

Knöchelödeme – nicht alle Dihydropyridin-Kalziumantagonisten sind gleich beschaffen¹

Franz H. Messerli^a, Ehud Grossman^b

^a Abteilung Kardiologie, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York, USA

^b Abteilung der Inneren Medizin (EG), The Chaim Sheba Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel-Hashomer, Israel

Summary

Pedal oedema is a common dose dependent adverse effect of dihydropyridine calcium antagonists. Pathogenetic mechanisms leading to pedal oedema are related to a calcium antagonist induced paresis of the precapillary sphincter resulting in intracapillary hypertension. Intracapillary hypertension increases capillary permeability and facilitates oedema formation. Longstanding pedal oedema can lead to hyperpigmentation and dyspigmentation. Calcium antagonist induced pedal oedema is more common in women than in men and increases with age. Recent studies have documented that not all dihydropyridine calcium antagonists are created equal with regard to pedal oedema. For a given fall in blood pressure, lercanidipine and lacidipine are associated with lesser pedal oedema than is amlodipine. The pedal oedema associated with calcium antagonist does not respond well to diuretic therapy since it is not directly caused by sodium retention. The addition of a blocker of the renin angiotensin system (ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker, direct renin inhibitor) by opening the post capillary sphincter diminishes intracapillary pressure and therefore has a mitigating effect on the calcium antagonist induced pedal oedema.

Key words: pedal oedema; calcium antagonists; lercanidipine; hypertension

Inzidenz

Knöchelödeme, eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen der Kalziumantagonisten, sind mit allen Dihydropyridinen beobachtet worden, scheinen jedoch mit den Nicht-Dihydropyridinen Verapamil und Diltiazem in einem geringeren Ausmass aufzutreten. Das Auftreten von Ödemen ist dosisabhängig und kann bei sehr

hohen Dosen von Kalziumantagonisten mehr als 80% betragen [2]. Bei den Initialdosen von Amlodipin oder Felodipin klagen nur zirka 5% der Patienten über Schwellungen in den unteren Extremitäten [3]. Von klinischem Interesse ist die Beobachtung in der COHORT-Studie, dass das Auftreten der Ödeme im Verlaufe der Studie mit allen drei Kalziumantagonisten schrittweise zunahm und den höchsten Wert am Ende der Studie erreichte (trotz der Tatsache, dass die Kalziumantagonisten-Dosis nach 8 Wochen konstant gehalten wurde). Dies zeigt klar, dass Ödeme nicht von vorübergehender Natur sind (d.h. nicht nach einer bestimmten Zeit abklingen), sondern sogar bei Fortführung der Behandlung zunehmen können.

Pathogenese

Knöchelödeme sind meistens nicht mit Salz- und Wasser-Retention verbunden, da sich Dihydropyridin-Kalziumantagonisten als natriuretisch erwiesen haben [7]. Aus diesem Grund sprechen diese Ödeme nicht gut auf eine diuretische Therapie an [8]. Bei empfindlichen Patienten mit Ödemen kann die erhöhte Kapillarpermeabilität zu einem Depot von Erythrozyten ins Interstitium führen, was bei einer längeren Behandlung einen petechienartigen Hautausschlag verursachen kann. Der petechienartige Hautausschlag kann zu Hyperpigmentierung und Verfärbung der ödematösen Gegenden führen (Abb. 1). Pigmentverschiebungen sind meistens weniger reversibel als die Ödeme.

Die vier bestimmenden Faktoren der Kapillarfiltration sind: (1.) der intrakapilläre Druck, (2.) die interstitiellen onkotischen Druckverhältnisse, (3.) die Kapillarpermeabilität und (4.) die Lymphdrainage. Bei einem Wechsel von der Rückenlage in die aufrechte Po-

Interessenkonflikt: Dr. F. Messerli wurde von Roba-Pharm, Switzerland, angefragt, seine Publikation in «The American Journal of Hypertension» zu ändern und upzudaten, jedoch erhielt er kein Honorar. RobaPharm half bei der Übersetzung vom Englischen ins Deutsche.

1 Updated and expanded from: Messerli FH, Grossman E. Pedal oedema – not all dihydropyridine calcium antagonists are created equal. (Editorial) Am J Hypertens. 2002;15:1019–20.

Korrespondenz:

Franz H. Messerli, MD, FACC, FACP
Division of Cardiology
St. Luke's-Roosevelt Hospital Center
Columbia University College of Physicians and Surgeons
1000 10th Avenue, Suite 3B–30
New York, NY 10019, USA
Messerli.f@gmail.com

Abbildung 1

Hyperpigmentierung und Verfärbung im Zusammenhang mit Kalziumantagonisten-Therapie.

**Abbildung 2**

Entwicklung der Kalziumantagonisten.



sition wird die Filtration der Kapillarflüssigkeit durch den veno-arteriolen Reflex, welcher eine orthostatische Vasokonstriktion sowohl im arteriolen als auch im venösen Bereich verursacht, konstant gehalten [9]. Die präkapilläre Vasokonstriktion wird durch die Dihydropyridin-Kalziumantagonisten selektiv vermindert. Als Folge der abgeschwächten Konstriktion der Arteriolen steigt der intrakapilläre Druck (intrakapilläre Hypertonie). Netto führt der kapilläre Überdruck zu einer Filtration von Kapillarflüssigkeit ins Interstitium. Somit spielen die Faktoren der Schwerkraft eindeutig eine unterstützende Rolle und begünstigen die Entstehung von Ödemen in den unteren Extremitäten durch die Kalziumantagonisten [9]. Kalziumantagonisten scheinen die myogene Komponente der Reflexkontrolle der Hautdurchblutung zu blockieren, unabhängig von neuralen, metabolischen oder anderen hormonalen Einflüssen [9].

Die Abschwächung der orthostatischen Vasokonstriktion scheint eine unspezifische Eigenschaft der Di-

hydropyridin-Kalziumantagonisten zu sein. Weshalb aber bestehen dann Unterschiede zwischen den Kalziumantagonisten bezüglich der Knöchelödeme? Experimentelle Daten haben gezeigt, dass im Gegensatz zu den traditionellen Kalziumantagonisten, welche vor allem die afferenten Arteriolen der Nieren erweitern, Lercanidipin auch einen deutlichen Effekt auf die efferenten Arteriolen hat [10]. Somit bewirkt Lercanidipin eine balanciertere prä- und postglomeruläre Dilatation. Solch eine ausbalancierte Vasodilatation findet wahrscheinlich auch in anderen Kapillarbereichen statt und reduziert dadurch den kapillaren Hochdruck und Ödeme in der Knöchelregion. Die neueren Kalziumantagonisten wie Lercanidipin unterscheiden sich von den älteren Substanzen durch eine kontinuierliche Diffusion zum Wirkort, indem sie in den Zellmembranen verbleiben und eine lange Rezeptor-Halbwertszeit aufweisen (Abb. 2).

Da die Knöchelödeme der Kalziumantagonisten durch den kapillären Hochdruck verursacht werden, liegt es nahe, dass eine Substanz, welche den intrakapillären Druck normalisiert, diese Ödeme vermindern kann. Kapillärer Hochdruck kann durch venöse Dilatation verringert werden. Sowohl für ACE-Hemmer [3] als auch Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten wurde gezeigt, dass sie diesbezüglich dem Kalziumantagonisten-Effekt entgegenwirken. Man darf nicht vergessen, dass in der COHORT-Studie eine Anzahl der Patienten unter Lercanidipin dennoch Ödeme in der Fussgegend aufzeigte, obwohl die Häufigkeit niedriger war als bei Patienten unter Amlodipin. Somit ist die Kombination eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit einem Kalziumantagonisten in der klinischen Praxis sicherlich nützlich.

Klinische Studien

Die im Jahre 2002 von Leonetti und einer Gruppe italienischer Prüfärzte geführte COHORT-Studie [1] liefert uns überzeugende und herausfordernde Daten bezüglich einer bekannten Nebenwirkung der Kalziumantagonisten, nämlich dem Knöchelödem. In dieser multizentrischen Doppelblind-Studie mit Parallelgruppen, die mehr als 800 ältere Patienten einschloss, wies Amlodipin eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Inzidenz an Knöchelödem auf (19%) als Lercanidipin (9%) und Lacidipin (4%). Die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund von Ödemen und Symptomen im Zusammenhang mit Ödemen war abermals signifikant höher in der Amlodipingruppe im Vergleich zur Lercanidipin- oder Lacidipingruppe. Die Blutdrucksenkung war in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar. Diese sorgfältig durchgeführte Studie deutet darauf hin, dass das Auftreten von Knöchelödem mit «membranophilen» Kalziumantagonisten, wie zum Beispiel Lercanidipin oder Lacidipin, bei vergleichender Blutdrucksenkung signifikant geringer ist als mit Kalzium-

Tabelle 1
Zusammenfassung der diversen Studien.

Randomisierte, vergleichende Studien (n = 1626)				
Autor Publiziert im Jahr Design	Patientenanzahl (n) Dauer der Behandlung	Behandlungen Start (Titration); Dosis in mg	Klinische Wirksamkeit	Klinische Verträglichkeit
Fogari [11] 2000 Randomisiert, doppelblind	n = 60 12 Wochen	LER 10 (20) NIF ^{GITS} 30 (60)	SBD / DBD: mm Hg (Mw ± StA) BL: 163 ± 5 / 98 ± 4 W12: 144 ± 5 / 86 ± 4 ^a BL: 162 ± 6 / 97 ± 4 W12: 144 ± 5 / 86 ± 3 ^a	Knöchel-Fussvolumen (ml) BL: 1281 ± 138 W12: 1425 ± 156 BL: 1296 ± 138 W12: 1580 ± 179 ^b
Leonetti [12] 2002 Randomisiert, doppelblind	Alter ≥60 n = 828 6 Monate, optional bis 24 Monate	LER 10 (20) AML 5 (10) LAC 2 (4)	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) -30 ± 1 / -15 ± 1 mm Hg -30 ± 1 / -15 ± 1 mm Hg -29 ± 1 / -14 ± 1 mm Hg	Ödeme / Schwellung / Schweregefühl im Bein (% Patienten) 9335 33 19,0 50 45 4,3 43 31
Cherubini [13] 2003 Randomisiert, doppelblind	Alter ≥65 n = 324 24 Wochen	LER 5 (10) LAC 2 (4) NIF 30 (60)	ΔSBP / ΔDBP mm Hg (Mw ± StA) -27 ± 13 / -18 ± 8 mm Hg -26 ± 15 / -17 ± 8 mm Hg -29 ± 11 / -18 ± 6 mm Hg	Häufigkeit von Ödemen (% Patienten) 2,8 7,5 10,1
Lund-Johansen [6] 2003 Randomisiert, offen	Postmenopausale Frauen n = 92 8 Wochen	LER 10 (20) AML 5 (10)	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) -23 ± 1 / -11 ± 1 mm Hg -25 ± 2 / -13 ± 1 mm Hg	Ödeme / Schwellung / Schweregefühl im Bein (% Patienten) 9,8 22 12 33,3 ^c 64 ^d 47 ^d
Pedrinelli [14] 2003 Randomisiert, einfachblind	Beginn der Behandlung n = 22 2 + 2 Wochen	LER 20 AML 10	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) BL: 146 ± 16 / 93 ± 13 W4: 138 ± 9 / 86 ± 9 ^e BL: 148 ± 17 / 95 ± 11 W4: 137 ± 13 / 84 ± 9 ^e	Beingewicht in g (Median Δ BL/W4) 34 g 71 g ^f
Offene Studien (n = 30940)				
Cafiero [15] 1997 Langzeit	n = 355 12 Monate	LER 10 (20/30)	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) BL: 162 ± 13 / 99 ± 17 M12: 136 ± 10 / 80 ± 5 Δ _{w4} SBP / Δ _{w4} DBP mm Hg (Mw ± StA) -12 ± 9 ^g / -10 ± 4 ^g mm Hg	Häufigkeit von UAW (%): 10 mg / 20 mg - Ödeme 1,4 1,7 - Kopfschmerzen 2,3 08, - Hitzewallung 1,1 0,8
Barrios [16] 2002	n = 9059 3 Monate	LER 10	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) BL: 160 ± 10 / 96 ± 7 M3: 141 ± 11 / 83 ± 7 Signifikante Reduktion des SBD / DBD nach 1 Monat (p <0,001)	Häufigkeit von UAW (%) - Ödeme 1,2 - Kopfschmerzen 2,9 - Hitzewallung 1,1
Schwinger [17] 2002 Ältere Patienten Diabetes mellitus	n = 7046 3 Monate	LER 10 LER + CT	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) Alle Patienten -26 / -14 Patienten älter als 65 -26 / -13 Patienten mit Diabetes -26 / -13	Häufigkeit von UAW (% aller Patienten) - Ödeme 0,4 - Kopfschmerzen 0,2 Die Häufigkeit der UAW bei Patienten älter als 65 und/oder mit Diabetes war nicht signifikant höher
Allaert [18] 2003	n = 8981 2 Monate	LER 10	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) -19 ± 14 ^h / -11 ± 10 ^h mm Hg	Häufigkeit von UAW (%) - Ödeme 1,7 - Kopfschmerzen 1,0 - Flush 1,3
Borghi [4] 2003 Vergleichende Doppel-crossover- Studie	Cross-over 4 Wochen Cross-over 4 Wochen	KKB LER 10 (20) KKB	SBD / DBD: Frauen – Männer (Mw ± StA) BL: 146 ± 14 / 87 ± 8 – 144 ± 12 / 88 ± 6 W4: 140 ± 10 / 85 ± 6 – 144 ± 12 / 88 ± 7 W8: 140 ± 11 / 85 ± 5 – 142 ± 5 / 86 ± 3	Häufigkeit von Ödemen (%) 90 52 ⁱ 87
Barrios [19] 2004 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	n = 3175 6 Monate	LER 10 (20)	SBD / DBD: mm Hg (Mw ± StA) BL 160 ± 12 / 95 ± 7 M6 136 ± 10 / 80 ± 7	Häufigkeit von UAW (%) - Ödeme 5,1 - Kopfschmerzen 3,3 - Hitzewallung 2,5
Burnier 2007 [5] Erstbehandlung, Kombination und Substitution	n = 2199 2 Monate	LER 10 (20) LER 10 (20) LER 10 (20)	ΔSBD / ΔDBD mm Hg (Mw ± StA) Erstbehandlung -25 ± 15 / -13 ± 9 Kombination -25 ± 18 / -12 ± 10 Substitution -21 ± 18 / -11 ± 10	Behandlungsabbruch wegen UAW (%) - Ödeme 1,8 - Kopfschmerzen 0,8 - Hitzewallung 0,9

^a p <0,001 versus BL; ^b p <0,001 versus LER; ^c p = 0,011 versus LER; ^d p <0,001 versus LER; ^e p <0,001 versus BL; ^f Signifikant höhere Beingewichtszunahme mit AML im Vergleich zu LER (p = 0,006); ^g p <0,001; ^h p <0,0001 im Vergleich zur BL; ⁱ Die Anzahl der Ödeme wurde unter LER um 46% reduziert (p <0,001) und erhöhte sich wieder unter KKB; LER = Lercanidipin; AML = Amlodipin; KKB = Kalziumkanalblocker; LAC = Lacidipin; NIF = Nifedipin; SBD = systolischer Blutdruck; DSB = diastolischer Blutdruck; Δ = Differenz; Mw = Mittelwert; StA = Standardabweichung; BL = Basiswert; W = Woche; M = Monat; UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

antagonisten der zweiten Generation wie Amlodipin, Nifedipin, Felodipin oder Isradipin.

Andererseits hat die von Borghi [4] und einer Gruppe von Ärzten durchgeführte Challenge-Rechallenge-Studie gezeigt, dass diese Ödeme reversibel sind und sich nach einer Umstellung (Challenge) auf den «membranophilen» Kalziumantagonisten Lercanidipin bei mehr als der Hälfte der Patienten innerhalb von vier Wochen zurückbildeten. Dass diese Ödeme effektiv von den vorher verabreichten Kalziumantagonisten induziert worden waren, wurde mit dem erneuten Auftreten der Ödeme nach Reexposition mit dem vor der Studie verabreichten Kalziumantagonisten (Rechallenge) bestätigt. Die Reduktion der durch andere Kalziumantagonisten induzierten Ödeme nach einer Umstellung auf Lercanidipin wurde unter anderem auch in einem Schweizer Praxiserfahrungsbericht mit über 2000 Patienten bei 500 Schweizer Ärzten beobachtet und von Burnier publiziert [5]. Die Bildung von Ödemen kann auch durch objektive Messmethoden (Messung des Beinvolumens mittels Wasserverdrängung) bestimmt werden. Lund-Johanson hat mit einer norwegischen Forschungsgruppe gezeigt, dass bei postmenopausalen Frauen mit Bluthochdruck das durchschnittliche Beinvolumen bei Behandlung mit Amlodipin signifikant zugenommen hat und höher ist als bei einer Behandlung mit Lercanidipin, und dies bei einer vergleichbaren Reduktion des Blutdruckes [6].

Schlussfolgerungen

Die Botschaften, welche praktizierende Ärzte von der COHORT-Studie mit nach Hause nehmen können, sind einfach und direkt ableitbar. Erstens bewirkt Lercanidipin, ein neuer membranophiler Kalziumantagonist, bei vergleichbarer Blutdrucksenkung weniger Ödeme in der Fussgegend als Amlodipin. Zweitens kann das geringere Auftreten von Knöchelödemen mit der dilatatorischen Wirkung von Lercanidipin auf die kleinen Venen erklärt werden, was den kapillären Hochdruck senkt und den transkapillären Flüssigkeitsaustritt vermindert. Drittens und zu guter Letzt können bei anfälligen Patienten Ödeme auch mit Lercanidipin ein Problem bleiben; in diesen Fällen kann eine Kombinationstherapie entweder mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten angemessen sein.

Literatur

- Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A, on behalf of the COHORT Study Group: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine vs. amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* (in press).
- Messerli FH, Feng Z. Vasodilatory edema: synergistic effect of high-dose calcium antagonist/ACE inhibitor combination therapy (Abstract). *Am J Hypertens*. 1999;12:121A.
- Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2000;86:1182–7.
- Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E; Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press Suppl*. 2003;12 (Suppl. 1):14–21.
- Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(14):2215–23.
- Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, Wessel-Aas T, Risberg K, Ronnevik PK, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens*. 2003;21(5):1003–10.
- Epstein M. Natriuretic effect. *Cardiovasc Drug Rev*. 1991;9:399–413.
- Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 2001;14:963–8.
- Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001;15:455–61.
- Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;35:775–9.
- Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Comparative Effect of Lercanidipine and Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System on Ankle Volume and Subcutaneous Interstitial Pressure in Hypertensive Patients: A Double-Blind, randomized, Parallel-Group Study. *Curr Ther Res*. 2000;61(12):850–61.
- Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. Tolerability of Long-Term Treatment With Lercanidipine Versus Amlodipine and Lacidipine in Elderly Hypertensive. *Am J Hypertens*. 2002;15(11):932–40.
- Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003; 37:203–12.
- Pedrinelli R, Dell’Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21:1969–73.
- Cafiero M, Giasi M. Long Term (12-Month) Treatment with Lercanidipine in Patients with Mild to Moderate Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 2):45–9.
- Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Daily Clinical Practice. The ELYPSE Study. *Blood Press*. 2002;11:95–100.
- Schwinger RH, Schmidt-Mertens A. The new lipophilic calcium channel blocker Lercanidipine combines high antihypertensive efficacy with low side effects. *Dtsch Med. Wochenschr*. 2002;127 (Suppl 1):13.
- Allaert FA, Scart-Gres C, Bassous M, et al. Efficacité, tolérance et observance de Zanidip® (Lercanidipine) dans le traitement de l’hypertension artérielle essentielle en pratique quotidienne de médecine générale. *Angéiologie*. 2003;55(3):1–8.
- Barrios V, Calderon A, Navarro A, et al. Lercanidipine in an Effective and Well Tolerated Drug in Essential Hypertension, Independently of the Cardiovascular Risk. The LAURA study. *J Hypertens*. 2004;22 (Suppl. 2):Poster P2.295 14th European Meeting of Hypertension, Paris, France.