

# pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 10

Nr. 21

14. November 1988

## Nebenwirkungen aktuell

November 1988

### ANABOLE STEROIDE

Eine Anzahl von Androgenen findet als anabole Steroide weniger in der Medizin als bei Sportlern – zwecks vermeintlicher Erhöhung der Muskelkraft – Verwendung. Anabolika sind wohl die wichtigste Gruppe der im Wettkampfsport verbotenen Medikamente. Die Frage, ob sie die sportliche Leistung tatsächlich verbessern, wird kontrovers beurteilt.

Beispiele von anabolen Steroiden:

Nandrolondecanoat = Deca-Durabolin®

Oxymetholon = Plenastril®

Stanozolol = Stromba®

### Affektive und psychotische Symptome

In einer in den USA durchgeführten retrospektiven Studie wurden 39 Männer und 2 Frauen zu den Wirkungen von anabolen Steroiden befragt, die sie während insgesamt 2 bis 80 Monaten verwendet hatten. Alle betrieben Bodybuilding oder spielten (amerikanischen) Football und hatten die Anabolika eingesetzt, um die Muskelmasse zu steigern. Die meisten konnten ziemlich genaue Angaben zu ihrem Anabolika-Gebrauch machen; oft wurden Methandrostenolon, Nandrolondecanoat und andere Androgene (zum Teil auch Veterinärpräparate) kombiniert appliziert. Die verwendeten Dosen betrugten in vielen Fällen das 10- bis 100fache der üblichen medizinischen Dosen. In bezug auf die Inzidenz von psychiatrischen Syndromen wurde die Phase während oder unmittelbar nach einer Anabolika-Einnahme mit derjenigen verglichen, während der für längere Zeit keine solchen Präparate verwendet worden waren.

Körperliche Nebenwirkungen der Androgene waren nicht selten: über Akne wurde 18mal, über eine reversible Hodenatrophie 5mal, über eine Gynäkomastie 3mal, über Miktionsbeschwerden 2mal und über Haarausfall 3mal

berichtet; die beiden Frauen bemerkten ein Tieferwerden ihrer Stimme.

*Psychotische Phasen* (Halluzinationen, paranoide Symptome u.ä.) waren im Laufe der Steroideinnahme bei 5 Befragten vorgekommen, in abgeschwächter Form («Schwelensymptome») bei 4 weiteren. *Manische Episoden* hatten sich bei 5 Personen manifestiert; bei 8 weiteren fehlten für diese Diagnose nur wenige Kriterien. Ein 23jähriger Mann hatte z.B. zweimal einen für seine Verhältnisse viel zu teuren Sportwagen gekauft; andere beschrieben Gefühle einer Euphorie oder eines Grössenwahns. Fünf Individuen berichteten von *depressiven Symptomen* beim Absetzen der Anabolika; einer davon hatte bereits vor der Steroideinnahme unter Depressionen gelitten. Bei 2 Personen traten Depressionen in der Zeit auf, als sie keine Anabolika verwendeten.

### Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Affektive Symptome (Anabole Steroide)  
Amnesie (Triazolam)  
Anabole Steroide  
Androgene  
Anorgasmie (Trazodon)  
Digoxin-Plasmaspiegel (Spironolacton)  
Hyperkaliämie (Spironolacton)  
Intoxikation (Triazolam)  
Karzinogene Wirkung (Spironolacton)  
Letale Überdosis (Triazolam)  
Libidosteigerung (Trazodon)  
Nandrolondecanoat  
Oxymetholon  
Priapismus (Trazodon)  
Psychotische Symptome (Anabole Steroide)  
Spironolacton  
Stanozolol  
Tetraplegie (Spironolacton)  
Trazodon  
Triazolam

### Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von UP. Masche,  
kommentiert von E. Gysling

Zusammengefasst traten manische und depressive Syndrome signifikant häufiger im Zusammenhang mit einer Anabolika-Einnahme auf als in der Phase, während der keine Androgene eingenommen wurden. Die Autoren merken an, ihre Studie sei vor allem deskriptiv und erlaube keine quantitativen Schlüsse; sie hätten wohl «nur einen flüchtigen Blick auf eine grosse Subkultur im Untergrund» geworfen. Dass bis anhin nur wenig über psychiatrische Nebenwirkungen von Anabolika bekannt geworden sei, könnte daran liegen, dass die in dieser Untersuchung genannten Dosen sehr hoch waren und viele Befragte gleichzeitig mehrere Anabolika sowohl peroral als auch parenteral eingesetzt hatten.

H.G. Pope und D.L. Katz: American Journal of Psychiatry 145: 487, 1988

*Die Doping-Affäre von Ben Johnson hat die Problematik der anabolen Steroide erneut ins Licht gerückt. Unter den zahlreichen Nebenwirkungen der Anabolika sind die Auswirkungen auf die Psyche und auf die Leber wohl von besonderer Bedeutung. Einzelne Autoren beurteilen die Anwendung von Anabolika nicht grundsätzlich negativ, weisen aber darauf hin, dass Anabolika möglicherweise Malignome (Lebertumoren, Wilms-Tumoren, Leukämien) verursachen.<sup>1</sup> Mit den in der Sportwelt eingesetzten Anabolika-Dosen können keine Studien durchgeführt werden, die sich ethisch verantworten lassen.<sup>2</sup> Diese Medikamente können aber auch in «mässigen» Dosen zu schwerwiegenden Problemen, z.B. zu einer Cholestase, führen.<sup>3</sup>*

1 R.E. Windsor und D. Dumitru: Postgraduate Medicine 84, Nr.4: 37, 1988

2 R.E. Ferner und M.D. Rawlins: British Medical Journal 297: 877, 1988

3 R.S. Evely et al.: British Medical Journal 294: 612, 1987

## TRIAZOLAM

Triazolam ist heute, rund 10 Jahre nach seiner Einführung, eines der am häufigsten verschriebenen Schlafmittel. Zwei frühere pharma-kritik-Artikel orientieren über Schlafmittel und über die von Benzodiazepinen verursachten Probleme:

J. Passweg: pharma-kritik 7: 85, 1985

E. Gysling: pharma-kritik 9: 81, 1987

Markenname: Triazolam = Halcion®

### Amnesie

Um den «Jet Lag» leichter zu bewältigen, nahmen drei amerikanische Ärzte (zwei Männer und eine Frau, im Alter von 33 bis 45 Jahren) anlässlich von Transatlantikflügen eine Triazolam-Tablette zu 0,5 mg. Während des Fluges konsumierten sie kleine Alkoholmengen (zum Beispiel 1

Glas Wein). Nach der Ankunft in Europa erledigten sie Verschiedenes, ohne jemandem aufzufallen. Einige Stunden später entdeckten sie, dass sie sich an das Geschehen während mehrerer Stunden (nach ihrer Ankunft) nicht erinnern konnten. Alle drei Individuen nahmen in der Folge nochmals Triazolam zum Schlafen, ohne erneut amnestische Episoden zu beobachten.

H.H. Morris III und M.L. Estes: JAMA 258: 945, 1987

Ohne längere Reise und ohne Einnahme von Alkohol kam es bei zwei Frauen und einem Mann nach der Einnahme von Triazolam (0,5 mg) zu amnestischen Episoden. Als Beispiel mag die 46jährige Frau dienen, die trotz Triazolam nicht schlafen konnte und um 23 Uhr aufstand, um einen Kuchen zu backen. Sie konnte sich am anderen Morgen in keiner Weise an die (gelungene) Herstellung eines Mandelkuchens erinnern.

H.H. Morris III und M.L. Estes: JAMA 259: 352, 1988

### Tod nach Überdosis

Drei Patientinnen sind nach der Einnahme einer Überdosis von Triazolam gestorben. Eine 50jährige depressive Frau hatte ausser Triazolam auch Alkohol und eine kleine Menge Temazepam (z.B. Normison®) zu sich genommen. Zwei andere suizidale Frauen im Alter von 75 und 76 Jahren nahmen nur Triazolam in grosser Menge. Bei diesen beiden Patientinnen fanden sich autoptisch somatische Krankheiten (eine koronare Herzkrankheit im einen Fall bzw. eine beginnende Pneumonie im anderen), die für den Tod mitverantwortlich sein könnten. In allen drei Fällen konnten aber Triazolam-Plasmakonzentrationen über dem therapeutischen Niveau nachgewiesen werden. Die Autoren des Berichtes sind deshalb der Meinung, Triazolam sei bei diesen Patientinnen die Hauptursache des Todes gewesen.

J.P. Sunter et al.: British Medical Journal 297: 719, 1988

Eine 58jährige Frau, die wiederholt mit Suizid gedroht hatte, vermochte ihren Nachbarn noch mitzuteilen, sie hätte 70 Triazolam-Tabletten (zu 0,25 mg) eingenommen. Unmittelbar nachher brach sie zusammen und starb bei der Einlieferung ins Spital. Bei dieser Frau konnte ausser einem sehr hohen Triazolam-Plasmaspiegel auch Alkohol (Blutspiegel 105 mg/100 ml) nachgewiesen werden.

J.J. O'Dowd et al.: British Medical Journal 297: 1048, 1988

*Man könnte meinen, die medizinische Wissenschaft leide an einem amnestischen Syndrom. Kann sich denn niemand daran erinnern, dass Triazolam schon kurz nach seiner Einführung als Ursache eigenartiger Reaktionen vermutet wurde? Eine 53jährige Rechtsanwältin, die mit 1 mg Triazolam täglich (sic) behandelt wurde, fühlte sich ganz eigenartig, «shut off from the world», und war erst wieder normal, nachdem das Medikament abgesetzt worden war.<sup>1</sup> Eine anterograde Amnesie (oder, wie französische Kollegen sagen, ein «syndrome amnésie-automatisme»<sup>2</sup>) kann zweifellos unter den verschiedensten Benzodiazepinen auftreten. Heute dürfte aber klar sein, dass Triazolam in höheren Dosen dieses*

*Problem häufiger als andere Schlafmittel verursacht. (Die Herstellerfirma hat bekanntlich die 0,5 mg-Tablette aus dem Handel gezogen.)*

*Auch die Berichte über Vergiftungen, die tödlich verliefen, sind wichtig. Benzodiazepine können also zur Todesursache werden!*

1 C. van der Kroef: Lancet 2: 526, 1979

2 M. Gerson: La Revue Prescrire 7: 319, 1987

## SPIRONOLACTON

Der Aldosteronantagonist Spironolacton wird seit vielen Jahren als kaliumsparendes Diuretikum eingesetzt. Die Anwendung dieses Medikamentes bei Ödemen (infolge Herzinsuffizienz, Leberzirrhose u.a.) sowie bei der arteriellen Hypertonie wird z.B. in folgender Übersichtsarbeit diskutiert:

P. Corvol und J. Menard: Semaine des Hôpitaux 63: 1535, 1987

Markennamen für Spironolacton-Monopräparate: Aldactone®, Osiren®, Spiridon®, Spiroctan®, Xenalon®

Kombinationen mit Thiaziden:

Aldozone®, Sali-Spiroctan®, Saluretin®, Spirothiazid®

Kombinationen mit Furosemid:

Furospir®, Lasilacton®

### Beeinflussung von Digoxin-Messungen

In einer australischen Studie wurden bei 45 Patienten, die gleichzeitig Digoxin (mittlere Tagesdosis: 0,17 mg) und Spironolacton (mittlere Tagesdosis: 86 mg) einnahmen, die Digoxin-Plasmaspiegel mit 7 verschiedenen, kommerziell erhältlichen «Radioimmunoassays» (RIA) bestimmt. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt, nämlich (1) mit normaler Nieren- und Leberfunktion, (2) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion, (3) mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin über 240 µmol/l) und (4) mit abnormer Leberfunktion (Bilirubin- und/oder Transaminasen-Erhöhung). Alle Radioimmuntests wurden von der gleichen erfahrenen Person durchgeführt; diese hatte keine Kenntnis von den einzelnen Patienten.

Es ergab sich eine auffällig starke Variation der Resultate in allen Untergruppen; die Unterschiede zwischen den mit verschiedenen Methoden gewonnenen Digoxinwerten waren signifikant. Diese Unterschiede waren bei Patienten mit Nieren-, aber auch mit Leberfunktionsstörung stärker ausgeprägt als in der «normalen» Untergruppe (1).

Bei einer Vergleichsgruppe von 30 Patienten, die nur Digoxin, aber kein Spironolacton einnahmen, fanden sich

wesentlich geringere Variationen der mit den gleichen Methoden bestimmten Digoxinwerte. Aber auch in diesem Kollektiv unterschieden sich die Resultate in der Untergruppe mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion (analog (3)) signifikant untereinander.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind also Digoxin-Plasmaspiegelbestimmungen wahrscheinlich oft unzuverlässig. Dies gilt in noch höherem Masse, wenn Patienten auch Spironolacton einnehmen. Die für die Radioimmuno-Messung notwendigen Antikörper binden möglicherweise auch Spironolacton-Metaboliten, die bei Leber- oder Niereninsuffizienz erhöht sein können. Die Autoren warnen ausdrücklich davor, einen Laborbefund zu «behandeln», wenn keine klinische Zeichen einer Digoxinintoxikation vorliegen.

R.G. Morris et al.: European Journal of Clinical Pharmacology 34: 233, 1988

### Hyperkaliämie mit Tetraplegie

Eine 76jährige Frau, deren Hypertonie mit Prazosin (Minipress®, 3mal 1 mg/Tag) ungenügend behandelt war, erhielt zusätzlich Spironolacton (100 mg/Tag). Im Laufe der folgenden 2 Monate wurde die Patientin allmählich schwächer, konnte immer schlechter gehen und entwickelte schliesslich eine schlaffe Lähmung aller vier Extremitäten. Im EKG fand sich ein links-posteriorer Hemiblock mit hohen T-Wellen, im Blut eine Hyperkaliämie (8,8 mmol/l), eine Hyponatriämie (123 mmol/l), eine Azidose und eine mässige Erhöhung des Blutzuckers (9,8 mmol/l). Die initiale Spitalbehandlung erfolgte mit Kalziumglukonat, Natriumbikarbonat und Insulin; später erhielt die Frau ein Ionenaustauscherharz (Polystyrenulfonat = Resonium A®) oral. Ihr Zustand besserte sich innerhalb einiger Tage, sie konnte wieder gehen, und ihr EKG sowie ihre Elektrolyte normalisierten sich.

J.P. Radó: International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 26: 339, 1988

*Dass Digoxin-Plasmaswerte ausgerechnet bei Patienten mit Niereninsuffizienz so stark variieren – je nachdem, welches «Radioimmunoassay»-Fabrikat verwendet wird –, ist höchst ärgerlich. Gleichzeitig verabreichtes Spironolacton führt offenbar dazu, dass die Messwerte gänzlich unzuverlässig werden. Der Bericht über die tetraplegische Patientin soll daran erinnern, dass die Hyperkaliämie unter Spironolacton – besonders auch bei Individuen mit eingeschränkter Nierenfunktion – eine echte Gefahr darstellt. Spironolacton ist neuerdings auch sonst unter Beschuss geraten: Weil Spironolacton-Metaboliten (die beim Menschen vorkommen) bei Nagetieren karzinogen sind, ist Spironolacton in Grossbritannien für die Indikationen «essentielle Hypertonie» und «idiopathisches Ödem» nicht mehr zugelassen.<sup>1</sup>*

1 Committee on Safety of Medicines: Current Problems Nr. 21, Januar 1988

## TRAZODON

Trazodon ist ein nicht-trizyklisches Antidepressivum; man nimmt an, dass es vor allem serotoninerge Übertragungsmechanismen beeinflusst. Anticholinerge und kardiovaskuläre Nebenwirkungen sollen weniger ausgeprägt sein als bei den trizyklischen Antidepressiva, dagegen ist eine starke Sedation häufig (und eventuell auch erwünscht).

Über Pharmakologie und frühe klinische Studien informiert:

R.N. Brogden et al.: Drugs 21: 401, 1981

Neuere Erfahrungen sind in folgender Arbeit zusammengefasst:

A.F. Schatzberg: Psychopathology 20 (Suppl. 1): 48, 1987

Markenname: Trazodon = Trittico®

### Anorgasmie

Orgasmusstörungen sind als eine seltene Nebenwirkung von trizyklischen Antidepressiva bekannt, bei Trazodon aber bisher nicht beschrieben worden.

Eine 60jährige Frau mit einer seit 20 Jahren bekannten, leichten bipolaren affektiven Psychose war medikamentös mit Doxepin (Sinquan®, 200 mg/Tag über 10 Jahre) sowie psychotherapeutisch betreut worden. Man wechselte auf Trazodon, worauf bei der Patientin eine Anorgasmie auftrat, was sie bisher nicht gekannt hatte. Psychische Ursachen konnten ausgeschlossen werden. Die Orgasmusstörung blieb auch nach einer Verdoppelung der Trazodondosis auf 100 mg/Tag bestehen. Nach einer vierwöchigen Therapiedauer wurde das Medikament abgesetzt und vier Tage danach erlebte die Patientin wieder einen Orgasmus.

N.N. Jani et al.: American Journal of Psychiatry 145: 896, 1988

### Libidosteigerung bei Frauen

Drei Frauen im Alter von 26, 34 und 44 Jahren erhielten wegen Depressionen Trazodon in steigender Dosis. Wenige Wochen nachdem die maximale Tagesdosis von 150 mg erreicht war, verspürten diese Frauen eine starke Libidozunahme und wurden nach einer längeren Zeit erstmals wieder sexuell aktiv. Als sich die Depression gebessert hatte, konnte das Medikament bei allen Patientinnen wieder abgesetzt werden, worauf auch die Libido abnahm. Bei einer Patientin kam es zu einem Rezidiv der Depression; die erneute Behandlung mit Trazodon brachte wiederum eine Libidosteigerung mit sich.

N. Gartrell: American Journal of Psychiatry 143: 781, 1986

### Libidosteigerung bei Männern

Bei drei Männern, die wegen einer Depression mit sehr unterschiedlichen Trazodondosen behandelt wurden, konnte eine ausgeprägte Steigerung der Libido beobachtet werden. Der erste, ein 56jähriger Mann, schätzte seine

Libido (unter Trazodon 50 mg/Tag) «etwa zehnmal grösser als je zuvor» ein. Aus diesem Grund nahm er Trazodon weiter ein, obwohl es seine depressiven Symptome wenig veränderte und zudem eine lästige Schwellung der Nasenschleimhaut zu verursachen schien. Nach dem Absetzen von Trazodon verschwanden Libidosteigerung und Schleimhautschwellung innerhalb von drei Tagen. Ein 37jähriger Patient berichtete, die während der Trazodon-Behandlung (bis 400 mg/Tag) erlebte Libido habe diejenige der nicht-depressiven Phase übertroffen, was von der Ehefrau bestätigt wurde. Andere Symptome der Depression änderten sich aber kaum, weshalb das Medikament schliesslich gewechselt wurde. Zum Bedauern des Patienten hielt die Libidosteigerung unter der nachfolgenden Therapie nicht an. Der dritte Patient, ein 36jähriger Mann mit einer bipolaren Psychose, erhielt als Ergänzung zu Lithium Trazodon, nachdem vorangehende Versuche mit fünf verschiedenen Antidepressiva erfolglos geblieben waren. Trotz Dosissteigerung bis zu 600 mg/Tag brachte auch Trazodon keine Besserung der Depression. Weil aber Trazodon bei ihm die Libido steigerte, willigte er nur widerwillig in einen Medikamentenwechsel ein. Ein Monoaminoxidasehemmer wirkte dann besser; dennoch beharrte der Patient darauf, dass man wieder auf Trazodon umstellte, worauf seine Libido wie zuvor enorm zunahm. Der Autor vermutet, die Libidosteigerung könnte Ausdruck eines partiellen antidepressiven Effekte sein; es ist aber auch denkbar, dass Trazodon die Libido direkt stimuliert.

G. Sullivan: Journal of Clinical Psychiatry 49: 202, 1988

*Schon länger ist bekannt, dass Trazodon vereinzelt einen Priapismus verursachen kann.<sup>1</sup> Bei einem Teil der mit diesem Medikament behandelten Depressiven werden offensichtlich Sexualtrieb und/oder Sexualfunktion verändert. Ob sich Trazodon allerdings allgemein zur Behandlung von Libidostörungen eignet, wie in einem der referierten Artikel vorgeschlagen wird, möchte ich bezweifeln.*

1 M.D. Warner et al.: Journal of Clinical Psychiatry 48: 244, 1987

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)  
Redaktionsassistent: Urs Peter Masche (Wil)  
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg  
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18  
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG  
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.