

Jahrgang 17

Nummer 7/1995

## Nebenwirkungen aktuell

### AMLODIPIN

Amlodipin, ein Dihydropyridin-Kalziumantagonist mit relativ langer Wirkungsdauer, wird zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und bei Angina pectoris eingesetzt.

Folgende aktuelle Übersichtsartikel geben über Amlodipin Auskunft:

Haria M, Wagstaff AJ. *Drugs* 1995; 50: 560-86

Clavijo GA et al. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 59-68

Ritzmann P. *pharma-kritik* 1990; 12: 53-4

Markenname: Norvasc®

### Parkinsonismus

Eine 68jährige Frau, die zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie Amlodipin (10 mg/Tag) erhielt, begann drei Monate nach Therapiebeginn an einem *Tremor* und an *progressiver Bradykinesie* der linken Hand zu leiden. In der neurologischen Untersuchung stellte man ausserdem eine Hypomimie, Rigidität und Trägheit der Extremitäten und Unsicherheit im Stehen fest. Die Bewegungsstörungen konnten als Parkinsonismus gewertet werden. Da keine anderen Ursachen erkenntlich waren, wurde Amlodipin als Ursache vermutet und abgesetzt. Vier Monate später hatte sich die Patientin neurologisch vollständig erholt.

Sempere AP et al. *Mov Disord* 1995; 10: 115-6

### Gingiva-Hyperplasie

Eine 63jährige Frau, die wegen einer Hypertonie Captopril (z.B. Lopirin®, 150 mg/Tag) und Amlodipin (10 mg/Tag) erhielt, meldete sich 11 Monate nach Beginn der Therapie bei ihrem Hausarzt. Sie klagte über eine *nichtblutende, schmerzlose Zahnfleischwucherung*. Amlodipin wurde abgesetzt. Innerhalb von wenigen Wochen bildeten sich die Zahnfleischwucherungen zurück.

Juncadella Garcia E et al. *Med Clin Barc* 1994; 103: 358-9

Zwei Frauen (66- bzw. 59jährig) und ein 35jähriger Mann waren zwischen vier und acht Monaten mit Amlodipin (5 oder 10 mg/Tag) behandelt worden. Wegen *Zahnfleischwucherungen* wurden sie einer genaueren Abklärung zugeführt. Alle drei Patienten wiesen hohe Plaque-, Parodontose- und Hyperplasie-Indizes auf. Zudem war die Amlodipinkonzentration im Sulkusfluid wesentlich höher als im Plasma. Zwei der drei Patienten wurden einer Gingivektomie unterzogen; histologisch ergab sich eine hyperplastische Gingivitis.

Seymour RA et al. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 281-3

### Magenulkus

Eine 64jährige Patientin, die vier Jahre zuvor an einem Magenulkus gelitten hatte, erhielt zur Kontrolle des Blutdrucks den Kalziumantagonisten Nifedipin (in der Schweiz nicht erhältlich). Ausserdem nahm er eine kleine Acetylsalicylsäure-Dosis und ein Antazidum. Zwanzig Tage, nachdem Nifedipin durch Amlodipin (5 mg/Tag) ersetzt worden war, trat eine *Hämatemesis* auf. Eine notfallmässig durchgeführte Endoskopie zeigte ein kleines oberflächliches Magenulkus.

### Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Amlodipin  
Anämie, aplastische (Ticlopidin)  
Ciprofloxacin  
Gingiva-Hyperplasie (Amlodipin)  
Gynäkomastie (Amlodipin)  
Hepatitis (Ticlopidin)  
Magenulkus (Amlodipin)  
Minocyclin  
Multisystemerkrankung, allergische (Minocyclin)  
Myokarditis (Minocyclin)  
Niereninsuffizienz (Ciprofloxacin)  
Parkinsonismus (Amlodipin)  
Pneumonie, eosinophile (Minocyclin)  
Purpura Schönlein-Henoch (Ciprofloxacin)  
Ticlopidin  
Tinnitus (Ciprofloxacin)

### Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von T. Kappeler,  
kommentiert von E. Gysling

Ein weiterer Hypertoniker, 80 Jahre alt, gleichfalls mit einem Magenulkus in der Anamnese, wurde mit Acetylsalicylsäure (80 mg/Tag), Gliclazid (Diamicon®), Nitroglycerin (Nitroderm TTS®), Diltiazem (Dilzem® u.a.) und Famotidin (Pepcidine®) behandelt. Als er sich wegen *Appetit- und Gewichtsverlust sowie Pechstuhl* im Spital meldete, hatte er seit drei Wochen Amlodipin (5 mg/Tag) genommen. Endoskopisch wurde ein kleines hämorrhagisches Magenulkus festgestellt.

Kario K et al. J Hum Hypertens 1995; 9: 206-7

### Gynäkomastie

Ein 46jähriger Mann mit chronischer Niereninsuffizienz, der ambulant dialysiert wurde, erhielt zur Kontrolle des Blutdrucks Amlodipin (10 mg/Tag). Ausserdem erhielt er Calciumcarbonat, Allopurinol (Zyloric® u.a.) und Flucloxacillin (Floxapen®, Flucloxin®). Seit er Amlodipin einnahm, spürte er eine *unangenehme Schwellung der Brüste*. Bei der Untersuchung fand sich beidseits im Bereich der Brustwarze ein Knoten von etwa 3 cm Durchmesser. Anstelle von Amlodipin wurde Ramipril (Triatec®, Vesdil®) verschrieben, worauf sich die Schwellungen in fünf Tagen zurückbildeten. Bei einer Nachuntersuchung ein Monat später war der Patient asymptomatisch.

Zochling J et al. Med J Aust 1994; 160: 807

*Dihydropyridine verursachen offenbar nicht so selten Zahnfleischwucherungen; bekannt ist diese Nebenwirkung besonders für Nifedipin (Adalat® u.a.). Wie für die anderen hier rapportierten Komplikationen ist nicht genau bekannt, auf welchem Mechanismus diese störende Veränderung beruht. Vorbestehende Anomalien (Parodontose, Plaques) scheinen aber für eine Gingivahyperplasie zu prädestinieren.*

---

## TICLOPIDIN

Ticlopidin ist ein Plättchenhemmer, der sich insbesondere zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen nach zerebralen Ischämien eignet.

Folgende Artikel bieten eine aktuelle Übersicht zu Ticlopidin:

Schorr K. Drugs 1995; 50: 7-28

Tobler K. pharma-kritik 1993; 15: 41-3

Markenname: Ticlid®

### Cholestatische Hepatitis

Ein 76jähriger Mann, der seit drei Wochen *ikterisch* war, wurde zur Abklärung ins Spital eingewiesen. Er klagte über *Schwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust*. Dieser Patient hatte drei Jahre zuvor wiederholte zerebrovaskuläre Insulte erlitten und nahm unter anderem Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®), Famotidin (Pepcidine®), Co-dergocrin (z.B. Hydergin®), Nifedipin (z.B. Adalat®) und Diclofenac (z.B. Voltaren®). Bis sechs Tage vor der Hospitalisation

hatte er sechs Wochen lang Ticlopidin in einer Dosis von 2mal 250 mg/Tag erhalten. Die Laboruntersuchungen ergaben erhöhte Werte von Bilirubin und verschiedenen Leberenzymen. Sonographisch war eine kleine Zyste im linken Leberlappen erkennbar, jedoch keine biliäre Obstruktion. Die Hepatitiserologie war negativ. Im Laufe des Spitalaufenthaltes besserten sich die Leberwerte allmählich, der Patient konnte nach sechs Tagen entlassen werden. Diagnostiziert wurde eine wahrscheinlich durch Ticlopidin hervorgerufene cholestatische Hepatitis. Der Patient erhielt in der Folge kein Ticlopidin mehr und blieb asymptomatisch.

Cassidy LJ et al. Ann Pharmacother 1995; 29: 30-1

### Aplastische Anämie

Eine 84jährige Frau wurde nach einem zerebralen Infarkt mit Ticlopidin (2mal 250 mg/Tag) behandelt. Blutbild und Thrombozytenzahl wurden regelmässig kontrolliert. Nach vier Wochen Behandlung waren die Leukozytenwerte von  $6,7 \cdot 10^9/L$  auf  $4,0 \cdot 10^9/L$  gefallen und Ticlopidin wurde durch Acetylsalicylsäure (325 mg/Tag) ersetzt. Mit diesem Medikament sowie mit Nifedipin (z.B. Adalat®), Domperidon (Motilium®), Levothyroxin (Eltroxin®), Nortriptylin (Nortrilen®) und einem Laxativum wurde die Patientin kurz darauf aus dem Spital entlassen. Etwa eine Woche später kam die Frau mit *Fieber* ( $39^\circ C$ ) und *Halsschmerzen* in die Notfallstation. Es fand sich eine ulzeröse Läsion am Gaumen. Die Leukozyten waren auf  $0,9 \cdot 10^9/L$  gefallen (0% Neutrophile). Die Knochenmarkbiopsie zeigte eine *schwere Hypoplasie mit Agranulozytose*. Die in der Folge eingeleiteten Therapien (Breitspektrum-Antibiotika, Antimykotika, Molgramostim) brachten keine Besserung, auch die Thrombozytenzahlen sanken ab. Die Patientin starb etwa fünf Wochen, nachdem die Agranulozytose manifest geworden war.

Mallet L, Mallet J. Ann Pharmacother 1994; 28: 1169-71

Gleichfalls tödlich verlief der Fall eines 69jährigen Mannes, der nach einer transitorischen ischämischen Attacke Ticlopidin (500 mg/Tag) erhielt. Zwei Monate nach seiner Entlassung aus dem Spital wurde er mit *Fieber* erneut hospitalisiert. An der linken Tonsille fanden sich *nekrotische Ulzera*; die Hämoglobin- und Leukozytenwerte waren stark erniedrigt ( $103 \text{ g/L}$ ,  $0,76 \cdot 10^9/L$ ). Im Knochenmark konnten *keine Granulozytenkolonien* mehr festgestellt werden. Ticlopidin wurde umgehend abgesetzt. Der Patient erhielt Ceftazidim (Fortam®), Teicoplanin (Targocid®), Amikacin (Amikin®) und Molgramostim (Leucomax®). Die Anämie schritt jedoch fort: Am 13. Tag wurden noch  $66 \text{ g/L}$  Hämoglobin und 0% Retikulozyten gemessen; am 16. Spitaltag waren die Thrombozyten auf  $16 \cdot 10^9/L$  gefallen. Auch Kortikosteroide brachten keine Besserung mehr und am 24. Spitaltag verstarb der Patient an einem septischen Schock.

Rodriguez JN et al. Am J Hematol 1994; 47: 332

Mehr Glück hatte ein 62jähriger Mann, der seit zwei Monaten Ticlopidin (500 mg/Tag) einnahm und mit Fieber ins Spital aufgenommen werden musste. Leukozyten ( $0,8 \cdot 10^9/L$ , 20% Neutrophile), Hämoglobin ( $108 \text{ g/L}$ ) und Thrombozytenzahl ( $80 \cdot 10^9/L$ ) waren stark erniedrigt. Im Knochenmark

fehlten die Zellen der Granulozytenreihe; auch die Megakaryozyten und erythropoetischen Vorstufen waren deutlich reduziert. Unter Behandlung mit Antibiotika und Molgramostim erholte er sich rasch wieder; drei Monate später waren seine Blutwerte wieder ganz normalisiert. Tsatalas C et al. Clin Drug Invest 1995; 9: 127-30

*Auch eine sorgfältige hämatologische Überwachung ist also keine Garantie, dass sich eine Ticlopidin-bedingte aplastische Anämie mit tödlichem Ausgang sicher vermeiden lässt. Im Vergleich mit Acetylsalicylsäure ist Ticlopidin in der Thromboseprophylaxe bestenfalls marginal wirksamer, verursacht aber mehr (und mehr gefährliche) Nebenwirkungen. Auch heute gilt noch, dass Ticlopidin besser nur dann eingesetzt wird, wenn kleine Acetylsalicylsäure-Dosen kontraindiziert oder offensichtlich ungenügend wirksam sind.*

## MINOCYCLIN

Minocyclin ist ein Tetracyclinderivat und weist als solches eine breite antibakterielle Aktivität auf. Wie Doxycyclin (z.B. Vibramycin®) zeichnet sich Minocyclin durch eine verhältnismässig lange Halbwertszeit aus. Minocyclin wird besonders häufig in der Behandlung der Akne eingesetzt.

Eine aktuelle Übersicht zu Minocyclin bietet der folgende Text:

Freeman CD et al. Int J Antimicrob Agents 1994; 4: 325-35

Markennamen: Minocin®, Aknoral®

### Pulmonale Eosinophilie

Vier junge Frauen, die wegen Akne mit Minocyclin (50 bis 100 mg täglich) behandelt wurden, erkrankten wenige Tage bis Wochen nach Therapiebeginn an *Kurzatmigkeit und Husten*. Diese Beschwerden waren fast bei allen von *Fieber, Nachtschweiss sowie Appetit- und Gewichtsverlust* begleitet. Im Blut konnte jeweils eine mässig ausgeprägte Eosinophilie, im Röntgenbild pulmonale Infiltrate nachgewiesen werden. Die Patientinnen wurden zum Teil mit Kortikosteroiden behandelt, in anderen Fällen genügte es, Minocyclin abzusetzen. Eine Frau erhielt (mit ihrem Einverständnis) noch einmal Minocyclin, worauf die Beschwerden, die Eosinophilie und die Lungeninfiltrate prompt wieder auftraten. Die Symptome verschwanden jedoch sogleich, nachdem Minocyclin wieder abgesetzt worden war.

Dykhuisen RS et al. Br Med J 1995; 310: 1520-1

### Allergische Multisystemerkrankung

Aus Bern stammt der Bericht über eine 35jährige Frau, die wegen Akne mit 2mal 50 mg Minocyclin täglich behandelt worden war. Drei Wochen nach Beginn der Therapie entwickelte sie einen *Hautausschlag, hohes Fieber* (bis 40°C),

*Muskel- und Gelenkschmerzen* und einen trockenen *Husten*. Minocyclin wurde abgesetzt; die Frau erhielt für zwei Tage Prednison (50 mg/Tag). Da sich der Zustand der Patientin nicht besserte, musste sie hospitalisiert werden. Es fand sich eine schwere Neutropenie (0,3  $10^9/L$ ) und eine generalisierte Lymphadenopathie. Im weiteren Verlauf kam es vorübergehend zu einer massiven Eosinophilie (10  $10^9/L$ ) sowie zum Anstieg einzelner Leberenzyme und der IgE-Werte. Lungenveränderungen konnten nicht nachgewiesen werden. In zehn Tagen erholte sich die Frau, ohne dass Antibiotika oder Kortikoide verordnet worden waren. Vier Wochen später ergab ein Lymphozyten-Transformationstest ein stark positives Resultat für Minocyclin, was ebenfalls auf eine wahrscheinlich allergische Reaktion auf Minocyclin hinweist.

Kaufmann D et al. Arch Intern Med 1994; 154: 1983-4

### Akute Myokarditis mit letalem Ausgang

Ein 15jähriger Knabe, der seit einem Monat mit Minocyclin (100 mg/Tag) behandelt wurde, kam mit *Fieber, diffusen pustulösen Hautläsionen und vergrößerten Lymphknoten* ins Spital. Seit dem Auftreten von Fieber hatte er zusätzlich Roxithromycin (Rulid®) erhalten. Im Spital wurden eine sehr stark erhöhte Leukozytenzahl (46  $10^9/L$ , Eosinophilenanteil 6%) und erhöhte Transaminasen festgestellt. Es konnte weder eine Ursache für die Eosinophilie noch Hinweise auf eine infektiöse Genese gefunden werden. Die Antibiotika wurden abgesetzt. Unter Behandlung mit Prednison (1 mg/kg/Tag) besserte sich der Zustand des Patienten zunächst; nach einer Dosisreduktion entwickelte sich jedoch eine exfoliative lichenoidale Dermatitis. Nach zwei Monaten wurde Prednison abgesetzt; zwei Wochen später starb der Knabe plötzlich. Histologisch fand sich eine akute Myokarditis mit Nekrose und interstitiellen eosinophilen Infiltraten. Für die behandelnden Ärzte kamen zwei mögliche Ursachen in Frage: Im Laufe der Behandlung waren Antikörper gegen Parvovirus B19 festgestellt worden. Da im Zusammenhang mit diesem Virus noch nie eosinophile Infiltrate beschrieben worden sind, und da Eosinophilie, Dermatitis und vergrößerte Lymphknoten bis zum Tod des Knaben persistierten, erachteten sie die Erkrankung als Reaktion auf Minocyclin.

Parneix-Spake A et al. Arch Dermatol 1995; 131: 490-1

*Die Schweizerische Arzneimittel-Nebenwirkungszentrale (SANZ) hat vor kurzem über mehrere Fälle von pulmonalen Reaktionen auf Minocyclin berichtet.<sup>1</sup> Es fällt auf, dass in der letzten Zeit wiederholt Probleme mit Minocyclin rapportiert werden, obwohl diese nach einzelnen Autoren<sup>2</sup> «extrem selten» sein sollen. Auch die Aussage, es handle sich praktisch immer um reversible Schäden, wird durch den Bericht über eine akute Myokarditis in Frage gestellt. Da eine Tetrazyklinbehandlung der Akne in den meisten Fällen auch mit Doxycyclin adäquat durchgeführt werden kann, empfiehlt es sich, das weniger gut verträgliche Minocyclin für resistente Fälle aufzusparen.*

1 Masche UP et al. Schweiz Ärztezeitung 1995; 76: 1708-9

2 Dykhuisen RS, Legge JS. Respir Med 1995; 89: 61-2

## CIPROFLOXACIN

Ciprofloxacin, ein Gyrasehemmer, ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorochinolone. Das Medikament gilt als ein Antibiotikum der ersten Wahl bei komplizierten Harnwegsinfekten, Osteomyelitis, maligner Otitis externa und bronchopulmonalen Infekten bei Personen mit zystischer Fibrose.

Ausführlichere Informationen zu Ciprofloxacin finden sich in folgenden Artikeln:

Wiseman LR, Balfour JA. *Drugs Aging* 1994; 4: 145-73  
Campoli-Richards DM et al. *Drugs* 1988; 35: 373-494

Markenname: Ciproxin®

### Nierenversagen

Zwei über 70 Jahre alte Kranke mit Lungentuberkulose erhielten zunächst eine tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid (Rimifon®) und Rifampicin (Rimactan® u.a.). Als sich unter dieser Behandlung die Leberfunktion verschlechterte, wurde statt Rifampicin Ciprofloxacin (500 mg/Tag) gegeben. In beiden Fällen war die Nierenfunktion vor der Ciprofloxacin-Therapie nur geringgradig eingeschränkt. Innerhalb von etwa einer Woche kam es bei beiden Patienten zum Anstieg der Kreatinin-Plasmaspiegel. Nach Absetzen der Medikamente erholte sich die Nierenfunktion innerhalb einiger Wochen wieder auf die vor Ciprofloxacin festgestellten Werte. Die antituberkulöse Behandlung konnte schliesslich mit der Kombination von Isoniazid und Ofloxacin (Tarivid®) ohne weitere Komplikationen durchgeführt werden.

Eine 69jährige Frau war wegen einer Lungeninfektion mit *Mycobacterium avium* intracellulare während neun Monaten mit verschiedenen Antibiotika behandelt worden. Da diese Behandlung nicht erfolgreich war, erhielt sie schliesslich Ciprofloxacin (2mal 500 mg/Tag), Clarithromycin (Klacid®, 2mal 500 mg/Tag) und Clofazimin (Lampren®, 100 mg/Tag). Auch in diesem Fall stieg der Kreatinin-Plasmaspiegel (der vorher nur wenig erhöht gewesen war) rasch an. Die Antibiotika wurden abgesetzt, worauf sich die Nierenfunktion wieder erholte. In der Folge wurde die antibiotische Therapie mit den gleichen Medikamenten, jedoch ohne Ciprofloxacin, wieder aufgenommen und gut vertragen.

Yew WW et al. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 173-5

### Purpura Schönlein-Henoch

Ein 68jähriger Mann wurde mit akuten entzündlichen Gelenkveränderungen, Bauchschmerzen, Darmblutung und einer palpablen Purpura an den unteren Extremitäten hospitalisiert. Der Patient hatte wegen eines perianalen Abszesses Ciprofloxacin (2mal 250 mg/Tag) erhalten; am dritten Tag dieser Therapie waren die erwähnten Symptome aufgetreten. Zudem fand sich eine ausgeprägte Proteinurie (8 g/Tag)

und eine Mikrohämaturie. Die Gelenksymptome und die Purpura bildeten sich spontan zurück; die Nierenfunktion verschlechterte sich aber (Oligurie, Kreatinin-Anstieg). Unter Prednison (1 mg/kg/Tag) kam es dann allmählich zur Erholung der Nierenfunktion. Bei der Spitalentlassung hatte der Mann aber noch eine Proteinurie von 4 g pro Tag. Gamboa F et al. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 84

### Tinnitus

Ein 57jähriger Mann erhielt zur Behandlung einer postoperativen Infektion 2mal täglich 750 mg Ciprofloxacin. Nach drei Tagen bemerkte er erstmals ein Summen in den Ohren und Taubheit. Erst einige Tage später wurde er sich des Zusammenhangs mit dem Medikament bewusst, da der Tinnitus jeweils 10 bis 30 Minuten nach der Einnahme einer Dosis eintrat und dann einige Stunden andauerte. Das Medikament wurde abgesetzt, die Ohrgeräusche verschwanden und traten bis zur Entlassung aus dem Spital nicht mehr auf. Paul J, Brown NM. *Br Med J* 1995; 311: 232

*Bei älteren Personen mit einem relativen Volumendefizit und bei solchen, die andere potentiell nephrotoxische Medikamente erhalten, ist das Risiko einer ungünstigen Wirkung von Ciprofloxacin auf die Nierenfunktion am höchsten. Fachleute betonen jedoch, dass es sich um eine sehr seltene Nebenwirkung handelt, die fast nur nach oraler Verabreichung auftritt (und nicht bei den vermutlich besser hydrierten Personen, die das Medikament parenteral erhalten).<sup>3</sup> Der Bericht über einen Fall von Tinnitus erinnert daran, dass Ciprofloxacin ein neurotoxisches Potential aufweist und dass deshalb die Behandelten grundsätzlich auch mit zentralnervösen Problemen rechnen müssen.<sup>4</sup>*

3 Rolston KVI, Rubenstein EB. *Arch Intern Med* 1995; 155: 114-5

4 Gray KJ et al. *Br Med J* 1994; 309: 542

Diese Nummer wurde am 8. November 1995 redaktionell abgeschlossen.

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Thomas Kappeler  
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, 9501 Wil  
Telefon (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch  
© 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.