

# Perindopril

## Synonym:

(2S,3aS,7aS)-1-[(S)-2(S)-1-(Ethoxycarbonyl)butylaminopropionyl]octahydro-2-indolcarbonsäure

## Handelspräparat:

*Servier Deutschland:*  
Coversum Cor

## Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

## Wirkungscharakter:

ACE-Hemmer

## Indikationen:

Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbes. bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.

## Kontraindikationen:

Angioödem (auch in der Anamnese)  
Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei einer Einzelniere)  
Zustand nach Nierentransplantation  
Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose  
Hypertrophe Kardiomyopathie  
Primärer Hyperaldosteronismus  
Kinder (mangels Therapieerfahrung)

## Toxizität:

Nebenwirkungen:

Haut:	Psoriasiforme Exantheme Photosensibilität Haarausfall Onycholyse
Nervensystem u. Psyche:	Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit Zentralnervöse Störungen (z.B. Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Verwirrtheit), Parästhesien Sehstörungen Ohrensausen, Gleichgewichtsstörungen
Geschmack:	Geschmacksstörungen, vorübergehender Geschmacksverlust
Gastrointestinaltrakt:	Mundtrockenheit, Glossitis Gastrointestinale Störungen (gelegentlich: Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und Verdauungsstörungen; selten: Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung) Pankreatitis Ileus
Leber, Galle:	Leberfunktionsstörungen (Hepatitis) Cholestatischer Ikterus fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose, manchmal mit letalem Ausgang

	<b>Hinweis:</b> Bei Auftreten eines Ikterus oder bei deutlichem Anstieg der Leberenzyme Therapie sofort abbrechen und Pat. ärztlich überwachen
Elektrolyte:	Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkaliämie, Hyponatriämie)
Herz, Kreislauf:	Starker Blutdruckabfall bes. zu Therapiebeginn sowie bei Patienten mit Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sehstörungen, selten Synkope, Einzelfälle von Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzinfarkt, transitorischen ischämischen Attacken, zerebralem Insult
Gefäße:	Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik Vaskulitiden
Atemwege:	Bronchitis, trockener Reizhusten Atemnot, Sinusitis, Rhinitis Bronchospasmen
Blut:	Blutbildveränderungen: z.B. Thrombopenie, Leukopenie, Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie
Urogenitaltrakt:	Impotenz, Gynäkomastie Funktionelle Nierenfunktionsstörungen oder Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung, in Einzelfällen bis zum akuten Nierenversagen; Proteinurie

**Symptome:**

Schwere Hypotonie, Bradykardie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen

**Therapie:**

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle. Plasmaexpander.

Bei lebensbedrohlichem angioneurotischem Ödem mit Zungen-, Glottis- oder Kehlkopfbeteiligung empfiehlt sich die sofortige subkutane Gabe von 0,3–0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle; anschließend systemische Glucocorticoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten empfohlen.

Zusätzl. zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C<sub>1</sub>-Inaktivator-Mangel die Gabe von C<sub>1</sub>-Inaktivator erwogen werden.

Bei Intoxikation sollten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome richten. Allgem. Maßnahmen zur Elimination, wie Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat (innerhalb von 30 Min. nach der Einnahme), müssen unter intensivmedizinischer Überwachung der vitalen Funktionen erfolgen.

ACE-Hemmer sind in unterschiedlichem Ausmaß dialysierbar. Bei Hypotonie sollte Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen; bei Nichtansprechen sind zusätzliche Katecholamine intravenös zu geben. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie durchgeführt werden. Elektrolyt- und Kreatininkonzentration im Serum sind ständig zu überwachen.

**Besonderheit:**

Auf Veranlassung des Bundesgesundheitsamtes werden von den pharmazeutischen Unternehmen 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 (Polyacrylnitrilmethylsulfonat-)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 [1–7] 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-methallyl-sulfonat)High-flux-Membranen auf [3, 8]. 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 [5, 8]. 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 [5, 9].

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 [1]. 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 [10]. 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 BGA 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:

- [1] TIELEMANS, C., et al.: *Kidney Int.* 38 (1990) 982.
- [2] VERRESEN, L., et al.: *Lancet* 336 (1990) 1360.
- [3] JADOUL, C.: *Lancet* 337 (1991) 117.
- [4] ALVARES-LARA, M. A. et al.: *Lancet* 337 (1991) 370.
- [5] TIELEMANS, C. et al.: *Lancet* 337 (1991) 371.
- [6] PARNES, E.I., SHAPIRO, W.B.: *Kidney Int.* 40 (1991) 1148.
- [7] SCHAEFER, A.E.: *Dt. Ärzteblatt* 89 (1992) 700 (Zusammenfassung)
- [8] BRUNET, PH., et al.: *Am. J. Kidney Dis.* XIX (1992) 444.
- [9] VANES, A., et al.: *Lancet* 337 (1991) 112.
- [10] LEMKE, H. D., FINK, E.: *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (1992) 727.