypoglykämien nach einer erstmaligen Gabe bzw. einer Erhöhung der bisherigen Dosis von ACE-Hemmern auf (ARANZ-PACHECO 1990, RETT et al. 1988, BELL 1992, VEYRE et al. 1993).

Bei zwei Patienten, deren Diabetes bis dahin mit Glibenclamid allein ohne Hypoglykämien behandelt wurde, entwickelten sich wenige Stunden bzw. einige Tage nach Beginn der Einnahme von Captopril bzw. Enalapril die Symptome einer Hypoglykämie, und die Blutglukosekonzentration war stark erniedrigt. In dem einen Fall konnte die Blutglukosekonzentration durch Halbierung der ACE-Hemmer-Dosis normalisiert werden, im anderen Fall stellten sich normoglykämische Werte nach Absetzen von Glibenclamid ein (ARANZ-PACHECO 1990).

Bei einer 49jährigen mit Glibenclamid und Metformin behandelten Diabetikerin traten Hypoglykämiesymptome 24 Stunden nach erstmaliger Gabe von Captopril auf und bestanden trotz Verminderung der Dosis der oralen Antidiabetika drei Tage lang fort. Bei einem 59jährigen Mann, der ebenfalls mit Glibenclamid, Metformin und Captopril behandelt wurde, traten 48 Stunden nach Gabe von Captopril Zeichen einer Hypoglykämie mit entsprechenden Blutzuckerwerten auf, so dass die orale antidiabetische Therapie beendet wurde (RETT et al. 1988). In beiden Fällen waren zuvor keine Hypoglykämien aufgetreten.

Bei einem 65jährigen Patienten, der seit 18 Jahren Insulin erhielt, traten schwere Hypoglykämien im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer Behandlung mit Enalapril auf. Zu diesem Zeitpunkt spritzte er hohe Dosen Insulin, und wegen der auftretenden Hypoglykämien wurde die Insulindosis schrittweise auf etwa 15 Prozent der Menge, die zu Beginn der Enalaprilanwendung appliziert wurde, gesenkt. Bei dieser niedrigen Insulindosis wurde der ACE-Hemmer abgesetzt, woraufhin der Nüchternblutzucker des Patienten innerhalb von zwei Tagen auf 349 mg/dl anstieg und nach erneuter Enalaprilgabe und unveränderter Insulindosis innerhalb von einer Woche wieder auf 137 mg/dl (zwei Stunden postprandial) abfiel. Der Autor nimmt an, dass der ACE-Hemmer eine Abnahme des Insulinbedarfs des Patienten verursacht hatte (BELL 1992).

Einige Autoren vermuten, dass die Insulinempfindlichkeit der Diabetiker durch ACE-Hemmer erhöht wird. In einer neueren Studie ist dies allerdings nicht bestätigt worden (HELVE et al. 1993). Eine durch ACE-Hemmer verursachte verminderte Glukoneogenese in der Leber ist ebenfalls als Ursache der Hypoglykämie angesehen worden; möglich ist auch ein Synergismus beider Wirkungen (RETT et al. 1988).

Das Bundesgesundheitsamt macht auf die beschriebene Wechselwirkung zwischen ACE-Hemmern und Insulin oder Sulfonylharnstoffen und Biguaniden aufmerksam. Diese Information findet sich nicht in allen Produktinformationen der entsprechenden Arzneimittel. Da anzunehmen ist, dass die beschriebenen Wechselwirkungen durch alle zur Zeit verfügbaren ACE-Hemmer verursacht werden können, muss bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie von Diabetikern wegen eines Bluthochdruckes oder einer Herzinsuffizienz mit dem Auftreten von Hypoglykämien gerechnet werden. Eine Dosisanpassung (Senkung der ACE-Hemmer-Dosis oder der Dosis des Insulins bzw. des oralen Antidiabetikums) kann erforderlich werden. Die Patienten sollten auf die Möglichkeit des Auftretens einer Unterzuckerung und auf notwendige Maßnahmen zu ihrer Beseitigung hingewiesen werden.“

Literatur:

- ARAUZ-PACHECO, C.: J. Med. 89 (1990) 811
BELL, D.: Diabetes Care 15 (1992) 93
BERGEMANN, R., et al.: Schweiz. med. Wschr. 122 (1992) 1369
HELVE, E., et al.: J. Int. Med. 234 (1993) 41
RETT, K., et al.: New Engl. J. Med. 319 (1988) 1609
VEYRE, B., et al.: La Presse Médicale 22 (1993) 738

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:

Anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten mit ACE-Hemmer-Behandlung bei gleichzeitiger Desensibilisierungsbehandlung oder nach Insektenstichen

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gibt nachfolgend eine Arzneimittel-Schnellinformation (ASI 8/94) des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte wieder:

„Bei Patienten mit Überempfindlichkeit auf Insektengifte, die sich einer Desensibilisierungsbehandlung unterziehen, besteht bei gleichzeitiger Therapie mit einem ACE-Hemmer ein erhöhtes Risiko für die Auslösung lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen. Aber auch Patienten ohne eine derartige Überempfindlichkeit, die ACE-Hemmer einnehmen und von Bienen oder Wespen gestochen werden, können solche Reaktionen zeigen. In zwei Veröffentlichungen werden dazu Kasuistiken mitgeteilt.

Bei zwei Patienten wurde wegen schwerer allergischer Reaktionen nach Wespenstichen eine spezifische Desensibilisierungsbehandlung eingeleitet. Beide erhielten Enalapril zur antihypertensiven Therapie, einer bereits seit zwei Jahren, der andere seit kurzem vor Beginn der Desensibilisierungsbehandlung und vorheriger Einnahme eines Betablockers. Sie hatten Enalapril bis dahin gut vertragen. Nach der ersten bzw. zweiten Applikation des Allergens traten Symptome einer anaphylaktoiden Reaktion auf. Die ACE-Hemmer-Behandlung wurde unterbrochen, und die Desensibilisierungsbehandlung konnte ohne weitere Komplikationen fortgeführt werden. Die Autoren empfehlen, für den Zeitraum einer Desensibilisierungsbehandlung die Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu unterbrechen und während dieses Zeitraums andere blutdrucksenkende Arzneimittel, jedoch keine Betablocker, einzusetzen (TUNON-DE-LARA et al. 1992).

Bei zwei Patientinnen mit ACE-Hemmer-Behandlung (Enalapril) ohne bekannte Überempfindlichkeit gegen Wespengift traten unmittelbar nach einem Stich anaphylaktoide Reaktionen auf. Beide hatten bisher Wespenstiche ohne Allgemeinreaktionen vertragen. In einem der beiden Fälle war ein später durchgeführter immunologischer Test auf Bienen- und Wespen-IgE negativ (Arzneimittelbrief 1994).

Für die Auslösung anaphylaktoider Reaktionen nach Insektenstichen wird derselbe Mechanismus angenommen, der für das Auftreten angioneurotischer Ödeme während einer ACE-Hemmer-Behandlung oder für das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen bei Patienten, die sich einer Dialyse unter Verwendung von AN69-Membranen, einer Hämofiltration oder Lipidapherese unterziehen müssen, verantwortlich gemacht wird. Der Abbau freigesetzten Bradykinins wird wegen der Hemmung der Kininase II, die mit dem Angiotensin-Converting-Enzym identisch ist, verzögert. Die Folge ist die Auslösung der bekannten Wirkungen von Bradykinin. In den beschriebenen Fällen mit Desensibilisierungsbehandlung ist ein additiver Effekt durch die vermehrte Freisetzung von Histamin für einige Stunden nach Applikation des Allergens möglich.

Obwohl in diesen Berichten nur Enalapril genannt ist und ein ähnlicher Fall in einem uns vorgelegten Erfahrungsbericht über Lisinopril dokumentiert ist, muss wegen des gleichen Wirkungsmechanismus bei der Behandlung mit allen anderen ACE-Hemmern bei gleichzeitigen Desensibilisierungsbehandlungen mit anaphylaktoiden Reaktionen gerechnet werden. ACE-Hemmer sollten daher vor einer Desensibilisierungsbehandlung vorübergehend ausgesetzt werden, dürfen aber auch nicht durch einen Betablocker ersetzt werden. Auf die beschriebenen Komplikationen wird bisher nicht in allen Produktinformationen von ACE-Hemmern hingewiesen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte beabsichtigt, die Hersteller zu veranlassen, die Angaben entsprechend zu ergänzen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel weist auf das beschriebene Risiko hin und bittet um Beachtung der Empfehlungen.“

Literatur:

Arzneimittelbrief 28 (1994) 39

TUNON-DE-LARA, J., et al.: The Lancet 340 (1992) 908

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:
ACE-Hemmer induzierte angioneurotische Ödeme:**

Angioneurotische Ödeme, bevorzugt im Gesichts-, Mund-, Zungen-, Rachen- und Kehlkopfbereich, wie sie – oft in der Frühphase – bei der Behandlung mit ACE-Hemmern (in 0,1 Prozent bis 0,3 Prozent) auftreten können, stellen stets eine ernstzunehmende unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) dieser Stoffklasse dar. Die potentielle Gefährdung eines Patienten mit Angioödem dieser Lokalisation resultiert aus folgenden empirisch gut belegten Beobachtungen:

1. Die Progredienz und Ödem-Ausbreitung im Mund/Rachen/Kehlkopf kann ungewöhnlich rasch erfolgen, so dass sogar eine Notfall-Intubation misslingt.
2. Eine anfänglich als „mild“ und reversibel angesehene Schwellung kann im weiteren Verlauf zu einer vital bedrohlichen Atemwegsobstruktion führen.
3. Der Wert medikamentöser Maßnahmen (hochdosiert Glucocorticoide, Antihistaminika, Adrenalin, Cl-Inaktivator) ist nach wie vor nicht richtig einzuschätzen.
4. In der Literatur ist bereits vor Jahren kasuistisch über rezidivierende angioneurotische Ödeme (bis 18 Mal!) bei Patienten berichtet worden (FINLEY et al. 1992), bei denen die Symptomatik nicht als UAW eines ACE-Hemmers erkannt und die Medikation unkontrolliert beibehalten wurde.

Inzwischen wurden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft über das Spontan-Erfassungssystem weiterhin Berichte über angioneurotische Ödeme nicht nur für länger eingeführte Präparate (Captopril, Enalapril, Lisinopril), sondern auch für Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Perindopril, Quinapril und Ramipril mitgeteilt. Die Analyse von 79 Berichten aus den Jahren 1991 bis 1996 ergab, dass das Angioödem in 13 Prozent der Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden (Gruppe 1) nach der Ersteinnahme auftrat. Im Zeitraum von 1 bis 21 Tagen (Gruppe 2) wurden bei 35 Prozent der Patienten, im Zeitraum bis 6 Monate (Gruppe 3) bei 24 Prozent der Patienten Ödeme erstmals manifest. In die längerzeitige Behandlungsphase über 6 Monate (bis 3 Jahre) (Gruppe 4) fallen 28 Prozent der Fälle. Damit übertrifft die Häufigkeit in dieser Gruppe deutlich den Anteil von 9 Prozent, wie sie in einer früheren Auswertung von 60 Fällen für diesen Zeitraum ermittelt wurde (Dt. Ärzteblatt 1991). Bemerkenswerterweise handelte es sich bei diesen Patienten mit Spätmanifestation in 9 von 22 Fällen um Rezidive! Die Gesamtzahl aller als „lebensbedrohlich“ klassifizierten Fälle betrug 32 Prozent. Ein Patient ist trotz Notracheotomie verstorben.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft weist deshalb erneut darauf hin, dass bei der Anwendung von ACE-Hemmern **nicht nur in der Frühphase nach Therapiebeginn**, sondern **zu jedem Zeitpunkt bei der Langzeiteinnahme** an die potentielle Entwicklung eines für die Stoffklasse typischen angioneurotischen Ödems als UAW gedacht werden muss. Auch die Aufmerksamkeit für **rezidivierend auftretende** Zungen-, Zungengrund-, Rachen- und Gesichtsoedeme muss ständig wach bleiben. Jeder Arzt sollte deshalb bei einem Patienten, der einen ACE-Hemmer – auch als Kombinationspräparat – erhält oder einen solchen neu verordnet bekommen soll, **regelmäßig eine gezielte Befragung** in dieser Richtung durchführen.

Literatur:

FINLEY C. J., SILVERMANN, M. A., NÚÑEZ, A. E.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema – still unrecognized. Am. J. Emerg. Med. 10, 550–552 (1992)

Dt. Ärztebl. 88. Jahrg., Heft 34–35, Seiten A-2830–2831 (1991)