

Lisinopril

Synonym:

N-[N(2)-[(S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysil]-L-prolin

Handelspräparate:

Zeneca:

Acerbon

DuPunt Pharma:

CORIC

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:

Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. Akuter Myokardinfarkt - bei Pat., die hämodynamisch stabil sind (systolischer Blutdruck > 100 mmHg, Serumkreatininkonzentration < 1,8 mg/dl u. Proteinurie < 500 mg/24 Std.). Lisinopril sollte vorzugsweise zusammen mit Nitraten - zusätzl. zur üblichen Infarkt-Standardtherapie gegeben werden.

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), Schwangerschaft, Stillzeit

Cave: Akute Gefahr lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen bei:

Gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern im Rahmen einer Dialyse oder Hämofiltration mit Polyacrylnitrilmethyl-sulfonat-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69“)

Gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat

Gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern während einer Desensibilisierungstherapie mit Insektengiften

Toxizität:

Nebenwirkungen:

Haut:	Hautreaktionen wie Exantheme, Urtikaria, Pruritus, angioneurotisches Ödem, schwerwiegende Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme), Psoriasiforme Exantheme, Photosensibilität, Haarausfall, Onycholyse
Muskeln und Skelett:	Myalgien, Arthralgien/Arthritis
Nervensystem u. Psyche:	Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Zentralnervöse Störungen (z.B. Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Verwirrtheit), Parästhesien
Augen:	Sehstörungen

Ohren:	Ohrensausen, Gleichgewichtsstörungen
Geschmack:	Geschmacksstörungen, vorübergehender Geschmacksverlust
Gastrointestinaltrakt:	Gastrointestinale Störungen, Pankreatitis, Ileus
Leber, Galle:	Leberfunktionsstörungen (Hepatitis), Cholestatischer Ikterus fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose, manchmal mit letalem Ausgang
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, zerebraler Insult
Gefäße:	Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik, Vaskulitiden
Atemwege:	Bronchitis, trockener Reizhusten, Atemnot, Sinusitis, Rhinitis, Bronchospasmen, Allergische Alveolitis (eosinophile Pneumonie), Kehlkopf-, Rachen- u. Zungenschwellung
Blut:	Blutbildveränderungen: z.B. Thrombopenie, Leukopenie, Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukozytose, Eosinophilie
Urogenitaltrakt:	Impotenz, Gynäkomastie, Funktionelle Nierenfunktionsstörungen od. Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung (gelegentlich), in Einzelfällen bis zum akuten Nierenversagen, Proteinurie
Immunsystem:	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen wie Exanthem, Urtikaria, Pruritus, angioneurotisches Ödem, schwerwiegende Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Fieber, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Vaskulitiden, Eosinophilie, Leukozytose, erhöhte ANA-Titer

Symptome:

Schwere Hypotonie, Bradykardie, Kreislaufschock, Elektrolytstörung, 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 H₂-Rezeptorenantagonisten empfohlen.

Zusätzl. zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-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 Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Elektrolyt- und Kreatininkonzentration im Serum sind ständig zu überwachen.

Besonderheiten:

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-Methallylsulfonat-)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), Auslöder oder zumindest Mitverursacher der anaphylaktoiden Reaktion 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 Polyacryl-Membranen im Rahmen einer Dialysebehandlung oder Hämofiltration bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten und die epidemiologischen Untersuchungen zur Häufigkeit ihrer 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

- TIELEMANS, C., et al.: *Kidney Int.* 38 (1990) 982.
VERRESEN, L., et al.: *Lancet* 336 (1990) 1360.
JADOUL, C.: *Lancet* 337 (1990) 1360.
ALVARES-LARA, M. A., et al.: *Lancet* 337 (1991) 370.
TIELEMANS, C., et al.: *Lancet* 337 (1991) 371.
PARNES, E. I., SHAPIRO, W. B.: *Kidney Int.* 40 (1991) 1148.
SCHAEFER, A. E.: *Dt. Ärzteblatt* 89 (1992) 700 (Zusammenfassung).
BRUNET, Ph., et al.: *Am. J. Kidney Dis.* XIX (1992) 444.
VAN ES, A., et al.: *Lancet* 337 (1991) 112.
LEMKE, H. D., FINK, E.: *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (1992) 727.