

Jahrgang 15

Nr. 10

28. Mai 1993

## Nebenwirkungen aktuell

Mai 1993

### KETOROLAC

Ketorolac ist ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer, der als Schmerzmittel propagiert wird. In der Schweiz ist dieses Medikament seit 1992 erhältlich.

Die folgenden neueren Artikel vermitteln ausführlichere Informationen zu Ketorolac:

Resman-Targoff BH. Ann Pharmacother 1990; 24: 1098-104

Keller M. pharma-kritik 1992; 14: 17-8

Markenname: Tora-Do!®

### Perforiertes Magenulkus

Eine 77jährige Frau wurde nach einem Sturz mit mehreren Knochenbrüchen ins Spital eingewiesen. Zur Bekämpfung der Schmerzen wurde sie mit Ketorolac intramuskulär (3- bis 4mal täglich 30 bis 60 mg) sowie bei Bedarf mit Paracetamol (z.B. Panadol®) behandelt. Wegen einer chronischen Polyarthritus erhielt sie ausserdem Prednison. Am vierten Hospitalisationstag klagte die Patientin plötzlich über diffuse Oberbauchschmerzen; Ketorolac wurde abgesetzt und eine Behandlung mit Ranitidin (Zantic®) eingeleitet. Am folgenden Tag war die Patientin kurzatmig und oligurisch. Das Hämoglobin war von 12,3 g% bei Eintritt auf 6,9 g% und der Blutdruck von 120/70 auf 75/50 mm Hg gesunken, die Herzfrequenz betrug 130 pro Minute. Auf der Röntgenaufnahme des Abdomens war freie Luft unter dem Zwerchfell zu sehen. Eine intravenöse Antibiotikatherapie wurde eingeleitet und die Patientin notfallmässig operiert. Die Chirurgen fanden ein 2 cm grosses, perforiertes Magenulkus im Bereich der grossen Krümmung.

Die Autoren dieses Berichtes weisen insbesondere darauf hin, dass bei dieser Patientin die empfohlene Ketorolac-Tagesdosis (120 mg) teilweise überschritten wurde.

Estes LL et al. Ann Pharmacother 1993; 27: 42-3

### Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie

Drei Frauen zwischen 48 und 58 Jahren erhielten zur Behandlung postoperativer Schmerzen Ketorolac intramuskulär. Bei allen bestand wegen vorbestehender Krankheiten (Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus) oder wegen einer Sepsis die Gefahr von Nierenkomplikationen bei der Verabreichung von nicht-steroidalen Entzündungshemmern.

Die erste Patientin wurde nach einer Gesamtdosis von 750 mg Ketorolac (120 mg/Tag) verwirrt und fiebrig. Sie wies eine Niereninsuffizienz und eine Hyperkaliämie auf. Wegen anhaltend schlechter Nierenfunktion musste sie zwei

### Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Anaphylaxie (Ketorolac)  
Asthmaanfall (Ketorolac)  
Delirium (Misoprostol)  
Durchfall (Misoprostol)  
Ektropion (Tretinoin)  
Fieber (Misoprostol)  
Hämolytisch-urämisches Syndrom (Ketorolac)  
Hyperkaliämie (Ketorolac)  
Ketorolac  
Magenulkus (Ketorolac)  
Misoprostol  
Missbildungen (Misoprostol, Tretinoin)  
Niereninsuffizienz (Ketorolac)  
Tretinoin  
Urininkontinenz (Misoprostol)

### Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von K. Tobler,  
kommentiert von E. Gysling

Tage später mit Hämodialyse behandelt werden; sie verstarb tags darauf.

Die beiden anderen Frauen entwickelten nach 10- bzw. 16tägiger Behandlung mit Ketorolac (120 mg/Tag) eine Hyperkaliämie; die eine Patientin wies auch eine Verminderung der Nierenfunktion auf. Nach Absetzen von Ketorolac normalisierten sich die erhöhten Kaliumwerte und die Nierenfunktion spontan.

Pearce CJ et al. Arch Int Med 1993; 153: 1000-2

### Hämolytisch-urämisches Syndrom

Eine 58jährige Frau wurde wegen Arthralgien mit Ketorolac per os (2mal 10 mg/Tag) behandelt. Nach einer Gesamtdosis von nur 30 mg musste die Behandlung wegen Erbrechen und blutigem Durchfall gestoppt werden. Die Patientin wurde ins Spital eingewiesen; sie erholte sich problemlos. Am dritten Hospitalisationstag änderte sich das Zustandsbild der Patientin plötzlich: Sie erbrach und wies eine Oligurie, Hypertonie sowie periphere Ödeme auf. Weitere Untersuchungen führten zur Diagnose eines hämolytisch-urämischen Syndroms. Hinweise auf ein Malignom oder eine Entzündung fanden sich keine und medikamentös war die Patientin einzig mit Ketorolac behandelt worden. Unter Therapie mit Furosemid (z.B. Lasix®) erholte sich die Patientin schnell; die Laborwerte normalisierten sich innerhalb von acht Tagen.

Randi ML et al. Br Med J 1993; 306: 186

### Anaphylaktische Reaktion

Einem 37jährigen Mann wurde wegen eines unklaren linksseitigen Thoraxschmerzes 60 mg Ketorolac intramuskulär verabreicht. Die Schmerzen verschwanden und der Patient wurde aus dem Spital entlassen. 90 Minuten nach Verabreichung von Ketorolac meldete er sich wieder auf der Notfallstation. Er war kurzatmig, klagte über ein Engegefühl in der Brust und hatte ein geschwollenes Gesicht. Unter Behandlung mit Salbutamol-Aerosol (z.B. Ventolin®), Methylprednisolon intravenös (z.B. Urbason®) und Diphenhydramin (z.B. Benadryl®) erholte sich der Patient langsam. Nach dreitägigem Spitalaufenthalt konnte er ein zweites Mal entlassen werden.

Goetz CM et al. Ann Pharmacother 1992; 26: 1237-8

### Asthmaanfälle

Bei einem 61jährigen Mann mit Asthma bronchiale wurde eine Hiatushernie operiert; als Analgetikum erhielt er Ketorolac intramuskulär. 30 Minuten nach Verabreichung dieses Schmerzmittels entwickelte der Patient eine ausgeprägte Dyspnoe, Tachypnoe und Zyanose. Er wurde mit einem  $\beta_2$ -Agonisten und Aminophyllin-Infusionen (z.B. Euphyllin®) behandelt und musste während 36 Stunden intubiert werden. Die Anamnese ergab später, dass der Mann auch auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) mit ähnlich schweren Asthmaanfällen reagiert hatte und dass er wiederholt wegen Nasenpolypen operiert worden war.

Zikowski D et al. Anesth Analg 1993; 76: 417-9

Ein 84jähriger Mann mit metastasierendem Melanom erhielt postoperativ 60 mg Ketorolac intravenös. 15 Minuten später entwickelte er einen akuten Asthmaanfall. Auch dieser Patient musste intubiert werden. Er erholte sich innerhalb von etwa 12 Stunden unter Behandlung mit Salbutamol und Hydrocortison intravenös (Solucortef®). Bei diesem Patienten waren aus der Vorgeschichte Nasenpolypen bekannt.

Haddow GR et al. Anesth Analg 1993; 76: 420-2

*Ketorolac gerät mehr und mehr in Verruf. Das Medikament, das erstmals 1990 in den USA auf den Markt gebracht wurde, ist bereits mit 97 Todesfällen (vorwiegend gastrointestinalen Blutungen und Perforationen sowie Nierenversagen) in Zusammenhang gebracht worden. Schon vor rund einem Jahr haben wir in der pharma-kritik die hohen parenteralen Dosen kritisiert. Für mich besteht kein Zweifel, dass die in der Schweiz empfohlene maximale Tagesdosis von 120 mg einer toxischen Dosis entspricht.*

---

## MISOPROSTOL

Misoprostol ist ein Prostaglandin-E<sub>1</sub>-Derivat. Es kann zur Behandlung von Magen- oder Duodenalulzera eingesetzt werden. Sein Nutzen als Ulkusalphylaktikum bei einer Behandlung mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern wird sehr unterschiedlich gewertet.

In Frankreich, England und Schweden wird Misoprostol auch zusammen mit Mifepriston (RU 468) zur Beendigung einer Frühschwangerschaft eingesetzt.

Der folgende Artikel bietet eine Übersicht zur Verwendung von Misoprostol bei peptischen Ulzera und als Ulkusalphylaktikum:

Walt RP. N Engl J Med 1992; 327: 1575-80

Markenname: Cytotec®

### Durchfall

Eine 56jährige Frau erhielt wegen einer Arthrose hohe Dosen von Naproxen (z.B. Proxen®). Wegen einer Ulkusanamnese begann der Arzt acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Naproxen zusätzlich Misoprostol (4mal 200 µg täglich) zu verabreichen. Nach der sechsten Dosis Misoprostol entwickelte die Patientin starken, wässrigen Durchfall, welcher zur Spitaleinweisung führte. Bei der Eintrittsuntersuchung war die Patientin benommen, sie hatte einen systolischen Blutdruck von 76 mm Hg, eine

Herzfrequenz von 110 pro Minute und wies eine ausgeprägte metabolische Azidose auf (pH 7,08). Unter Flüssigkeitsersatz und antibiotischer Behandlung erholte sie sich allmählich. Am neunten Hospitalisationstag wurde eine Koloskopie durchgeführt. Diese zeigte einen ausge dehnten Morbus Crohn, der vom terminalen Ileum bis in den proximalen Teil des Colon transversum reichte. Die Patientin erinnerte sich daraufhin, dass sie bereits vor 27 Jahren einmal wegen dieser Krankheit behandelt worden war.

Die Autoren nehmen an, dass Misoprostol das Aufflammen des Morbus Crohn auslöste. Sie raten deshalb zu grösster Vorsicht, wenn dieses Medikament bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen angewendet wird. Kornbluth A et al. *Ann Int Med* 1990; 113: 474-5

Bei einer 55jährigen Frau waren eine Hypertonie und ein Morbus Crohn in Remission bekannt sowie eine Ulkuskrankheit in der Vorgeschichte. Wegen Gelenkbeschwerden sollte sie mit Ibuprofen (z.B. Brufen®) und Misoprostol behandelt werden. Nach der dritten Ibuprofen/Misoprostol-Dosis (600 mg + 200 µg) entwickelte die Patientin Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen und starken wässerigen Durchfall. Die Medikation wurde abgesetzt und die gastrointestinalen Symptome bildeten sich innerhalb von 12 Stunden zurück. Die erneute Behandlung der Gelenkbeschwerden mit Ibuprofen allein verlief problemlos.

Johnson JS et al. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1092-3

In einer Kohortenstudie bei Personen, die nicht-steroidale Entzündungshemmer einnahmen, wurde die Wirkung von Misoprostol zur Prävention von Magenulzera untersucht. Darunter waren auch zwölf Frauen und ein Mann mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Sechs Personen entwickelten Durchfall: Bei drei Personen war der Durchfall leicht, zwei hatten blutigen Durchfall und eine Person litt unter sehr starkem Durchfall. Keine der 13 Personen entwickelte eine schwere Dehydratation.

Faich GA et al. *Ann Int Med* 1991; 114: 342

## **Fieber**

Eine 61jährige Frau mit dekompensierter Leberzirrhose und hepato-renalem Syndrom (Status nach Hepatitis C) wurde wegen Durchfall und Hypothermie ins Spital eingewiesen. Trotz negativer Blut- und Asziteskulturen wurde eine Aszites-Infektion vermutet und eine antibiotische Behandlung begonnen. Wegen des hepato-renalen Syndroms und um die Natriumausscheidung zu steigern, wurden zusätzlich Albumin-Infusionen und eine Behandlung mit Misoprostol (1,6 mg/Tag) eingeleitet. 12 Stunden nach Beginn dieser Therapie entwickelte die Patientin Fieber über 38°C. Als Misoprostol gestoppt wurde, normalisierte sich die Temperatur innerhalb von zwei Tagen. Später wurde Misoprostol kurzzeitig wieder eingesetzt; erneut trat unter dieser Behandlung Fieber auf.

Die Autoren führen die erhöhte Körpertemperatur auf die stark erhöhte Bioverfügbarkeit von Misoprostol bei

Leberinsuffizienz zurück. (Die Patientin verstarb kurz darauf.)

Fortier-Beaulieu M et al. *Lancet* 1992; 340: 304

## **Delirium**

Eine 89jährige Patientin mit leichter seniler Demenz vom Alzheimer-Typ, Hypertonie und koronarer Herzkrankheit klagte über Magenbeschwerden. Sucralfat (Ulcogant®) half nicht und Cimetidin (z.B. Tagamet®) wurde nach nur 5 Tagen bereits wieder abgesetzt. Später wurde ein Therapieversuch mit Misoprostol (4mal 200 µg täglich) gemacht. Nach zehn Tagen fiel der betreuenden Krankenschwester auf, dass die Frau teilnahmslos war und stärker verwirrt als gewöhnlich. Misoprostol wurde während weiterer zwei Wochen gegeben; die Patientin blieb während dieser Zeit stärker verwirrt als je zuvor. Nach Absetzen von Misoprostol normalisierte sich der Zustand der Patientin innerhalb von etwa 10 Tagen wieder.

Morton MR, Robbins ME. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 133-4

## **Urininkontinenz**

Eine 25jährige Frau wurde wegen chronischer Polyarthritits mit Sulfasalazin (Salazopyrin®, 4mal 500 mg täglich) und Diclofenac (z.B. Voltaren®, 2mal 50 mg täglich) behandelt. Unter dieser Therapie entwickelte die junge Frau starke epigastrische Schmerzen; die Endoskopie zeigte eine erosive Gastritis. Initial wurde Sucralfat (Ulcogant®) gegeben, später wurde auf eine Behandlung mit Misoprostol (2mal 200 µg täglich) umgestellt. Einen Monat nach diesem Medikamentenwechsel entwickelte die Patientin innerhalb weniger Tage eine Urininkontinenz. Wiederholte Urinkulturen waren negativ. Schon kurz nach Absetzen von Misoprostol hatte die Patientin wieder die volle Kontrolle über die Miktionen.

Später wurde der Patientin zur Durchführung einer urodynamischen Studie erneut Misoprostol verabreicht. Wieder entwickelte die junge Frau eine Urininkontinenz. In den urodynamischen Studien ergab sich einzig ein erniedrigter Urethraldruck.

Fossaluzza V et al. *J Int Med* 1991; 230: 463-4

## **Missbildungen**

Viele Frauen in Brasilien – einem Land, in welchem die Abtreibung illegal ist – greifen bei einer unerwünschten Schwangerschaft zu Misoprostol. Es soll ihnen zu einem Abort oder zumindest zu einer Notfall-Curettage im Spital verhelfen. Diese Methode ist aber nicht immer erfolgreich.

Bei fünf Neugeborenen, deren Mütter im ersten Schwangerschaftstrimester Misoprostol (400 bis 600 µg, vaginal und/oder oral) genommen hatten, wurde am Schädel ein umschriebener, fronto-temporal gelegener Haut- und Knochendefekt festgestellt. Die Dura lag offen und das darunterliegende Gehirn war sichtbar.

Die Autoren nehmen an, dass diese Missbildung durch Misoprostol hervorgerufen wurde.

Fonseca W et al. *Lancet* 1991; 338: 56

Dass Misoprostol Durchfall hervorrufen und einen Abort verursachen kann, ist gut bekannt. Die vorliegenden Berichte ergänzen unser Wissen: das Medikament kann auch zu einer Reaktivierung eines Morbus Crohn führen und eventuell Missbildungen verursachen. Vorsicht ist offenbar auch bei Leberinsuffizienz angezeigt.

## TRETINOIN

Lokal angewendetes Tretinoin (Vitamin-A-Säure) wird zur Behandlung von Akne vulgaris und von lichtgeschädigter Haut eingesetzt.

In ersten Studien bei Patienten mit akuter Promyelozyten-Leukämie konnte mit oral verabreichtem Tretinoin eine Remission erzielt werden. Orales Tretinoin ist in der Schweiz nicht erhältlich.

Zur Behandlung von lichtgeschädigter Haut und Akne gibt es folgende Übersicht:

Farnes SW, Setness PA. Postgrad Med 1992; 92 (Nov): 191-200

Zur Behandlung einer akuten Promyelozyten-Leukämie mit Tretinoin gibt folgender Artikel Auskunft: Fenaux P et al. Leukemia 1992; 6 (Suppl 1): 64-6

Markennamen: Airo!®, Retin-A®

## Ektropion

Zwei Frauen, 58- und 68jährig, behandelten ihre Gesichtshaut mit Tretinoin-Crème 0,025%. 12 bzw. 26 Monate nach Therapiebeginn konsultierten sie wegen vermehrtem Tränenfluss und Fremdkörpergefühl im Auge den Arzt. Bei beiden wurde ein beidseitiges Ektropion des Unterlides diagnostiziert. Die Tretinoin-Behandlung wurde abgesetzt und das Ektropion bildete sich bei beiden Frauen wieder zurück.

Brodell LP et al. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 621-2

## Missbildungen

Bei einem neugeborenen Mädchen wurde neben einer Wachstumsretardierung ein hypoplastisches rechtes Ohr und eine Atresie des rechten äusseren Gehörganges diagnostiziert. Die mikrobiologischen Untersuchungen fielen alle negativ aus und das Schädel-Computertomogramm war unauffällig. Die Mutter des Mädchens hatte bis zur elften Schwangerschaftswoche Tretinoin-Crème 0,05% benutzt.

Camera G, Pregliasco P. Lancet 1992; 339: 687

Ein anderes Mädchen wurde mit einem Nabelbruch, einer anterioren Zwerchfellhernie, einem inferioren Perikarddefekt, einer Dextroposition des Herzens und einer aus-

geprägten Missbildung des rechten Armes (Hypoplasie von Skapula und Humerus, Fehlen von Radius und Ulna, Fusion des vierten und fünften Mittelhandknochens) geboren. Die Mutter dieses Mädchens hatte bis zur fünften Gestationswoche eine alkoholische 0,05%ige Tretinoin-Lösung zur Behandlung der schweren Gesichtsakne benutzt.

Lipson AH et al. Lancet 1993; 341: 1352-3

In einer Inzidenzstudie wurde die Häufigkeit grösserer Missbildungen bei Neugeborenen mit und ohne Exposition auf lokal angewendetes Tretinoin untersucht. Von 639 schwangeren Frauen waren 212 während des ersten Schwangerschaftstrimesters mit Tretinoin behandelt worden; 427 bildeten die Vergleichsgruppe. Vier (1,9%) Neugeborene der Tretinoingruppe und 11 (2,6%) der Vergleichsgruppe wiesen grössere Missbildungen auf. Die Autoren schliessen daraus, dass die lokale Anwendung von Tretinoin *nicht* mit einem erhöhten Risiko von Missbildungen beim Fötus verbunden ist.

Jick SS et al. Lancet 1993; 341: 1181-2

*Heute beansprucht Tretinoin in erster Linie wegen seiner Wirkung bei chronischer Lichtschädigung der Haut das Interesse von Fachwelt und Laien. Sicher ist das Nebenwirkungspotential von lokal angewendetem Tretinoin kleiner als dasjenige oral verabreichter Vitamin-A-Säure-Derivate. Ob aber die oben erwähnte retrospektive Studie genügt, um die Substanz vom Verdacht der Teratogenität reinzuwaschen, möchte ich doch bezweifeln.*

## Fragen zu 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 90-36-1hilft 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, Nicole Gallmann, Peter Ritzmann, Katharina Tobler

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studenten Fr. 46.-),

Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-

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

© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.