

Jahrgang 14

Nr. 4

28. Februar 1992

Nebenwirkungen aktuell

Februar 1992

TAMOXIFEN

Tamoxifen ist ein wichtiges Medikament in der adjuvanten und palliativen Behandlung des Mammakarzinoms. Dieses Diäthylstilböstrol-Derivat mit ausgeprägter Anti-Östrogenwirkung wird im allgemeinen erstaunlich gut vertragen.

Folgende Artikel bieten eine Übersicht über die Verwendung von Tamoxifen bei Mammakarzinom: Buckley MMT, Goa KL. *Drugs* 1989; 37: 451-90
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 1-15
Joss R, Brand B. *pharma-kritik* 1989; 13: 13-6

Markennamen:

Kessar[®], Nolvadex[®], Tamoxifen Farnos[®]

Venöse und arterielle Thrombosen

Die Resultate von sieben Studien mit adjuvanter Therapie bei Mammakarzinom wurden auf das Auftreten vaskulärer Komplikationen überprüft. In diese Studien waren zwischen 1977 und 1987 2673 Patientinnen aufgenommen worden. Patientinnen *vor* der Menopause, die adjuvant sowohl Zytostatika als auch Tamoxifen erhielten, erlitten häufiger (in 2,8%) *venöse Thrombosen* als solche, die nur Zytostatika erhielten (0,8%). Patientinnen *nach* der Menopause, die Zytostatika und Tamoxifen erhielten, hatten in 8% *venöse Thrombosen*, während unter Tamoxifen allein nur bei 2,3% und ohne adjuvante Therapie nur bei 0,4% *venöse Thrombosen* auftraten. Bei Frauen vor der Menopause wurden unter kombinierter Tamoxifen-Zytostatika-Therapie auch mehr *arterielle Thrombosen* als unter Zytostatika allein beobachtet. Gesamthaft ereigneten sich bei 5,4% der Frauen unter adjuvanter Therapie thromboembolische Ereignisse, d.h. signifikant mehr als bei Frauen ohne adjuvante Therapie.

Saphner T et al. *J Clin Oncology* 1991; 9: 286-94

Tödlich verlaufende Lungenembolie

Eine 64jährige Frau wurde wegen eines Mammakarzinoms mastektomiert, lokal bestrahlt und dann adjuvant mit Tamoxifen behandelt. Rund 16 Monate Behandlungsbeginn brach die Patientin kurz hintereinander zweimal zusammen. Sie wurde ins Spital eingewiesen, wo man zunächst lediglich eine Tachykardie von 110 Schlägen pro Minute fand. Die Patientin sagte aus, sie hätte rund acht Tage zuvor einmal kurzzeitig an *Atemnot* gelitten. Ansonsten war die Anamnese bland. Weder in der klinischen Untersuchung noch im EKG oder Thorax-Röntgenbild ergaben sich Anhaltspunkte für eine Lungenembolie. Rund eine Stunde später trat plötzlich eine *Bradykardie* von 30 Schlägen/Minute auf; die Patientin wurde *polypnoisch* und *zyanotisch*. Die Frau verlor das Bewusstsein und *verschied* kurze Zeit später an akutem Kreislaufversagen. Die Autopsie ergab sowohl frische bilaterale als auch ältere periphere Lungenembolien.

Cutuli BF et al. *Presse Méd* 1991; 20: 1948-9

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Arrhythmien (Terfenadin)
Dexfenfluramin
Endometriumveränderungen (Tamoxifen)
Gastrointestinale Störungen (Dexfenfluramin)
Gynäkologische Symptome (Tamoxifen)
Herzrhythmusstörungen (Terfenadin)
Lungenembolie (Tamoxifen)
Neurologische Störungen (Dexfenfluramin)
Psychiatrische Störungen (Dexfenfluramin)
Pulmonale Hypertonie (Dexfenfluramin)
Retinopathie (Tamoxifen)
Tamoxifen
Terfenadin
Thrombosen (Tamoxifen)
Torsade de pointes (Terfenadin)
Wallungen (Tamoxifen)
Zentralnervöse Störungen (Terfenadin)

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von M. Keller,
kommentiert von E. Gysling

Veränderungen des Endometriums

Nach einer 6 bis 36 Monate dauernden adjuvanten Tamoxifen-Behandlung wurden 46 Frauen mittels Hysteroskopie hinsichtlich Veränderungen des Endometriums untersucht. Während bei 23 Patientinnen keine Veränderungen des Endometriums feststellbar waren, fanden sich bei 13 Frauen *Endometriumpolypen*, bei 8 eine *Endometriumhyperplasie* und bei 2 Patientinnen ein *Adenokarzinom* des Endometriums. Je grösser die kumulative Tamoxifen-Dosis, desto häufiger waren auch die Veränderungen des Endometriums.

De Muylder X et al. Int J Gynaecol Obstet 1991; 36:127-30

In einem anderen Bericht wird ebenfalls über die Entstehung von Endometriumpolypen unter Tamoxifen berichtet. Vier Frauen im Alter von 45 bis 77 Jahren, die wegen eines Mammakarzinoms während drei bis zehn Jahren mit Tamoxifen (20 mg pro Tag) behandelt worden waren, erlitten *postmenopausale Blutungen*, die durch zystische oder hyperplastische Endometriumpolypen verursacht wurden. Bei einer Patientin fand man in einem Polypen ausserdem eine Metastase des Mammakarzinoms.

Corley D et al. Obst Gynecol 1992; 79: 111-6

Wallungen, gynäkologische Symptome

Bei 140 Frauen, die an einer Doppelblindstudie mit Tamoxifen teilnahmen, wurde gezielt nach möglichen Nebenwirkungen gesucht. Es handelte sich um Patientinnen, die bis zu 10 Jahre früher an einem Mammakarzinom ohne nachweisbare Lymphknoten-Metastasen erkrankt waren. Im Vergleich mit Frauen, die Placebo erhielten, hatten die Frauen unter Tamoxifen *signifikant mehr Wallungen und gynäkologische Symptome* (Ausfluss, lokale Irritation, Blutung). Während der Behandlung fluktuierten die Symptome ziemlich stark, nahmen aber im Laufe eines Jahres gesamthaft nicht ab. Anhaltende vasomotorische, gynäkologische oder andere störende Symptome wurden von 48% der Frauen unter Tamoxifen, aber nur von 21% der mit Placebo behandelten Frauen beobachtet. In bezug auf die Lebensqualität, die mittels eines Fragebogens ermittelt wurde, ergaben sich jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren der Studie glauben, dass die von Tamoxifen verursachten Symptome langfristig die Compliance ungünstig beeinflussen könnten.

Love RR et al. Arch Int Med 1991; 151: 1842-7

Retinopathie

Eine 72jährige Frau wurde im Anschluss an die Exzision eines infiltrierenden Milchgang-Karzinoms der linken Brust (ohne Lymphknoten-Metastasen) mit 40 mg Tamoxifen täglich behandelt. Nach einigen Monaten beklagte sich die Patientin über unscharfes Sehen. Dieses Problem wurde zunächst einem Altersdiabetes, der vor kurzem manifest geworden war, zugeschrieben. In der Folge nahm

die Sehkraft weiter ab. Rund fünf Jahre nach Beginn der Tamoxifentherapie war der *Visus* der Patientin *massiv reduziert*. Nun war offensichtlich, dass die Netzhautveränderungen nicht einer diabetischen Makulopathie entsprachen. Eine Angiographie mit Fluorescein zeigte beidseits eine ringförmige paramakuläre Hyperfluoreszenz. Weitere Befunde, die zum Bild der Tamoxifen-Retinopathie gehören, sind reduziertes Farbsehen und normale elektrophysiologische Tests. Trotz Absetzen von Tamoxifen erholte sich die Sehkraft der Patientin innerhalb eines Jahres nicht. Mit Tamoxifen behandelte Patientinnen, die über Sehstörungen klagen, sollten ohne Verzug ophthalmologisch beurteilt werden.

Bentley CR et al. Br Med J 1992; 304: 495-6

Es besteht heute kein Zweifel mehr, dass die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms mit Tamoxifen und/oder Zytostatika einen ganz wesentlichen Beitrag im Kampf gegen Karzinom-Rezidive leistet. Zudem verursacht Tamoxifen verschiedene erwünschte Nebenwirkungen: Karzinome auf der Gegenseite treten seltener auf, die Herzinfarkt-Inzidenz ist reduziert und der Mineralgehalt des Skeletts bleibt unter Tamoxifen besser erhalten. Gesamthaft ist die Bilanz für Tamoxifen deshalb positiv. Es wäre aber falsch, nicht auch an die möglichen Komplikationen zu denken, die von Tamoxifen ausgelöst werden können. Bei geringfügigen Problemen braucht das Medikament nicht abgesetzt zu werden. Wenn es aber um gefährlichere Komplikationen (z.B. eine Retinopathie) geht, ist es wichtig, die Tamoxifenbehandlung rechtzeitig abzubrechen.

DEXFENFLURAMIN

Dexfenfluramin ist die dextroisomere Form von Fenfluramin. Dieses Medikament ist in der Schweiz seit 1988 als Appetitzügler registriert. Gemäss verschiedenen Untersuchungen scheint Dexfenfluramin ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als andere Appetitzügler aufzuweisen.

Ausführlichere Informationen zu Dexfenfluramin finden sich im folgenden Artikel:

Turner P. Drugs 1990; 39 (Suppl 3): 53-62

Markenname:

Isomeride®

Pulmonale Hypertonie

Eine 30jährige schwangere Frau wurde in der 34. Schwangerschaftswoche wegen vorzeitiger Wehentätigkeit ins Zürcher Universitätsspital eingewiesen. Bei der Eintrittsuntersuchung fand sich eine schwer dyspnoische Frau

mit einer Tachypnoe von 28 Atemzyklen pro Minute. Die Herzauskultation ergab einen lauten Pulmonalstön und am linken Sternalrand ein pansystolisches Geräusch, das mit einer Trikuspidalinsuffizienz vereinbar war. Im EKG fand man Hinweise auf eine fortgeschrittene rechtsventrikuläre Dilatation. Ein Ventilations-Perfusionsszintigramm zeigte keine Lungenembolien. Man entschloss sich zu einem Kaiserschnitt, der hämodynamisch gut toleriert wurde. Postoperativ verschlimmerte sich jedoch die pulmonale Hypertonie. Eine Behandlung mit Prostaglandin E1 und Diuretika blieb ohne Erfolg. Am dritten Tag im Spital erlitt die Patientin einen Herzstillstand, am folgenden Tag *verstarb* sie an akutem Rechtsherzversagen.

Die Patientin hatte vor der Schwangerschaft während sechs Monaten Dexfenfluramin eingenommen. Nachdem sie die gewünschte Gewichtsreduktion erreicht hatte, setzte sie das Medikament ab. Kurz vor Eintritt der Schwangerschaft, während eines Ferienaufenthaltes auf rund 800 m über Meer, hatte sich die Patientin über Atemnot und rasche Ermüdbarkeit beklagt. Ein vor der Schwangerschaft durchgeführtes Echokardiogramm hatte lediglich eine leicht dilatierte rechte Herzkammer gezeigt.

Atanassoff PG et al. Lancet 1992; 339: 436

Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie war der Grund, weshalb eine 26jährige Frau einem Universitäts-spital in Frankreich zugewiesen wurde. Die junge Frau hatte ein halbes Jahr zuvor während zwei Monaten eine *Gewichtsreduktion* mit Dexfenfluramin (15-30 mg pro Tag) unternommen. Die Patientin war vorher nie krank gewesen und hatte sonst keine Medikamente zu sich genommen. Ein Monat nach Behandlungsbeginn mit Dexfenfluramin begann die Frau unter Anstrengungsdyspnoe und Herzklopfen zu leiden. Rund vier Wochen später wurde ein EKG aufgezeichnet, das Zeichen eines Cor pulmonale zeigte. Im Thorax-Röntgenbild sah man eine Erweiterung beider Pulmonalarterien. Eine computerunterstützte Angiographie konnte aber keine Lungenembolien nachweisen. Da sich die Dyspnoe in den folgenden drei Monaten weiter verschlimmerte, wurde die Patientin erneut untersucht. Auskultatorisch fand man einen gespaltenen zweiten Herzton und ein pulmonales Rückstromgeräusch. Im EKG zeigten sich wiederum Zeichen eines Cor pulmonale. Eine Katheteruntersuchung bestätigte die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie; der Blutdruck in der Pulmonalarterie betrug 82/27 mm Hg. Etwa drei Monate später waren die subjektiven Beschwerden (Dyspnoe, Herzklopfen) verschwunden. Eine erneute Katheteruntersuchung ergab jetzt praktisch normale Druckwerte.

Roche N et al. Lancet 1992; 339: 436-7

Unerwünschte Wirkungen: eine Übersicht

Bei der australischen Nebenwirkungszentrale sind bis Dezember 1991 67 Berichte mit insgesamt 154 unerwünschten Wirkungen unter Dexfenfluramin eingegangen. 30%

davon sind neurologischer Natur, 20% entsprechen psychiatrischen Problemen und 15% betreffen gastrointestinale Beschwerden.

Die *neurologischen* Nebenwirkungen umfassen Schwindel, Kopfschmerzen, Migräne, Somnolenz und Lethargie. Unter den *psychiatrischen* Nebenwirkungen wurden Stimmungsschwankungen, Agitiertheit, Angstzustände und Depressionen beschrieben. Im Bereich des *Gastrointestinaltrakts* verursachte Dexfenfluramin Durchfall, Brechreiz und Erbrechen.

Austr Adv Drug Reactions Bull 1992; 11 (No 1): 3

Auch für Dexfenfluramin gilt, was über ältere Appetitzügler gesagt wurde: diese Medikamente sind bestenfalls Krücken, die abmagerungswilligen Personen eine vorübergehende Hilfe bieten können. Der langfristige Erfolg im Kampf gegen Übergewicht hängt kaum von den Appetitzüglern ab. Umso wichtiger ist es, darauf zu achten, dass diese Mittel keine schwerwiegenden Nebenwirkungen verursachen. Die vom Appetitzügler Aminorex fumarat (Menocil®) ausgelöste «Epidemie» von pulmonaler Hypertonie ist noch nicht ganz vergessen. Wie andere heute verfügbare Appetitzügler ist Dexfenfluramin zwar nur sehr selten Ursache einer pulmonalen Hypertonie. Dennoch war es zweifellos richtig, dass die IKS eine Änderung der Fach- und Patienteninformation veranlasst hat: bei unerklärter Atemnot sind Appetitzügler sogleich abzusetzen!

TERFENADIN

Terfenadin ist wohl das bekannteste Beispiel eines wenig sedierenden Antihistaminikums. Das Medikament gilt als gut verträglich; andere Antihistaminika verursachen häufiger unerwünschte Wirkungen. Eine ausführliche Darstellung der Eigenschaften von Terfenadin findet sich in:

McTavish D et al. Drugs 1990; 39: 552-74

Markenname:

Teldane®

Herzrhythmusstörungen

Eine 45jährige Frau mit rezidivierenden Urtikariaschüben erlitt kurz hintereinander drei Synkopen und wurde deshalb ins Spital eingewiesen. Bei Spitaleintritt konnte eine Episode einer Kammertachykardie beobachtet werden. Die Anamnese ergab, dass die Patientin wegen ihrer Urtikaria Terfenadin genommen hatte. In den zwei Wochen vor Spitaleintritt hatte sie täglich 3mal 120 mg, also eine *ungewöhnlich hohe Dosis* eingenommen. (Die Herstellerfirma empfiehlt eine Tagesdosis von 120 mg.) Die Patientin erhielt eine Infusion mit Lidocain (Xylocain®)

u.a.); Terfenadin wurde abgesetzt. Als im Verlauf des Tages eine weitere Episode einer ventrikulären Tachykardie auftrat, wurde das Eintritts-EKG noch einmal untersucht. Dabei wurde eine deutliche Verlängerung der QT-Zeit festgestellt. Somit konnte die ventrikuläre Rhythmusstörung als «Torsade de pointes» bezeichnet werden. Da auch Lidocain das QT-Intervall verlängern kann, wurde es abgesetzt.

In der Folge erlitt die Patientin jedoch noch zwei weitere Synkopen und musste vorübergehend mit einem Schrittmacher behandelt werden. Nach 24 Stunden hatte sich das QT-Intervall wieder normalisiert, und im anschließenden 24-Stunden-EKG fanden sich lediglich drei ventrikuläre Extrasystolen.

MacConnell TJ, Stanners AJ. Br Med J 1991; 302: 1469

Eine 39jährige Frau wurde zur Abklärung von wiederholten Synkopen ins Spital eingewiesen. Die Anamnese ergab, dass den Bewusstseinsverlusten jeweils Atemnot, Herzklopfen und Schwitzen vorausgegangen waren. Weiter berichtete die Patientin, dass ihr wegen einer Sinusitis zehn Tage vor Spitaleintritt Cefaclor (Ceclor®; 3mal täglich 250 mg) und Terfenadin (2mal täglich 60 mg) verschrieben worden waren. Kurz vor Spitaleintritt hatte die Patientin zudem wegen einer vaginalen Candidiasis von sich aus begonnen, Ketoconazol (Nizoral®; 2mal täglich 200 mg) einzunehmen. Zwei Tage später trat die erste Synkope auf.

Die klinische Untersuchung bei Spitaleintritt zeigte keine Besonderheiten. Im EKG fanden sich eine verlängerte QT-Zeit (655 msec) und - in den präkordialen Ableitungen - auffällige TU-Wellen. Es wurden alle Medikamente gestoppt. Während der folgenden EKG-Überwachung, rund zehn Stunden nach Spitaleintritt, erlitt die Patientin nochmals eine Beinahe-Synkope, der Atemnot und Herzklopfen vorausgingen. Dabei konnten elektrokardiographisch typische Veränderungen im Sinne einer «Torsade de pointes» aufgezeichnet werden. In der Folge normalisierte sich das EKG, und es traten keine weiteren Synkopen mehr auf.

In den Blutproben, die zur Zeit des Spitaleintritts entnommen worden waren, konnten von Terfenadin und vom aktiven Terfenadin-Metaboliten deutlich erhöhte Spiegel nachgewiesen werden.

Monahan BP et al. JAMA 1990; 264: 2788-90

Kardiale Probleme: Erfahrungen aus Schweden

Das «Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee» berichtet, dass ihm seit 1982 25 Fälle von unerwünschten kardialen Wirkungen unter Terfenadin gemeldet wurden. In 17 Fällen handelte es sich um ventrikuläre Arrhythmien, bei 8 Patienten war die QT-Zeit verlängert. Bei acht Patienten war eine massive Terfenadin-Überdosierung (mehr als 900 mg) im Spiel. Eine schwere Herzkrankheit soll bei fünf Patienten mitverantwortlich gewesen sein. Bei 12 Patienten, die eine Leberzirrhose oder

Arzneimittelinteraktionen aufwiesen, waren die Terfenadin-Blutspiegel erhöht.

Bull SADRAC 1991; 8: No 59

Zentralnervöse Probleme: Erfahrungen aus Australien

Die Annahme, dass Terfenadin keinerlei zentralnervösen Nebenwirkungen verursache, muss aufgrund eines Berichtes der australischen Nebenwirkungszentrale relativiert werden. So sind dieser Institution mehrere Einzelfälle von Somnolenz, Depression und Verwirrtheit unter Terfenadin gemeldet worden. Terfenadin kann aber auch Angstzustände, Parästhesien, Tremor und Einschlafstörungen verursachen. Diese unerwünschten Wirkungen sind bei den meisten Betroffenen innerhalb der ersten Woche und mit normalen therapeutischen Dosen aufgetreten, jedoch in der Regel kurz nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwunden.

Austr Adv Drug Reactions Bull 1991; No 10: 3

Terfenadin wird normalerweise zu 99% metabolisiert, bevor es in den systemischen Kreislauf gelangt. Die (erwünschte) Wirkung von Terfenadin beruht auf einem aktiven Metaboliten. Bei gestörtem Lebermetabolismus (Zirrhose, Enzymhemmung durch andere Medikamente) und bei Überdosierung wird jedoch unverändertes Terfenadin im Blut nachweisbar. In solchen Fällen können die oben beschriebenen kardialen Probleme manifest werden. Rhythmusstörungen vom Typ «Torsade de pointes» sind lebensgefährlich; die gleichzeitige Verabreichung von Terfenadin und Ketoconazol sollte daher unbedingt vermieden werden. Andere Enzymhemmer stellen offenbar ein kleineres Risiko dar.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil

Telefon 073 - 238-111 – Telefax 073 - 238-121

Telefon-Sprechstunden:

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: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,

Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),

Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18

© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.