

Jahrgang 20

Nummer 5/1998

Nebenwirkungen aktuell

TOLCAPONE

Tolcapone ist ein spezifischer Hemmer der Katechol-O-Methyltransferase (COMT), der zu einer Verminderung der peripheren Metabolisierung von gleichzeitig verabreichtem Levodopa und so zu einer Abnahme von Parkinson-bedingten Symptomen führt.

Weitere Einzelheiten zu Tolcapone sind in folgenden Texten zu finden:

Ludin HP. pharma-kritik 1997; 19: 65-8

Nutt JG. Lancet 1998; 351: 1221-2

Verschiedene Autoren. Neurology 1998; 50 (Suppl 5): S1-59

Markenname: Tasmar®

Tödlich verlaufende fulminante Hepatitis

Eine 74jährige Frau war wegen eines Morbus Parkinson seit 15 Jahren mit Levodopa/Benserazid (3mal Madopar® 125 täglich) und Amantadin (PK-Merz®, Symmetrel®, 2mal 100 mg täglich) behandelt worden. Ferner erhielt sie Etilefrin (Effortil® u.a.), Amilorid/Hydrochlorothiazid (Moduretic® u.a.) und Oxazepam (Seresta® u.a.). Neun Wochen, nachdem Amantadin durch Tolcapone (2mal 100 mg täglich) ersetzt worden war, musste die Frau mit einem Verwirrheitszustand und Ikterus im Universitätsspital Genf hospitalisiert werden. Bei Klinikeintritt war die Patientin ikterisch, desorientiert und schläfrig. Die Laboruntersuchungen zeigten unter anderem massiv erhöhte Transaminasenwerte, eine alkalische Phosphatase von 177 IU/l, ein Bilirubin von 367 µmol/l, eine auf das Doppelte verlängerte Prothrombinzeit und einen Ammoniakspiegel von 102 µmol/l. Die Hepatitisserologie (A, B und C) war negativ. Bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens ergab sich der Verdacht auf eine leichte Lebersteatose. Es wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine schwere zentrolobuläre Nekrose mit einem lobulären entzündlichen, vorwiegend plasmozytären und eosinophilen Infiltrat zeigte. Obwohl Tolcapone sogleich abgesetzt wurde, verschlechterte sich der Zustand der Patientin weiter und sie starb 14 Tage nach Eintritt im hepatischen Koma.

Der zeitliche Zusammenhang mit der Verabreichung von Tolcapone, der histologische Befund und das Fehlen anderer Ursachen sprechen

dafür, dass diese fulminante Hepatitis durch Tolcapone ausgelöst wurde.

Assal F et al. Lancet 1998; 352: 958

Verwirrungszustände

Ein 79jähriger Mann mit einer seit 18 Jahren bestehenden schweren idiopathischen Parkinsonkrankheit wurde mit Levodopa/Carbidopa (Sinemet®) behandelt. Wegen einer Verschlechterung der Parkinsonsymptome (vor allem Akinese und Rigor) musste er hospitalisiert werden und erhielt neu zusätzlich Tolcapone (3mal 100 mg/Tag). Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn dieser Behandlung wurde er stark verwirrt. Dieser Verwirrungszustand besserte sich erst, nachdem drei Tage später Tolcapone wieder abgesetzt worden war.

Eine 87jährige Frau, ebenfalls mit einer schweren idiopathischen Parkinsonkrankheit, erhielt neu 3mal täglich 100 mg Tolcapone. Ihre bisherige Therapie mit täglich 4 Kapseln Madopar® (zu 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid) wurde beibehalten. Am Tag nach der ersten Tolcapone-Einnahme wurde sie verwirrt. Als das neue Medikament nach 3 Tagen wieder gestoppt wurde, erholte sie sich innerhalb von 24 Stunden.

Auch bei einer 68jährigen Frau, die wegen eines schweren Morbus Parkinson mit Levodopa/Carbidopa und Selegilin (Jumexal®) behandelt wurde, führte die zusätzliche Behandlung mit Tolcapone

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Alkoholspiegel, erhöhte (Cisaprid)
Anfälle, epileptische (Vigabatrin)
Arrhythmien (Cisaprid)
Cisaprid
Depression (Vigabatrin)
Enzephalopathie, akute (Vigabatrin)
Gesichtsfeldausfälle (Vigabatrin)
Hepatitis (Tolcapone)
Herzrhythmusstörungen (Cisaprid)
Interaktion mit Clarithromycin (Cisaprid)
Psychosen (Vigabatrin)
Tolcapone
Torsade de pointes (Cisaprid)
Verwirrungszustand (Tolcapone)
Vigabatrin

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von T. Koch und K. Spanaus,
kommentiert von E. Gysling

zu Verwirrung. Nach einer 100-mg-Dosis entwickelte die Frau eine deutliche Verwirrung. Tolcapone wurde jedoch erst nach sechs Tagen abgesetzt, worauf der Verwirrungszustand innerhalb eines Tages wieder verschwand.

Tolcapone kann also bei gebrechlichen Kranken mit schwerem Morbus Parkinson zu Verwirrung führen.

Henry C, Wilson JA. Lancet 1998; 351: 1965-6

Tolcapone kann heute in der Schweiz nur noch im Rahmen des speziellen «Safety Surveillance»-Programms verschrieben werden. In der EU ist das Medikament nicht mehr erhältlich, da die europäische Arzneimittel-Kommission im November 1998 zum Schluss gekommen ist, das Nutzen-Risiko-Verhältnis könne nicht mehr als vorteilhaft beurteilt werden. Der Grund für diese Neueinschätzung liegt in der schwer vorhersehbaren Hepatotoxizität des Arzneimittels; neben dem hier referierten Fall gibt es noch mindestens sechs weitere Fälle von schwerer Leberschädigung. Auf alle Fälle ist eine äusserst vorsichtige Individualisierung und Überwachung einer Tolcapone-Behandlung angezeigt; so hat auch einer meiner eigenen Patienten unter üblichen Tolcapone-Dosen schwere nächtliche Verwirrungszustände, die sich jedoch mit einer sehr zurückhaltenden Dosierung (halbe Tabletten!) vermeiden lassen. Leider ist auch mit dem anderen, bisher in der Schweiz nicht zugelassenen COMT-Hemmer (Entacapone, Comtan®) in Einzelfällen ein signifikanter Anstieg der Leberenzyme beobachtet worden.

CISAPRID

Cisaprid wird in erster Linie zur Behandlung von symptomatischen Motilitätsstörungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes (Dyspepsie, Refluxkrankheit, Gastroparese) eingesetzt.

Weitere Informationen finden sich z.B. in folgenden Texten:

Tack J. Drug Saf 1995; 12: 384-92

Barone JA et al. Ann Pharmacother 1994; 28: 488-500

Vandenplas Y. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 871-81

Markenname: Prepulsid®

Herzrhythmusstörungen

Eine 53jährige Frau verursachte am gleichen Tag kurz hintereinander zwei Autounfälle und wurde nach dem zweiten Unfall wegen wahrscheinlichen Synkopen ins Spital gebracht. Die klinischen Befunde waren unauffällig; im EKG fand sich jedoch ein auf 456 msec verlängertes QT-Intervall. Die Anamnese ergab, dass die Frau wegen Ösophagusproblemen seit Monaten täglich 4mal 20 mg Cisaprid nahm. Ebenfalls seit längerer Zeit wurde sie mit Fluoxetin (Fluctine® u.a.), Omeprazol (Antra®), Prochlorperazin (Stemetil®, in der Schweiz nicht mehr erhältlich) und einem Clonidin-Hautpflaster (Catapresan®, in der Schweiz nicht als Pflaster erhältlich) behandelt. In den Tagen vor dem Unfall hatte die Patientin ausserdem wegen einer Pneumonie Clarithromycin (2mal 500 mg/Tag, Klacid®) einnehmen müssen. Clarithromycin hemmt CYP3A4, das für die Biotransformation von Cisaprid wesentlich ist. Das verlängerte QT-Intervall beruht auf erhöhten Cisapridspiegeln.

Gray VS. Ann Pharmacother 1998; 32: 648-51

Bei zwei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einer Cisaprid-Langzeittherapie traten nach zusätzlicher Gabe von Clarithromycin Herzrhythmusstörungen in der Form von «Torsades de pointes» auf. Bei einem dieser Patienten konnten während der Therapie mit Clarithromycin erhöhte Cisaprid-Plasmaspiegel nachgewiesen werden, die nach dem Sistieren von Clarithromycin wieder in den Normbereich zurückkehrten.

Sekkarie MA. Am J Kidney Dis 1997; 30: 437-9

12 gesunden Freiwilligen wurde in randomisierter Reihenfolge zweimal während 10 Tagen Cisaprid (4mal 10 mg/Tag) und Clarithromycin (2mal 500 mg/Tag) verabreicht. Während beiden Versuchsperioden erhielten sie zuerst fünf Tage Monotherapie (Clarithromycin oder Cisaprid) und dann für fünf Tage beide Medikamente. Die Plasmaspiegel der Medikamente und das EKG wurden wiederholt kontrolliert. Unter Clarithromycin allein veränderte sich das korrigierte QT-Intervall praktisch nicht, unter Cisaprid nahm es um 6 msec und unter der Kombination beider Medikamente um 25 msec zu. Unter der kombinierten Behandlung fand sich auch ein Anstieg der Cisaprid-Plasmaspiegel um das Dreifache.

Van Haarst AD et al. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 542-6

Probleme bei Kindern

In einer amerikanischen Untersuchung wurde bei 101 Kindern die Wirkung einer Cisapridbehandlung auf das QT-Intervall geprüft. Bei 30 Kindern, bei denen vor und während der Behandlung ein EKG kontrolliert werden konnte, fand sich eine signifikante Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls um durchschnittlich 15,5 msec. Bei 71 Kindern konnte das EKG nur während der Behandlung aufgezeichnet werden. Insgesamt fand sich unter Cisaprid bei 12 von 101 Kindern eine Verlängerung von QTc auf mehr als 440 msec; in einem weiteren Fall traten Anomalien der T-Welle auf. Die Autoren fanden jedoch bei den meisten dieser Kinder – bei 8 von 13 – zusätzliche Faktoren, die zur QT-Verlängerung beigetragen haben könnten.

Khongphatthanayothin A et al. J Pediatr 1998; 133: 51-6

Bei 49 Neugeborenen wurde das QTc-Intervall vor und drei Tage nach Therapiebeginn mit Cisaprid bestimmt. Cisaprid verlängerte das QTc-Intervall signifikant. Bei 7 von 49 Kindern war das QT-Intervall auf mehr als 450 msec verlängert; Symptome traten jedoch nicht auf. Säuglinge mit niedrigem Gestationsalter oder niedrigem Geburtsgewicht waren besonders häufig betroffen.

Bernardini S et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F241-3

In einer prospektiven Studie bei 35 Kindern und jungen Leuten (im Alter von 5 Monaten bis 18 Jahren) wurde die Wirkung von Cisaprid auf die ventrikuläre Repolarisation untersucht. Alle wurden wegen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit mit Cisaprid behandelt. Gemessen wurde namentlich das korrigierte QT-Intervall. Die Resultate wurden mit den EKG-Befunden von 1000 normalen Kindern verglichen. Bei 11 von 35 Behandelten fand sich eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf 450 msec oder mehr. Bei zwei Kindern traten Kammerachytkardien vom Typ «Torsades de pointes» auf; diese beiden hatten neben Cisaprid auch ein Makrolidantibiotikum erhalten. Alle übrigen Kinder wurden entweder mit Cisaprid allein oder zusätzlich mit säurehemmenden Medikamenten behandelt. Mögliche Ursachen für die QT-Verlängerung unter Cisaprid sind: CYP3A4-Hemmung durch andere Medikamente, Überdosierung oder gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern.

Hill SL et al. Pediatrics 1998; 101: 1053-6

Erhöhte Alkoholspiegel

Acht gesunde Männer erhielten in einer Doppelblindstudie 7 Stunden und 20 Minuten vor Alkoholkonsum (500 mg/kg) entweder Cisaprid (je 150 µg/kg) oder Placebo. Der Alkohol wurde in nüchternem Zustand oder mit einer Standardmahlzeit zusammen eingenommen. Anschliessend wurden während 4 Stunden in regelmässigen Abständen die Alkoholspiegel im Plasma und im Speichel gemessen. Bei Alkoholkonsum auf nüchternem Magen führte Cisaprid gegenüber Placebo zu höheren Alkoholspiegeln. Durchschnittlich wurden nach Cisaprid im Plasma maximal 17,8 mmol/l erreicht (Kontrolle: 15,5 mmol/l), im Speichel (30 Minuten nach Alkoholkonsum) 15,9 mmol (Kontrolle: 11,4 mmol/l). Mit Cisaprid Behandelte sollten sich dieses Risikos bewusst sein. Dziekan G et al. J Intern Med 1997; 242: 479-82)

Obschon die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) schon 1996 über 34 Fälle von «Torsades de pointes» und vier Todesfälle im Zusammenhang mit der Verabreichung von Cisaprid berichtet hat,¹ sind nur wenige Fälle von gefährlichen Arrhythmien in den Einzelheiten publiziert worden. Die FDA hat 1998 verstärkte Warnhinweise veranlasst, da jetzt bereits 38 Todesfälle (allerdings nicht immer in eindeutigem Zusammenhang mit dem Medikament) bekannt waren. Wie auch im schweizerischen Arzneimittelkompendium klar festgehalten, ist eine gleichzeitige Verabreichung von Cisaprid mit einem Hemmer von CYP3A4 (verschiedene Makrolide, Azol-Antimykotika usw.) eindeutig kontraindiziert.

1 Wysowski DK, Bacsanyi J. N Engl J Med 1996; 335: 290-1

VIGABATRIN

Vigabatrin hat eine ähnliche Struktur wie die Gamma-Aminobuttersäure (GABA), ein hemmender Neurotransmitter. Die Substanz hemmt die GABA-Transaminase irreversibel und blockiert damit den Abbau des Neurotransmitters im Gehirn. Vigabatrin ist ein Reserveantiepileptikum, es soll eine nicht ausreichend wirksame antikonvulsive Therapie einer fokalen Epilepsie ergänzen. Ausserdem kann Vigabatrin als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom) eingesetzt werden.

Über Vigabatrin und seinen Stellenwert im Vergleich mit anderen neueren Antiepileptika wurde z.B. in folgenden Texten berichtet:

Beutler M, Gysling E. pharma-kritik 1994; 16: 59-60

Marson AG et al. Br Med J 1996; 313: 1169-74

Natsch S et al. Drug Saf 1997; 17: 228-40

Markenname: Sabril®

Gesichtsfeldausfälle

Eine 22jährige Frau, die zur Behandlung einer komplexen fokalen Epilepsie neben Carbamazepin (Tegretol® u.a.) und Valproinsäure (Convulex® u.a.) auch täglich 2 g Vigabatrin einnahm, bemerkte 37 Monate nach Beginn der Vigabatrin-Behandlung eine schwere tunnelförmige Gesichtsfeldeinschränkung. Die Papille war blass, die periphere Retina erschien atrophisch. Das Elektretinogramm

zeigte keine schweren Abnormitäten. Dagegen ergab das Elektro-Okulogramm abnorme Resultate. Die Fluoreszeinangiographie ergab eine Hyperfluoreszenz im Pigmentepithel der Retina. Vigabatrin wurde abgesetzt; jedoch trat innerhalb der folgenden 12 Monate keine funktionelle Besserung ein.

Auch ein 44jähriger Mann und eine 46jährige Frau, die wegen einer fokalen Epilepsie seit 28 bzw. 38 Monaten mit Vigabatrin behandelt wurden, bemerkten eine starke Einschränkung des peripheren Gesichtsfeldes. Die zentrale Sehschärfe war normal. Beiden nahmen neben Vigabatrin (3,5 bzw. 4 g täglich) noch andere Antiepileptika ein. Trotz Absetzen von Vigabatrin blieb die Symptomatik bestehen.

Eke T et al. Br Med J 1997; 314: 180-1

Bei einem 21jährigen Mann, der wegen einer komplexen fokalen Epilepsie neben Carbamazepin während drei Jahren täglich 2 g Vigabatrin nahm, fanden sich in der Perimetrie nasale und periphere Gesichtsfelddefekte und eine Veränderung der b-Welle im Elektretinogramm. Der Patient hatte jedoch subjektiv keine Symptome. Ähnliche Befunde wurden bei einer 36jährigen Frau festgestellt, die während zwei Jahren täglich 2 g Vigabatrin nahm. Auch sie war asymptomatisch, hatte aber periphere Gesichtsfeldausfälle und eine Verminderung der b-Wellen-Amplitude. Letzteres spricht für eine toxische Schädigung der Zellen, die in der Retina durch Beseitigung von Neurotransmittern die neuronale Aktivität regulieren. Wegen der geringeren Dichte dieser Zellen in der Peripherie der Netzhaut könnte dort ein toxischer Effekt zuerst wirksam werden.

Mackenzie R, Klistorner A. Br Med J 1998; 316: 233

Akute Enzephalopathie

Ein 25jähriger Mann, der bereits seit 3 Monaten täglich 2 g Vigabatrin einnahm, wurde wegen fokalen motorischen Anfällen mit sekundärer Generalisierung ins Spital aufgenommen. Dieser Patient hatte sich ein Jahr zuvor einer Nierentransplantation unterziehen müssen und nahm seither auch regelmässig Azathioprin (Imurek®), Prednison und Ciclosporin (Sandimmun®). Zum Zeitpunkt der Hospitalisation bestand nur eine leichte Nierenfunktions-einschränkung (Plasma-Kreatinin 212 µmol/l). Nach einer Erhöhung der Vigabatrin-Tagesdosis auf 3 g sistierten die Anfälle. Am nächsten Tag wurde der Patient aber zunehmend somnolent, innerhalb der nächsten 24 Stunden stuporös. Das zuvor im anfallsfreien Zustand normale EEG zeigte eine generalisierte diffuse Delta-Aktivität. Nach Verminderung der Vigabatrindosis auf 2 g täglich normalisierte sich der Zustand innerhalb von 3 Tagen.

Ein 73jähriger Diabeteskranker mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin 133 µmol/l) erhielt wegen eines erstmals aufgetretenen, sekundär generalisierten fokalen motorischen Anfalls eine antikonvulsive Therapie mit Vigabatrin. Die Anfangsdosis von 1 g/Tag wurde nach 3 Tagen verdoppelt. Am folgenden Tag wurde der Patient stuporös, im EEG zeigte sich eine Allgemeinveränderung. Nach Absetzen des Arzneimittels besserte sich die Symptomatik innerhalb von 4 Tagen.

Bei einem 74jährigen Mann wurde wegen generalisierter Anfälle eine Therapie mit Vigabatrin (2 g täglich) begonnen. Drei Tage später wurde er stuporös und agitiert, das EEG war verlangsamt und zeigte triphasische Wellen. Nach einer Dosisreduktion auf 1 g/Tag kam es innerhalb von 4 Tagen zu einer vollständigen Normalisierung des Zustandes. Auch bei diesem Patient war die Nierenfunktion eingeschränkt (Plasma-Kreatinin 194 µmol/l). Vigabatrin wird fast ausschliesslich renal eliminiert. Bei den hier rapportierten Fällen ist bemerkenswert, dass Vigabatrin hier als einziges

Antikonvulsivum eingesetzt wurde. Die Patienten, die alle nur eine gering- bis mässiggradige Niereninsuffizienz aufwiesen, entwickelten unter üblichen Vigabatrindosen eine akute Enzephalopathie.

Ifergane G et al. Neurology 1998; 51: 314-5

Bei zwei jungen Frauen, bei denen zur bestehenden antikonvulsiven Therapie mit Carbamazepin Vigabatin hinzugefügt wurde, entwickelte sich eine Enzephalopathie mit Verwirrung, Bewusstseinstörung bis zum Stupor und Verlangsamung der Grundaktivität des EEG. Zudem traten bei beiden Patientinnen Myoklonien auf. Im einen der beiden Fälle betrug die Vigabatin-Tagesdosis 1 bis 2 g, im anderen 2 bis 4 g. Nach Absetzen von Vigabatin erholten sich beide; bei einer Patientin konnte allerdings noch mehrere Wochen später eine Verlangsamung der EEG-Grundaktivität nachgewiesen werden.

Sälke-Kellermann A et al. Lancet 1993; 342: 185

Psychosen

Ein 51-jähriger Patient mit Temporallappenepilepsie war infolge einer Kombinationsbehandlung mit Carbamazepin und Phenytoin (Epanutin® u.a.) stark sediert. Phenytoin wurde deshalb durch Vigabatin ersetzt. Der Patient, der keine psychiatrische Vorgeschichte hatte, entwickelte unter dieser Therapie eine bipolare affektive Psychose: 10 Wochen nach Beginn der Vigabatin-Behandlung (3 g/Tag) kam es zunächst zu einer hypomanischen Episode, zwei Monate später entwickelte sich eine schwere depressive Symptomatik mit Suizidversuch, Wahnvorstellungen, Verlust des Selbstwertgefühls und Schuldgefühlen. Schliesslich entwickelte sich ein rascher Wechsel zwischen Depression und Manie. Das EEG zeigte einen Theta-Rhythmus und zeitweise frontal-bilaterale Delta-Wellen. Nach dem Ausschleichen von Vigabatin und Verabreichung von Thioridazin (Melleril®, 360 mg täglich) normalisierten sich der klinische Zustand und das EEG innerhalb von 8 Wochen.

Naumann M et al. Lancet 1994; 343: 606-7

Psychotische Symptome können auch nach Absetzen von Vigabatin auftreten. Eine 38-jährige Frau mit einer komplexen fokalen Epilepsie nahm an einer Doppelblindstudie mit Vigabatin (2 g/Tag) als Zusatztherapie teil. Da sie sich über Müdigkeit, Vergesslichkeit und Verwirrtheit beklagte, setzte ihr Hausarzt die neue Medikation nach vierwöchiger Therapie ab. Innerhalb von 48 Stunden wurde sie aufgeregter und hatte visuelle Halluzinationen. Sie musste hospitalisiert werden und erhielt erneut Vigabatin, aber in halber Dosis, und Haloperidol (Haldol® u.a.). Ihr Zustand besserte sich. Als sie dann wieder die volle Vigabatrin-Dosis nahm, wurde sie jedoch erneut unruhig und verwirrt. Da sich Vigabatin sehr vorteilhaft auf die Anfallsfrequenz auswirkte, erhielt sie das Medikament schliesslich langfristig in niedriger Dosis (2mal 500 mg/Tag).

Brodie MJ, McKee PJW. Lancet 1990; 335: 1279

Depression

10 Fälle von ausgeprägter Depression unter Vigabatin wurden einer genaueren Analyse unterzogen. Bei diesen Patienten traten die depressiven Symptome unter einer Tagesdosis zwischen 1,5 und 4 g auf. Oft, aber nicht immer, stand die Depression in zeitlichem Zusammenhang mit einer Abnahme der Anfallsfrequenz. Die meisten dieser Patienten hatten bereits zuvor Störungen affektiver Art gehabt, häufig nach Einnahme von Medikamenten mit einem GABAergen Wirkungsmechanismus.

Ring HA et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 925-8

Erhöhung der Anfallsfrequenz und Auftreten neuer Anfallsformen

Wie verschiedene andere Antiepileptika kann auch Vigabatin zu einer Erhöhung der Anfallsfrequenz, zu einem Wiederauftreten von Anfällen nach anfänglicher Besserung und zum Auftreten neuer Anfallsformen führen. In einer französischen Untersuchung wurden 194 Kinder während 1,5 bis 5,5 Jahren unter Vigabatin beobachtet. Etwa ein Drittel der Kinder war weniger als zwei Jahre alt. Bei 10% der Kinder erhöhte sich die Anfallsfrequenz nach Zugabe von Vigabatin zur bisherigen Therapie. Bei 14% kam es nach anfänglichem therapeutischen Erfolg ohne Veränderungen in der Therapie zu erneuten Anfällen. Beide Phänomene traten bevorzugt bei bestimmten Epilepsieformen auf. So kam es vor allem beim Lennox-Gastaut-Syndrom und bei der nicht-progressiven myoklonischen Epilepsie zu häufigeren Anfällen, nach Absetzen von Vigabatin wurden die Anfälle seltener. Der Effekt war weitgehend dosisunabhängig, nur bei einem Viertel der Kinder war eine Dosissteigerung mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden. Rückfälle unter der Therapie traten vor allem bei infantilem Spasmus und bei symptomatischen generalisierten Epilepsien auf.

Neue Anfallsformen wurden bei 20% der Kinder beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Vigabatin ist wahrscheinlich: Bei einem Kind mit einer fokalen Epilepsie trat rasch nach Beginn mit Vigabatin ein myoklonischer Status auf. Als eine Woche später das Medikament abgesetzt wurde, verschwand diese Symptomatik. Besonders häufig traten neue Anfallsformen bei Kindern mit infantilem Spasmus auf, bei 40% dieser Kinder verschwand der Spasmus und wurde durch fokale Anfälle ersetzt.

Lortie A et al. Neurology 1993; 43 (Suppl 5): S24-S27

Über Vigabatin, das übrigens in den USA nicht zugelassen ist, wurde neuerdings besonders in der britischen Fachpresse wiederholt diskutiert. Im Vordergrund steht heute das Problem der Gesichtsfeldausfälle, die nach bisherigem Wissen kaum reversibel sind. Die Fachleute sind sich einig, dass in dieser Hinsicht viele Fragen offen sind. Abhängigkeit von Dosis oder Behandlungsdauer, Zeitpunkt des ersten Auftretens von Gesichtsfeldveränderungen, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika – dies sind alles Punkte, die noch genauer geklärt werden müssen.

Diese Nummer wurde am 6. Februar 1999 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistenten: Thomas Koch, Katharina Spanaus, Thomas Weissenbach
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 1999 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.