

Diltiazem

Synonym:

cis-(+)-5-(2-Dimethylaminoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,5-benzothiazepin-3-ylacetat

Handelspräparate:

<i>Mundipharma:</i>	<i>Apogepha:</i>	<i>Isis Puren:</i>
Corazet Diltiazem/ retard	Diltiazem Apogepha retard	Diltiazem-ISIS retard
<i>TAD Pharma:</i>	<i>Adenylchemie:</i>	<i>ratiopharm:</i>
Dilsal Retard	Diltiazem retard-Adenylchemie	Diltiazem-ratiopharm
<i>Lichtenstein:</i>	<i>Aliud Pharma:</i>	<i>Stada:</i>
Dil-Sanorania	Diltiazem AL retard	Diltiazem Stada retard
<i>AbZ-Pharma:</i>	<i>Atid Pharma:</i>	<i>Verla:</i>
Dilta AbZ/ Retard	Diltiazem Atid retard	Diltiazem Verla retard
<i>Hexal:</i>	<i>ASTA Medica AWD:</i>	<i>BASF Generics:</i>
Diltahexal	Diltiazem AWD	Dilti-BASF retard
<i>bethapharm:</i>	<i>Bayer Vital:</i>	<i>Merck dura:</i>
Diltaretard	Diltiazem basics/ retard	Diltiuc retard
<i>ct-Arzneimittel:</i>	<i>Eu Rho Arznei:</i>	<i>Wolff:</i>
dilti von ct	Diltiazem Eu Rho	Dilti Wolff retard
<i>Merck dura:</i>	<i>TEVA Genrics:</i>	<i>Gödecke:</i>
Diltiamerck/ retard	Diltiazem-GRY retard	Dilzem/ parenteral/ retard/ uno
<i>Heumann:</i>	<i>Hennig:</i>	<i>Azupharma:</i>
Diltiazem/ retard Heumann	Diltiazem Hennig retard	Dilzicardin

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:

Calciumantagonist

Indikationen:

Hypertonie, symptomatische koronare Herzkrankheit

Kontraindikationen:

Herzinsuffizienz (NYHA III u. IV), Sinusknotensyndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom), sinuatrialer Block, AV-Block II. und III. Grades, Vorhofflimmern/-flattern bei Präexzitationssyndrom (z.B. WPW-Syndrom) (*Risiko einer Kammertachykardie!*), Schock, akuter Myokardinfarkt (mit Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz), Patienten, die mit Beta-Rezeptorenblockern i.v. behandelt werden, Schwangerschaft, Stillzeit

Toxizität:

*Erhöhen die „Kurzwirksamen“ das Krebsrisiko?**

Die Diskussion um die Calciumantagonisten kommt nicht zur Ruhe. Wurde erst im letzten Jahr überlegt, ob das Dihydropyridin Nifedipin das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöht, stehen nun die kurz-wirksamen Substanzen, zu denen auch Verapamil und Diltiazem gehören, wegen möglicher kanzerogener Eigenschaften unter Beschuß. Tierexperimentelle Untersuchungen haben schon vor längerem auf ein kanzerogenes Potential dieser Substanzen hingewiesen. Diskutiert wird, daß sie in körpereigene Schutzme-

chanismen, insbesondere in die Apoptose, den programmierten Zelltod, eingreifen und so verhindern, daß Krebszellen vom Körper eliminiert werden.

Kürzlich publizierte Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie erhärten nun den Verdacht, daß kurzwirksame Calciumantagonisten auch beim Menschen das Krebsrisiko erhöhen. Dieser Verdacht basiert auf Daten von 5052 Patienten über 71 Jahre, von denen 451 zu Beginn der Erhebung Calciumantagonisten einnahmen. Bei den Probanden handelt es sich um Teilnehmer einer epidemiologischen Studie, die bereits 1982 gestartet worden war. In der Kohortenstudie wurde nun die Zahl der zwischen 1988 und 1992 aufgetretenen Krebserkrankungen und krebbedingten Todesfälle bei diesen Patienten anhand verschiedener Quellen, wie Krankenhausunterlagen, Befragung von Verwandten und dem Nationalen Todesindex, ermittelt und in Korrelation mit dem für das Jahr 1988 dokumentierten Therapieregime gesetzt.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden insgesamt 420 Krebsfälle nachgewiesen, 47 davon bei Patienten der Calciumblocker-Gruppe. Unter Berücksichtigung weiterer Einflußfaktoren, wie Rauchen, Alkoholgenuß oder ethnischer Ursprung, war demnach die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 3,7 Jahren an Krebs zu erkranken, bei diesen Patienten um 70% erhöht. Signifikant war der Zusammenhang für Verapamil (Risikofaktor: 2,49) und Nifedipin (1,74), nicht jedoch für Diltiazem (1,22). Das Krebsrisiko stieg außerdem mit zunehmender Dosis.

Bei anderen Arzneimitteln zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, wie ACE-Hemmern, Diuretika, Betablockern oder Digoxin, ließ sich kein Zusammenhang erkennen.

Die Tatsache, daß keine Krebserkrankung außergewöhnlich häufig auftrat, unterstützt die Hypothese einer unspezifischen tumorpromovierenden Wirkung. Dennoch waren einige Krebsarten häufiger als andere. Ein signifikanter Zuwachs wurde bei Gebärmutterkrebs sowie bei kanzerogenen Erkrankungen des blutbildenden Systems dokumentiert. Erhöht war aber auch das Risiko für die ganze Bandbreite kanzerogener Erkrankungen, wie Prostata-, Brust-, Kolon- und Rektumkarzinome. Das Lungenkrebsrisiko allerdings war aus bisher noch ungeklärten Gründen unter der Therapie mit Calciumantagonisten geringer.

Die Ergebnisse wirken auf den ersten Blick überzeugend. Doch die Erhebung, bei der es sich nicht um eine kontrollierte klinische Untersuchung, sondern um eine Beobachtungsstudie handelt, zeigt Schwächen – wie die Autoren selbst anmerken. Kausalzusammenhänge lassen sich unter diesen Studienbedingungen nur schwer herstellen. Eine lückenhafte Datenlage erschwert darüber hinaus die Interpretation. So wurde beispielsweise die Medikation nur zu Studienbeginn erfaßt, und die aufgespürten Krebsfälle können keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Außerdem: In einer neueren israelischen Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Calciumantagonisten und Krebs gefunden werden. Hier wurden Daten von 11 575 Patienten der BIP-(Bezafibrate infarction prevention-)Studie herangezogen, von denen die Hälfte mit Calciumantagonisten behandelt wurden. Innerhalb von 3,2 Jahren war die Häufigkeit von Krebsfällen in beiden Kollektiven mit etwa 7% bis 8% vergleichbar.

Doch die Unsicherheit für Ärzte und Patienten steht im Raum. Wie es sich mit dem kanzerogenen Risiko kurzwirksamer Calciumantagonisten tatsächlich verhält, wird sich letztendlich erst anhand kontrollierter Studien definitiv sagen können. Derzeit kann nur empfohlen werden, beim Einsatz von Calciumantagonisten mit Bedacht vorzugehen, und zwar nicht nur wegen deren potentiellen kanzerogenen Eigenschaften. Auch der negative Einfluß von kurzwirksamen Dihydropyridinen auf das kardiovaskuläre Risiko muß im Auge behalten werden. Die bisherigen Hinweise erhielten vor kurzem Unterstützung durch die MIDAS-(multicenter isradipin diuretic atherosclerosis study-)Studie, bei der während des Studienverlaufs unter Isradipin mehr Hypertoniker an einer Angina pectoris erkrankten als unter Hydrochlorothiazid.

Als Ursache für den negativen Effekt werden akute hämodynamische Veränderungen und eine Stimulation des sympathischen Nervensystems diskutiert – Effekte, mit denen bei langwirksamen Dihydropyridinen und Calciumantagonisten anderer Substanzklassen nicht in diesem Maße gerechnet werden muß.

* Quelle: FESSLER, B.: Deutsche Apotheker Zeitung, 136. Jahrgang, Nr. 42, 17.10.1996

Nebenwirkungen:

Haut:	Flush, Erythromelalgie, Exanthem, Urtikaria, Pruritus
Muskel u. Skelett:	Muskel- oder Gelenkschmerzen
Nervensystem:	Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nervosität, Parästhesien
Gastrointestinaltrakt:	Obstipation, Übelkeit, Gingiva-Hyperplasie
Leber:	Erhöhung der Transaminasen und/oder alkalischen Phosphatase
Endokrinum:	Gynäkomastie unklarer Genese, Prolaktinspiegelerhöhung
Herz, Kreislauf:	AV-Block I. und II. Grades, im Extremfall totaler AV-Block, Asystolie, Vorhoffarrhythmien (i.v.), Bradykardie, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, unerwünschte Blutdrucksenkung
Gefäße:	Knöchelödeme
Atemwege:	Bronchospasmus (i.v.)
Immunsystem:	Allergische Reaktionen (Exantheme, Urtikaria, Pruritus; sehr selten angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom; Bronchospasmus (i.v.); Erhöhung der Transaminasen u./od. alkalischen Phosphatase)

Symptome:

Vergiftungserscheinungen bei Kindern und chronischen Alkoholkranken wesentlich stärker ausgeprägt. Blutdruckabfall zum Teil mit Nausea, kalten Extremitäten und peripherer Zyanose, Sinusbradykardie, AV-Block, systolischer Herzstillstand, Bewußtlosigkeit, Miosis, Acidoseatmung.

Bei Vergiftungen mit größeren Mengen von Retardpräparaten ist zu beachten, daß eine Wirkstofffreisetzung und Resorption im Darm noch länger als 48 Stunden nach der Einnahme erfolgen kann. In Abhängigkeit vom Einnahmezeitpunkt ist damit zu rechnen, daß in der gesamten Länge des Magen-Darm-Kanals vereinzelt Agglomerate verquollener Tablettenreste, die als Wirkstoffdepots fungieren, vorhanden sein können.

Therapie:

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

Giftentfernung: Bei oraler Aufnahme Erbrechen auslösen oder Magenspülung.

Blutdruckabfall: Volumensubstitution, ggf. Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin.

Bradykardie, AV-Block II. oder III. Grades: Atropin, Orciprenalin, ggf. Schrittmachertherapie.

Abnahme des Herzminutenvolumens oder Auftreten von Herzinsuffizienz: Herzglykoside, Dopamin, Dobutamin.

Herz-Kreislauf-Stillstand: Externe Herzmassage, künstliche Beatmung, EKG-Überwachung, nachfolgend intensivmedizinische Maßnahmen wie Defibrillation oder Schrittmachertherapie.

Literatur

BRAUN, S.: Calcium channel antagonists and mortality in patients with coronary artery disease: analysis of 11 575 patients. XVIIIth Congress of the European Society of Cardiology., Birmingham, 25.–29. August 1996

CHOBANIAN, A. V.: Calcium channel blockers: Lessons learned from MIDAS and other clinical trials. J. Am. Med. Assoc. 276, 829–830 (1996)

DARGUE, H.J.: Calcium-channel blockers and the clinicians. Lancet 348, 488 (1996)
arzneitelegramm 9/96

PAHOR, M. et al.: Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. Lancet 348, 493–497 (1996)