

Apotheker Dr. Alexander Ravati,
Dr. Ravati-Seminare und Festung-Apotheke, Koblenz

Impotenz durch β -Blocker?

Lektor: Prof. Dr. Georg Kojda, Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract: A 59 year old male with arterial hypertension, who received the betablocker metoprolol in addition to oral vasodilator therapy (lercanidipin + lisinopril), showed signs of a tremor during his visit in the pharmacy. The dialog with the patient revealed severe compliance-problems concerning the Betablocker. The patient reported about respiratory impairment and erectile dysfunction, due to dose-elevation of metoprolol from 2 x 50 mg to 2 x 100mg. We discuss the correlation of the symptoms with the conditions of the therapy and propose alternative pharmacological strategies to solve the problems. (Apothekenmagazin 2006;24(03):54-56).

Fallbeschreibung

Der Stammkunde Herr Henger (Name geändert), betrat die Apotheke und übergab das dargestellte Rezept, mit den Arzneimitteln zur Behandlung seiner seit vielen Jahren bestehenden essentiellen arteriellen Hypertonie. Dabei fiel auf, dass seine Hände stark zitterten. Auf meine Frage, ob der Patient die Dauermedikation der Antihypertensiva auch gut vertrage, antwortete er zunächst, dass alles bestens sei. Erst beim mehrfachen Nachhaken bezüglich des auffälligen Tremors gab der Patient zu, dass er den seit ca. fünf Jahren eingesetzten β -Blocker Metoprolol vor einer Woche „versuchsweise“ abgesetzt habe. Diese Maßnahme sei ohne Absprache mit dem Arzt erfolgt, da dieser kein Verständnis für seine Probleme mit dem Medikament gezeigt habe. Als weitere Details berichtete der Kunde, dass er vor ca. vier Wochen die bis dahin gut verträgliche Metoprolol-Dosis wegen unzureichender Blutdrucksenkung auf ärztliche Anweisung von 2 x 50 mg auf 2 x 100 mg erhöhen musste. Seit dem sei er mit dem Medikament nicht mehr zurecht gekommen. Bei genauerem Nachfragen gab der Patient an, dass er seit der Dosiserhöhung bei sportlichen Aktivitäten (Joggen) schlecht Luft bekommen habe und die körperliche Leistungsfähigkeit auch allgemein eingeschränkt gewesen sei. Vor allem aber belastete ihn eine in Zusammenhang mit der Dosiserhöhung aufgetretene Impotenz, die ihn schon zur Überlegung gebracht habe, Viagra® einzunehmen. Das Absetzen des Metoprolols sei versuchsweise geschehen, um die Reversibilität des derzeitigen unerträglichen Zustands zu testen.

frequenz, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Die Indikationen leiten sich aus diesen Wirkungen ab: Hypertonie, Angina pectoris, tachykarde Arrhythmien, Akut- und Langzeitbehandlung bei/nach Herzinfarkt und Migräneprophylaxe. Je nach Galenik wird durch einmal- (retard) oder zweimal tägliche Einnahme eine Tagesdosis von 50–200 mg angestrebt. Zu den Nebenwirkungen gehören: Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, orthostatische Störungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Müdigkeit, Schwindel, Depressionen, Kopfschmerzen, Alpträume,

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------|---|-------|---------------|----------------------|--|
| Krankenkasse bzw. Kostenträger | | BVG | Hilfsmittel | Impfstoff | Spezial | Stoff | Rezeptpflicht | Apotheken-Nummer / K | |
| BEK | | 6 | 7 | 8 | 9 | | | | |
| Name, Vorname des Versicherten | | Zuzahlung | | Gesamt-Brutto | | | | | |
| Henger, Herbert | | | | | | | | | |
| geb. am | | Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr. | | Faktor | | Taxe | | | |
| 01.07.1946 | | | | | | | | | |
| Kassen-Nr. | Versicherten-Nr. | Status | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Vertragsarzt-Nr. | VK gültig bis | Datum | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Rp., (Bitte Leerräume durchstreichen) | | | | | | | | | |
| Carmen 20 mg FTA N3 | | | | | Dr. Maximilian Maximus | | | | |
| Metoprolol ratio 100 TAB N3 | | | | | Internist und Sportmedizin | | | | |
| Lisinopril AL 10 mg TAB N3 | | | | | Unterschrift des Arztes Muster 16 (4.2002) | | | | |
| bbb | | | | | | | | | |
| Bei Arbeitsunfall auszufüllen! | | | | | | | | | |
| Unfalltag | Unfallbetrieb oder Arbeitgeberrummer | | | | | | | | |
| | 47102194 | | | | | | | | |

Kurzbeschreibung der FAM

• Metoprolol ratio®

Metoprolol ist ein lipophiler β -Rezeptorenblocker mit relativer β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“). Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus den Blutdruck, die Herz-

Schwitzen, Diarrhöe, Übelkeit und Erbrechen. Bei Diabetikern kann die Erkennung einer Unterzuckerung erschwert sein, weshalb der Patient auf die auch unter β -Blockern noch stark ausgeprägte Hypoglykämie-Symptomatik „Starkes Schwitzen“ hinzuweisen ist. In höheren Dosierungen können durch Metoprolol auch Nebenwirkungen verursacht werden, die durch eine Hemmung von β_2 -Rezeptoren bedingt sind. Hierzu gehören Bronchokonstriktion mit Dyspnoe, insbesondere bei bestehenden obstruktiven Atemwegserkrankungen und Durchblutungsstörungen, die sich in Parästhesien, Kribbeln, Kältegefühle in den Akren bzw. Extremitäten und Impotenz äußern können.

• **Lisinopril AL®**

Der ACE-Hemmer Lisinopril kann wegen seiner langen HWZ einmal täglich (5–40 mg/d) eingenommen werden und ist zugelassen bei Hypertonie und Herzinsuffizienz sowie teilweise (je nach FAM) zur Sekundärprophylaxe bei akutem Myocardinfarkt.

• **Carmen® (Lercarnidipin)**

Lercarnidipin ist ein vaseselektiver Dihydropyridin-Typ Calciumantagonist der 3. Generation (neben Amlodipin, Manidipin und Lacidipin) und wird zur Behandlung der essentiellen Hypertonie 1 x täglich oral eingesetzt.

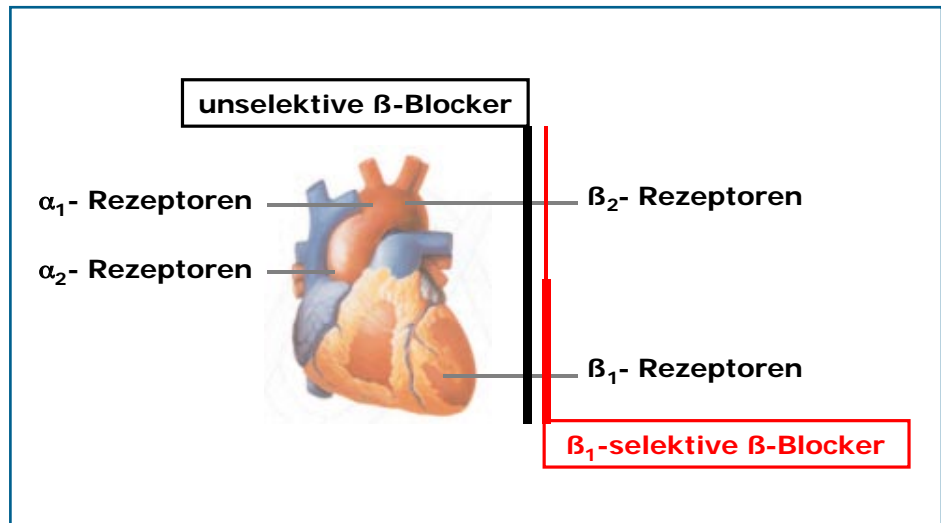
Frage:

Inwieweit können die beschriebenen Symptome beim Absetzen und die Nebenwirkungen des Patienten mit dem β -Blocker in Zusammenhang stehen und welche besser verträglichen Alternativen kommen in Betracht?

Antwort

Die typischen Betablockerwirkungen Blutdrucksenkung, Frequenzminderung, Hemmung der AV-Überleitungsgeschwindigkeit und Verminderung von Zittern werden durch eine kompensatorische Aktivierung der zentralen sympathischen Aktivität und eine Upregulation peripherer β -Rezeptoren teilkompensiert (endogene Gegenregulation). Beim abrupten Absetzen werden die β -Rezeptoren daher durch Adrenalin/Noradrenalin überstimuliert. In der Folge kann es zu starkem Blutdruckanstieg, Herzrasen, Schwitzen und Zittern kommen. Im vorliegenden Fall stellte sich heraus, dass diese Absetz-Symptome in unterschiedlicher Ausprägung alle vorhanden waren.

Die vom Patienten beschriebenen Nebenwirkungen beruhen vermutlich auf einer Blockade von β_2 -Rezeptoren, die wegen der β_1 -Prävalenz des Metoprolols erst in höheren Dosierungen klinisch relevant werden kann. β_2 -Rezeptoren kommen an glatten Muskelzellen vor, z.B. Bronchialmuskulatur, Uterus und Gefäßmuskulatur. Der vorwiegende adrenerge Rezeptor der Gefäßmuskulatur ist in der Regel der β_1 -Rezeptor (Ausnahme Herzkranzgefäße). Noradrenalin und Adrenalin bewirken über den β -Rezeptor eine Vasokonstriktion, während Adrenalin über den vaskulären β -Rezeptor eine Dilatation verursacht. Diese kompensatorische Balance wirkt einer zu starken, unökonomischen Vasokonstriktion bei der Sympathikusaktivierung, vor allem in den Akren und Extremitäten entgegen. Eine pharmakologische Blockade der β_2 -Rezeptoren kann zu verstärkter Vasokonstriktion und damit zu einer Minderdurchblutung der oben genannten Organe führen. Die beschriebenen Nebenwirkungen wie kalte Hände und Füße, Missempfindungen und Impotenz sowie eine Verschlechterung arterieller Durchblutungsstörungen (Schaufensterkrankheit



und M. Raynaud) können so erklärt werden. Ein gehäuftes Auftreten von Impotenz als Nebenwirkung wurde auch in klinischen Studien beschrieben (1). Das abrupte Absetzen eines β -Blockers birgt zu große Gefahren für den Patienten. Blutdrucksteigerungen bis zu hypertensiven Krisen und schwere tachykarde Rhythmusstörungen sind möglich. Daher muss ein β -Blocker ausschleichend abgesetzt werden. Für das Absetzen empfiehlt sich die allgemein bei vielen Arzneistoffen gültige Faustformel: 5–10 % der bisherigen Therapiedauer. Im vorliegenden Fall betrug die Einnahmedauer 5 Jahre, was für eine Absetzdauer von ca. 3–6 Monaten spricht. Dabei kann die Dosis etwa alle 4 Wochen halbiert werden. Da das Absetzen aber den Blutdruck steigern würde, müsste der β -Blocker durch ein anderes blutdrucksenkendes Arzneimittel ohne negativen Einfluss auf Bronchien und Gefäßweite gewählt werden. Als Alternative eignen sich Diuretika (v.a. Hydrochlorothiazid oder Schleifendiuretika), Antisymphotonika wie Clonidin/Moxonidin und vor allem vasodilatierende β -Blocker.

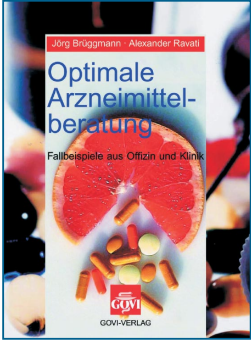
Es empfiehlt sich zur Beseitigung der Compliance-Probleme des Patienten die Arzneimitteltherapie zu modifizieren. Hierzu ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Da β -Blocker nach den Therapie-Leitlinien als Mittel der 1. Wahl sehr empfehlenswert sind (2; 3), könnte der Apotheker dem Arzt einen β -Blocker mit vasodilatierenden Eigenschaften empfehlen (s. Tabelle). Hierzu gehören die Substanzen Carvedilol (Dilatrend®, Querto®, etc.), Nebivolol (Nebilet®) und Celiprolol (Selectol®). Im vorliegenden Fall wären Nebivolol und Celiprolol besser geeignet als Carvedilol, da es sich bei Carvedilol um einen unselektiven β -Blocker (β_2 -Blockade in den Bronchien) handelt. Auf die vaskulären Nebenwirkungen des Patienten könnte sich Carvedilol günstig auswirken, jedoch wären ungünstige Auswirkungen auf die subjektiv empfundene Atemnot bei sportlichen Aktivitäten möglich.

| β -Blocker | Dynamische Eigenschaften | Kinetische Eigenschaften | Zusatzinfo |
|------------------|---|---|--|
| Nebivolol | Vasodilatierend durch Freisetzung von NO im Gefäßendothel | HWZ: 7 h, BV _{abs.} : 12%, Verteilungs-Vol.: 10–40 L/kg, Dosis: 1x5 mg | Günstig bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen |
| Celiprolol | Vasodilatierend durch β_2 -PAA (Partielle Agonistische Aktivität) | HWZ: 7 h, BV _{abs.} : 30–80%, Verteilungs-Vol.: 6 L/kg, Dosis: 1x200–400 mg, Einnahme: nüchtern! | Günstig bei Asthmatikern, Anwendung (außer bei schwerem Asthma) unter Vorsicht möglich |
| Carvedilol | Vasodilatierend durch zusätzliche β -Blockade (CAVE: unselektiver β -Blocker) | HWZ: 7 h, BV _{abs.} : 30%, Verteilungs-Vol.: 1,5–2 L/kg, Dosis 1 x 12,5–50 mg | Günstig bei Herzinsuffizienz, ungünstig bei obstruktiven Atemwegserkrankungen |

Tabelle: Vasodilatierende β -Blocker der 3. Generation Quelle: ABDA-Datenbank, ABDA, Eschborn (4)

Zusatzhinweise

Die Therapie wurde auf Empfehlung des Apothekers auf Nebivolol umgestellt. Der Patient berichtete ca. 4 Wochen später sichtlich begeistert, dass die Probleme beseitigt seien und dass „alles wieder läuft wie geschmiert“. Inwieweit eine Placebo-Wirkung durch die Änderung der Medikation zur Verbesserung der Potenz beigetragen haben könnte, sei einmal dahingestellt. Interessant sind sicherlich die auffallend hohen Placebo-Responder-Raten bei den PDE-Hemmer-Studien (z.B. Viagra®): ca. 30 % Placebo, ca 60 % Verum (5).



Impotenz scheint bei Betablockern als Nebenwirkung um so seltener aufzutreten, je β_1 -prävalenter und je lipophiler die Substanz ist. Da erektile Dysfunktion bei kardioselektiven Betablockern insgesamt eine nur gelegentliche bis seltene Nebenwirkung ist (6), sollte der Apotheker die Patienten nicht grundlos vor Impotenz warnen. Dies könnte neben einer Verschlechterung der Compliance beim Patienten eine Versagensangst auslösen, die letztlich zum eigentlichen Grund für diese Nebenwirkung werden könnte.

Literaturhinweise

- (1) Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):351-7. Review.
- (2) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003 Jun;21(6):1011-53.
- (3) Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga: <http://www.paritaet.org/hochdruckliga>
- (4) ABDA-Datenbank, ABDA, Eschborn
- (5) Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Indirect comparison of interventions using published randomised trials: systematic review of PDE-

Der Autor
Dr. Alexander Ravati



Charlottenstraße 53, 56077 Koblenz
Dr. Alexander Ravati, geboren 1971 in Koblenz, studierte von 1992 bis 1996 Pharmazie an der Friedrich-Wilhelm-Universität in Bonn und erhielt im Januar 1997 die Approbation zum Apotheker. Er promovierte im Dezember 2000 am Pharmakologischen Institut der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Krieglstein mit einer neuropharmakologischen Arbeit zur Rolle von Sauerstoffradikalen in Nervenzellen. Seitdem wirkt er als aktiver Offizin-Apotheker in der väterlichen Festung-Apotheke in Koblenz und begleitet einen Lehrauftrag für Pharmakologie an der Universität Marburg. Außerdem hält Herr Dr. Ravati zahlreiche Seminare und Fortbildungen für Apothekerkammern zu pharmakologischen Themen sowie zur Einführung von Hausapothekenmodellen und speziellen Rechtsgebieten für die Apothekenpraxis. Er gründete im Jahr 2001 die Dr. Ravati-Seminare, die in den Büro-Räumlichkeiten über der Apotheke organisatorisch geführt werden. Dadurch werden mittlerweile bundesweit Repetitorien für Pharmaziestudenten und Pharmaziepraktikanten zur Vorbereitung auf die 3 Staatsexamina des Pharmaziestudiums angeboten. Herr Dr. Ravati ist Autor zahlreicher Bücher und Publikationen, zum Beispiel das Lexikon der Neurowissenschaften, das Lexikon der Biologie und „Optimale Arzneimittelberatung – Fallbeispiele aus Offizin und Klinik“.

- 5 inhibitors for erectile dysfunction. BMC Urol. 2005 Dec 14;5(1):18
- (6) Franzen D, Metha A, Seifert N, Braun M, Hopp HW. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study. Int J Impot Res. 2001 Dec;13(6):348-51.

BUCHVORSTELLUNG

Vorstellung des Lehrbuches von Prof. Dr. Kojda

Priv. Doz. Prof. Dr. Georg Kojda, Mitherausgeber des Apotheken Magazins und Hochschuldozent am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, hat die 2. Auflage seines Lehrbuches

Pharmakologie / Toxikologie systematisch

abgeschlossen. Die Neuauflage ist seit September 2002 im Buchhandel erhältlich.

Der Autor und sein vierköpfiges Mitarbeitererteam haben den derzeitigen Wissensstand in dem umfangreichen Fachgebiet der Pharmakologie und Toxikologie in der 2. Auflage dieses Werkes auf insgesamt 1000 Seiten zusammengetragen. Die systematisierte Darstellung der Fakten und Zusammenhänge macht das Werk zu einem gleichermaßen wertvollen wie hilfreichen Nachschlagewerk für die tägliche Praxis in der Apotheke, bei der pharmazeutischen Beratung und im klinischen Alltag.

Die Neuauflage dieses „Arbeitsbuches“ ist im UNI-MED Verlag, 28211 Bremen, ISBN-Nr. 3-89599-148-1, Tel. 0421/2041-520, erschienen und zu einem Kaufpreis von 39,80 Euro erhältlich.

Pharmakologie/Toxikologie systematisch

2. Auflage

Priv.-Doz. Dr. Georg Kojda
unter Mitarbeit von
Dr. Martin Behne
Dr. Dieter Hafner
Prof. Dr. Michael Wilhelm

