pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 18 Nummer 6/1996

Nebenwirkungen aktuell

ALENDRONAT

Alendronat ist ein neues Bisphosphonat, das zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt werden kann. Das Medikament ist in dieser Zeitschrift erst vor kurzem besprochen worden (pharma-kritik 1996; 18: 9-11). Die folgenden Berichte ergänzen die Information zu den bereits erwähnten ösophagealen Problemen.

Markenname: Fosamax®

Ösophagitis

Eine 73jährige Frau ohne eine Vorgeschichte von gastrointestinalen Problemen verspürte 12 Stunden nach der ersten Einnahme von Alendronat (10 mg) starke Thoraxschmerzen und Dysphagie. Nach der dritten Dosis war der Thoraxschmerz so stark, dass das Medikament abgesetzt und die Frau in eine Intensivpflegestation aufgenommen werden musste. Die Patientin hatte das Medikament am frühen Morgen mit einem ganzen Glas Wasser eingenommen und hatte sich erst eine halbe Stunde später nochmals zum Schlafen hingelegt. Endoskopisch fand sich eine *schwere ulzeröse Ösophagitis*. Die Erkrankung erforderte intensive Behandlung (parenterale Ernährung, H_2-Blocker intravenös, Morphin, später Omeprazol [Antra®] und Sucralfat [Ulcogant® u.a.]). Nach einem Monat war die Patientin wieder weitgehend symptomfrei.
Zwei weitere Frauen, die Alendronat allerdings jeweils nur mit einem halben Glas Wasser genommen hatten, mussten das Medikament nach 10 Tagen bzw. zwei Monaten wegen Schluckbeschwerden absetzen. In beiden Fällen konnten *Ösophagus-Ulzera* nachgewiesen werden. Auch diese beiden Patientinnen benötigten eine mehrwöchige Behandlung mit säurehemmenden Medikamenten.
Gemäss einer Analyse der der Herstellerfirma vorliegenden Meldungen hatten bis zum 5. März 1996 199 Personen ösophageale Nebenwirkungen erlitten. Bei 51 (26%) der Betroffenen wurde die Nebenwirkung als schwerwiegend («serious» oder «severe») bezeichnet. Die häufigsten Diagnosen lauteten: Ösophagus-Ulzera, Ösophagitis und erosive Ösophagitis. Ergänzende Informationen stehen nur für einen Teil der Patientinnen zur Verfügung. Es scheint jedoch, dass mindestens die Hälfte das Medikament mit zu wenig Wasser einnahm und/oder sich schon kurz nach der Einnahme hinlegte.
De Groen PC et al. N Engl J Med 1996; 335: 1016-21

Das Risiko, an schweren ösophagealen Schleimhautläsionen zu erkranken, ist also besonders dann gross, wenn man Alendronat nicht genau nach Vorschrift einnimmt. Ich wiederhole deshalb hier die Einnahmevorschriften noch einmal so, wie sie im oben erwähnten Bericht formuliert sind: Alendronat soll mit einem vollen Glas Wasser (min. 2 dl) eingenommen werden. Die Patientinnen dürfen sich frühestens nach 30 Minuten und erst ***nach*** *dem Frühstück wieder hinlegen. Die Einnahme vor dem Aufstehen oder vor dem Zubettgehen soll unbedingt vermieden werden. Beim Auftreten von Schluckbeschwerden, retrosternalen Schmerzen oder verstärktem Magenbrennen muss das Medikament abgesetzt werden.*

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Alendronat
Aphasie (Nifedipin)
Arrhythmien (Sotalol)
Chlormezanon
Exantheme (Chlormezanon)
Hemiparese (Nifedipin)
Hepatitis (Chlormezanon)
Herzinfarkt (Nifedipin)
Hypotonie (Nifedipin)
Leberfunktionsstörungen (Chlormezanon)
Nekrolyse, toxische epidermale (Chlormezanon)
Nifedipin
Ösophagitis (Alendronat)
Sinusstillstand (Sotalol)
Sotalol
Stevens-Johnson-Syndrom (Chlormezanon)
Torsades de pointes (Sotalol)

Texte dieser Ausgabe
zusammengestellt von T. Kappeler und B. Staub,
kommentiert von E. Gysling

CHLORMEZANON

Chlormezanon wirkt zentral beruhigend und muskelrelaxierend. Bis vor kurzem war die Substanz in der Schweiz als Monopräparat und in Kombination mit Paracetamol (in Deutschland zusätzlich mit Codein) erhältlich. Die folgenden Berichte zeigen die Probleme auf, die den Hersteller bewogen haben, Chlormezanon weltweit aus dem Handel zu ziehen.

Markennamen: Trancopal®, Trancopal compositum®

Fixes Arzneimittelexanthem

Ein 26jähriger Mann wurde zur Abklärung eines Arzneimittelexanthems, das schon wiederholt aufgetreten war, in eine dermatologische Poliklinik überwiesen. Unmittelbar vor dem neuesten Auftreten des Exanthems hatte er wegen eines Infektes der oberen Luftwege Paracetamol (z.B. Panadol®), Ephedrin (z.B. enthalten in Pectocalmine®), Chlorphenaminmaleat (enthalten z.B. in Contac® Schnupfen), Chlormezanon und Vitamine zu sich genommen. Die körperliche Untersuchung zeigte *begrenzte, dunkelbraune Flecken* an Gesicht und oberen Extremitäten. Ein lokaler Allergietest mit allen Medikamenten ergab für Chlormezanon eine positives Resultat, und mit der erneuten oralen Verabreichung des Medikamentes konnten innerhalb von sechs Stunden identische Läsionen provoziert werden.
Lee AY, Lee YS. Ann Pharmacother 1991; 25: 604-5

Fixes bullöses Arzneimittelexanthem

Acht Stunden nach der rektalen Verabreichung eines Paracetamol-Chlormezanon-Präparates verspürte eine 45jährige Frau Juckreiz und ein brennendes Gefühl an beiden Fusssohlen. Diese Symptome entwickelten sich in der Folge zu einem *Erythem mit Blasenbildung.* Das Medikament wurde abgesetzt. Während die epikutane Reexposition für die zwei Arzneistoffe negativ verlief, konnte mit der oralen Gabe von 50 mg Chlormezanon an beiden Fusssohlen erneut ein ödematöses Erythem provoziert werden.
Rademacher D et al. Contact Dermatitis 1995; 32: 117

Eine 43jährige Patientin klagte seit einem Jahr wiederholt über zuerst juckende und in der Folge schmerzende Exantheme an beiden Händen und unterhalb der Brust. Bei der Untersuchung fanden sich an den Händen bis zu 2 cm grosse, scharf begrenzte, ödematöse, düsterrote Erytheme mit zentralen hämorrhagischen Blasen und ein kreisrundes *Erythem mit beginnender Blasenbildung* unterhalb der linken Brust. Die Patientin hatte regelmässig Ibuprofen (Brufen® u.a.), Allopurinol (Zyloric® u.a.), ein kombiniertes Blutdruckmittel (Atenolol/Chlortalidon, z.B. Tenoretic®), verschiedene pflanzliche Präparate, Ornithinaspartat (in der Schweiz nicht erhältlich) und ein Kombinationspräparat aus Chlormezanon, Paracetamol und Codein eingenommen. Während im Hauttest keiner der Arzneistoffe einen Anhaltspunkt für eine Allergisierung lieferte, ergab sich unter der wiederholten oralen Exposition von Chlormezanon ein positiver Befund: Schon 30 Minuten nach der Einnahme trat das Exanthem wieder auf. Bei der erneuten Gabe 2 Monate später war auch die *Unterlippenschleimhaut* betroffen.
Wagner S, Hertl M. Z Hautkr 1996; 71: 226-8

Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Um die relativen Risiken für das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse bestimmter Medikamente festzulegen, wurde eine multinationale Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. 245 Fälle (89 Patienten mit *Stevens-Johnson-Syndrom,* 80 mit *toxischer epidermaler Nekrolyse* und 76 mit einer Mischform) wurden 1147 Kontrollen gegenübergestellt. Mit den höchsten Risiken für eine der Hauterkrankungen war die Einnahme von Sulfonamid-Antibiotika, speziell von *Cotrimoxazol* (Bactrim® u.a.), oder von *Chlormezanon* behaftet: Unter Cotrimoxazol war das *relative* Risiko um den Faktor 160, unter Chlormezanon um den Faktor 62 erhöht. Für Chlormezanon bedeutet dieses hohe relative Risiko in absoluten Zahlen, dass unter 1 Million Anwendern des Medikamentes innerhalb einer Woche 1,7 Fälle solch schwerer Hautreaktionen zu erwarten sind. Signifikant erhöhte Risiken wurden ferner für andere Antibiotika (Aminopenicilline, Chinolone, Cephalosporine, Makrolide, Tetrazykline und Imidazole), und für Antiepileptika (Phenobarbital, Carbamazepin [Tegretol® u.a.], Phenytoin [Epanutin® u.a.], Valproinsäure [Depakine® u.a.]), Oxicam-Antirheumatika (Piroxicam [Felden® u.a.], Tenoxicam [Tilcotil®]), Allopurinol (Zyloric® u.a.) und Kortikosteroide errechnet.
Roujeau JC et al. N Engl J Med 1995; 333: 1600-7

Ein HIV-positiver Patient erhielt wegen Rückenschmerzen Chlormezanon (400 mg/Tag). Als die Behandlung sechs Monate später erneut aufgenommen wurde, entwickelte der Mann Fieber und Eruptionen an Haut und Schleimhäuten, die als Lyell-Syndrom diagnostiziert wurden. Zwei Wochen nach Absetzen des Präparates besserte sich sein Zustand.
Rosenthal E et al. Rev Méd Int 1991; 12 (Suppl): 169

Schwere Leberfunktionsstörung

Eine 39jährige Frau, die seit mehreren Jahren Chlormezanon (3mal 100 mg/Tag) erhalten hatte, nahm *in suizidaler Absicht* 120 100-mg-Tabletten ein. Sechs Stunden später wurde sie komatös, mit niedrigem Blutdruck, einer leichten Tachykardie und Atemschwierigkeiten aufgefunden. Nach der Stabilisierung ihres Zustandes im Spital wurde eine *schwere Leberfunktionsstörung* festgestellt: Die Leberenzyme waren sehr stark erhöht und die Prothrombin-Zeit verlängert. Mikroskopisch war eine diffuse hydropische Degeneration und Nekrose der Leberzellen sichtbar. Eine virale oder metabolische Ätiologie konnte ausgeschlossen werden. Die Leberwerte besserten sich binnen einer Woche und nach 10 Tagen wurde die Frau

nach Hause entlassen. Dieser Fall illustriert gemäss den Autoren die *akute Toxizität* von Chlormezanon und nicht etwa eine allergische Reaktion.
Sheu BS et al. Am J Gastroenterol 1995; 90: 833-5

In der 27. Schwangerschaftswoche erkrankte eine 29jährige Frau, die seit 3 Wochen gegen Muskelspasmen Chlormezanon (600 mg/Tag) eingenommen hatte, an einer *fulminanten Hepatitis*. Mittels Kaiserschnitt konnte ein gesundes Kind entbunden werden. Die komatöse Frau erhielt eine Lebertransplantation. Die histologische Untersuchung der erkrankten Leber zeigte eine ausgedehnte Zellnekrose ohne Hinweise auf eine chronische oder virusbedingte Erkrankung. Nach 37 Tagen konnten Frau und Kind aus dem Spital entlassen werden.
Bourliere M et al. J Gastroenterol Hepatol 1992; 7: 339-41

Nutzen und Risiken von Arzneimitteln müssen kontinuierlich neu eingeschätzt werden, wenn wir wirklich eine optimale Therapie sichern wollen. In Anbetracht des relativ bescheidenen Nutzens von Chlormezanon und der sich häufenden Berichte über (zugegebenermassen seltene) Nebenwirkungen drängte sich in diesem Fall zweifellos eine Neubeurteilung auf. Der Entscheid, das Medikament aus dem Handel zu ziehen, ist sinnvoll. Das Konkurrenzpräparat Chlorzoxazon (in Parafon®) hat zwar ebenfalls ein hepatotoxisches Potential; Berichte über gefährliche Hautreaktionen scheinen jedoch nicht vorzuliegen.

SOTALOL

Gemäss dem Arzneimittelkompendium der Schweiz ist Sotalol bei verschiedenen Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonie sowie zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt indiziert. In den USA ist es dagegen nur zur Behandlung lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien zugelassen. Das handelsübliche Präparat ist ein Razemat, der aus der links- und der rechtsdrehenden Form besteht. Die betablockierende Wirkung wird fast ausschliesslich durch die L-Form vermittelt und ist nicht kardioselektiv.

Sotalol findet sich im Buch «100 wichtige Medikamente (1994)» auf Seite 196. Eine umfassendere Übersicht vermitteln die folgenden Artikel:
Hohnloser SH, Woosley R. N Engl J Med 1994; 331: 31-8
Fitton A, Sorkin EM. Drugs 1993; 46: 678-719

Markenname: Sotalex®

D-Sotalol: Tödliche Arrhythmien

In einer multizentrischen Doppelblindstudie («SWORD» = Survival With Oral D-Sotalol) erhielten Personen, die vor kürzerer oder längerer Zeit einen Herzinfarkt erlitten hatten und eine reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion (<40%) aufwiesen, D-Sotalol oder Placebo. D-Sotalol, die rechtsdrehende Komponente von Sotalol, ist ein praktisch *reiner Kaliumkanalblocker* ohne nennenswerte Betablocker-Eigenschaften.
Nach Aufnahme von 3121 Patienten musste die Studie abgebrochen werden, weil die mit D-Sotalol behandelten Personen eine *höhere Mortalität* hatten als die Patienten in der Placebogruppe: nach einer durchschnittlich 148 Tage dauernden Behandlung waren 78 Patienten der D-Sotalol-Gruppe, aber nur 48 der ungefähr gleich grossen Placebogruppe gestorben. Die Zusatzmortalität in der D-Sotalol-Gruppe ergab sich aus Todesfällen, die mit grosser Wahrscheinlichkeit durch *Arrhythmien* bedingt waren. Bei Personen mit linksventrikulärer Auswurffraktion unter 30% fand sich unter D-Sotalol nur ein geringgradig erhöhtes Mortalitätsrisiko; dagegen war dieses Risiko bei Personen mit etwas besserer Kammerfunktion (Auswurffraktion zwischen 31 und 40%) deutlich erhöht. Auch für Frauen, von denen unter Placebo nur drei starben, war das Risiko unter D-Sotalol viel höher (14 Todesfälle). Nicht-tödliche kardiale Ereignisse waren unter D-Sotalol und unter Placebo ähnlich häufig. Immerhin erfolgten in der D-Sotalol-Gruppe häufiger (in 80 Fällen) Therapieabbrüche wegen Arrhythmien als in der Placebogruppe (63 Abbrüche wegen Arrhythmien). Die Autoren der Studie vermuten, die von D-Sotalol hervorgerufenen zusätzlichen Arrhythmie-Todesfälle seien durch Torsades de pointes verursacht worden.
Waldo AL et al. Lancet 1996; 348: 7-12

Sinusstillstand nach Sotalolvergiftung

Eine 70jährige depressive Patientin nahm in suizidaler Absicht insgesamt 6,72 g Sotalol ein. Bei Eintritt ins Spital war sie bei normalem Bewusstsein, die Herzfrequenz betrug 50/min, der Blutdruck 110/70 mm Hg. Anzeichen einer Herzinsuffizienz lagen nicht vor. Nierenfunktion und Kalium-Plasmaspiegel waren normal. Im EKG fand sich eine Bradyarrhythmie (AV-Knotenrhythmus). Das QT-Intervall betrug 820 msec (für die Frequenz korrigiert: QTc-Intervall 750 msec; der oberste Normwert für Frauen beträgt 440 msec). Die Patientin erhielt Aktivkohle sowie Glucagon intravenös. Nach zwei Stunden kam es plötzlich zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz und dann zu zwei je 20 Sekunden dauernden *Herzstillstand-Episoden*. Die Patientin wurde reanimiert. Wegen anhaltend tiefer Herzfrequenz musste sie anschliessend während mehreren Stunden mit einem externen Schrittmacher behandelt werden. Am dritten Tag nach der Einweisung konnte die Patientin die Intensivpflegestation ohne neurologische oder kardiologische Folgeschäden verlassen.
Alderfliegel F et al. Intensive Care Med 1993; 19: 57-8

Wie bei anderen Antiarrhythmika erweckt auch bei Sotalol das arrhythmogene Potential erhebliche Sorgen. Die Resultate der vorzeitig abgebrochenen «SWORD»-Studie lassen annehmen, dass die D-Form von Sotalol wesentlich für das Arrhythmie-Risiko verantwortlich ist. In Grossbritannien hat man die Konsequenzen daraus gezogen: das Medikament gilt dort nur noch für die Behandlung ventrikulärer

Arrhythmien und für die Prophylaxe bestimmter supraventrikulärer Arrhythmien als indiziert. Die meisten Indikationen (Angina pectoris, Hypertonie, Thyreotoxikose, Sekundärprävention nach Herzinfarkt) wurden gestrichen, da für diese andere, weniger riskante Betablocker zur Verfügung stehen. Tatsächlich ist schwierig zu sehen, wie sich diese – in der Schweiz immer noch offiziellen – Indikationen weiterhin verteidigen lassen.

NIFEDIPIN

Bis vor kurzem galt Nifedipin als ein Mittel der Wahl zur raschen Senkung eines erhöhten arteriellen Blutdrucks. Seine Wirksamkeit bei Hypertonie-Notfällen wurde jedoch vorwiegend in offenen (d.h. nicht-kontrollierten) Studien dokumentiert. Über die Probleme, die aus der akuten Nifedipin-Wirkung resultieren können, wurde in dieser Zeitschrift bereits 1987 berichtet (pharma-kritik 1987; 9: 22-4).

Nifedipin findet sich im Buch «Hundert wichtige Medikamente (1994)» auf Seite 164.
Eine Übersicht über die medikamentöse Therapie von Hypertonie-Notfällen bieten die folgenden zwei Artikel:
Masche UP. pharma-kritik 1992; 14: 49-52
Burnier M et al. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125: 2261-6

Markennamen:
Adalat®, Aldipin®, Corotrend®, Ecodipin®, Fedip retard®, nife-basan®, Nifedicor®, Nifedipin-Mepha®, Nifedipin-UPSA®

Schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen

In einer zusammenfassenden Übersicht werden Berichte aus den Jahren 1981 bis 1993 über schwere Nebenwirkungen der sublingualen Nifedipin-Verabreichung dargestellt. Wie bei anderen raschwirkenden Antihypertensiva beruhen die Komplikationen auf einem *zu starken Abfall des Blutdrucks.* Von den 16 Fällen, welche die Autoren in der Literatur fanden, war ein massiver Blutdruckabfall in 13 Fällen dokumentiert. Nur in vier der 16 Fälle gelangte eine Dosis von mehr als 10 mg Nifedipin zur Anwendung. In fünf Fällen kam es zu einem Herzinfarkt; zwei der Patienten starben. Dreimal traten Hemiparesen und/oder Aphasie auf. Zwei Patienten hatten einen Bewusstseinsverlust. Eine Frau hatte einen Sinusstillstand, von dem sie sich wieder erholte. Bei einer 37jährigen Frau, die Nifedipin wegen einer Schwangerschafts-Hypertonie erhielt, führte der Blutdruckabfall zu einer Gefährdung des Fetus. Die Schwangerschaft musste mittels Kaiserschnitt beendet werden. In den übrigen Fällen kam es teils zu pathologischen EKG-Veränderungen, teils zu neurologischen Symptomen (Schwindel, Stupor).
Die Autoren der Übersicht weisen besonders darauf hin, dass die *Reaktion* auf sublinguales Nifedipin *unvorhersehbar* ist. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hat die Verwendung von Nifedipin bei Hypertonie-Notfällen nie gutgeheissen, da der Nutzen dieser Medikation nicht genügend nachgewiesen sei. Es wird empfohlen, in Zukunft gänzlich auf die Anwendung von (raschwirkenden) Nifedipin-Kapseln bei Hypertonie-Notfällen (und Pseudonotfällen) zu verzichten.
Grossman E et al. JAMA 1996; 276: 1328-31

Heute haben sich so viele Daten akkumuliert, die gegen eine Verwendung (nicht-retardierter) Nifedipin-Kapseln sprechen, dass diese Arzneimittelform wohl am besten aus dem Handel gezogen würde. Es ist gut möglich, dass nicht-retardiertes Nifedipin nur deshalb so problematisch ist, weil bei oraler Einnahme die systemische Verfügbarkeit individuell so stark variiert. Wir sind allgemein und erst recht in Notfallsituationen noch weit davon entfernt, unsere Arzneimitteltherapie entsprechend dem genetisch determinierten Muster von Zytochromen oder anderen Enzymen individuell zu dosieren. Mit den ACE-Hemmern stehen uns jedoch Medikamente zur Verfügung, die sich auch in Notfällen mit geringerem Risiko als Nifedipin einsetzen lassen.

Diese Nummer wurde am 3. Dezember 1996 redaktionell abgeschlossen.

Fragen zur Pharmakotherapie?
Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informations-zentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon 071 - 910 08 66 - Telefax 071 - 910 08 77
e-mail: infomed@infomed.org

Telefonsprechstunden:
Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.
Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Beat Staub
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-), Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501Wil
Telefon (071) 910 08 66,Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
Unsere Adresse im INTERNET: http://www.infomed.org
© 1996 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.