

Jahrgang 22

Nummer 14/2000

Nebenwirkungen aktuell

ZAFIRLUKAST

Zafirlukast ist einer der beiden Leukotrien-Rezeptor-antagonisten, die 1998/99 zur Behandlung des Asthma bronchiale eingeführt wurden.

Ergänzende Informationen sind in den folgenden Texten zu finden:

Spanaus K. pharma-kritik 1999; 20: 1-3

Stey C. Schweiz Rundsch Med Praxis 2000; 89: 586-90

Markenname:

Zafirlukast: Accolate®

Leberschaden

In klinischen Studien wurde unter Zafirlukast gelegentlich ein Anstieg der Transaminasen beobachtet. Nun folgt ein Bericht über 3 Fälle von Hepatitis. Es handelt sich um drei Frauen, die wegen eines chronischen Asthmas Zafirlukast in einer Dosis von 2mal 20 mg täglich erhielten:

Bei einer 42jährigen Frau war das Medikament ein erstes Mal nach 9 Monaten Behandlung wegen hohen Transaminasewerten abgesetzt worden. Sie nahm dann vorübergehend Montelukast (Singulair®) und – nach weiteren 4 Monaten und bei normalen Enzymwerten – erneut Zafirlukast. Nun kam es innerhalb von 2 Monaten zu einem Ikterus, die Patientin setzte Zafirlukast ab, ihr Zustand verschlechterte sich aber zunächst weiter. Sie erholte sich erst nach etwa 6 Monaten.

Eine 49jährige Frau erkrankte nach 5 Monaten Zafirlukast-Behandlung an einem Ikterus, der von einem ausgedehnten papulösen Exanthem begleitet war. Trotz Absetzen von Zafirlukast verschlechterte sich der Zustand der Frau, sie wurde verwirrt und entwickelte Aszites. Die Hautbiopsie sprach für ein möglicherweise medikamentös induziertes Erythema multiforme, die Leberbiopsie für eine Lebernekrose mit reichlich eosinophilen Infiltraten. Bei dieser Patientin musste schliesslich eine Lebertransplantation durchgeführt werden.

Bei einer 43jährigen Frau entwickelte sich nach 6 Monaten Behandlung ein Ikterus mit stark erhöhten Transaminasen.

Auch in diesem Fall kam es trotz Absetzen des Medikamentes nicht zu einer raschen Erholung. Erst nachdem eine hochdosierte Steroidbehandlung begonnen wurde, besserte sich der Zustand.

Allen drei Patientinnen ist gemeinsam, dass bei ihnen weder ein Alkoholabusus noch eine virale, autoimmune oder metabolische Lebererkrankung nachgewiesen werden konnte. Für eine medikamentös induzierte Leberschädigung spricht insbesondere das bei der ersten Patientin beobachtete Rezidiv infolge erneuter Exposition.

Reinus JF et al. Ann Intern Med 2000; 133: 964-8

Churg-Strauss-Syndrom

Ein 67jähriger Mann, der an einem chronischen Asthma bronchiale und an einer allergischen Rhinitis litt, erhielt Zafirlukast als Ergänzung seiner Behandlung mit Salmeterol (Serevent®), Fluticason (Axotide®) und Beclometason-Nasenspray (Beconase®). Nach 8 Monaten entwickelte er eine Eosinophilie von 27% und eine partielle Neuropathie. Eine Nervenbiopsie zeigte multifokal den Verlust myelinisierter Fasern und epineural verschiedene Entzündungszellen.

Eine 60jährige Frau, ebenfalls mit einer nasalen Allergie und

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Churg-Strauss-Syndrom (Zafirlukast)
Clozapin
Diabetes mellitus (atypische Neuroleptika)
Gewichtszunahme (atypische Neuroleptika)
Hypertonie (Phenylpropanolamin)
Intrakranielle Blutungen (Phenylpropanolamin)
Leberschaden (Zafirlukast)
Neuroleptika, atypische
Olanzapin
Phenylpropanolamin
Pulmonale Akathisie (Risperidon)
Quetiapin
Risperidon
Zafirlukast

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von UP. Masche,
kommentiert von E. Gysling

Asthma, wurde auch während mehreren Monaten mit Zafirlukast behandelt und erkrankte dann an einer eosinophilen Pneumonie. Die Lungenbiopsie zeigte ausserdem entzündlich-destruktive Veränderungen der Gefässe.

In beiden Fällen kam es im Zusammenhang mit der Zafirlukast-Verabreichung zu einer eosinophilen Vaskulitis, ohne dass gleichzeitig eine systemische Steroidtherapie abgesetzt oder reduziert worden wäre. Die Autoren vertreten deshalb die Meinung, dass bei diesen Kranken das Churg-Strauss-Syndrom wahrscheinlich von Zafirlukast ausgelöst worden sei.

Green RL, Vayonis AG. Lancet 1999; 353: 725-6

Zafirlukast und Montelukast werden heute weltweit recht häufig verschrieben und verursachen offensichtlich nur selten unerwünschte Wirkungen. Fälle von Churg-Strauss-Syndrom sind bekanntlich schon relativ früh bekannt geworden, wobei jedoch argumentiert wurde, diese Komplikation stehe im Zusammenhang mit dem Absetzen systemischer Steroide. Ob in Bezug auf die eosinophile Vaskulitis oder die Hepatotoxizität relevante Unterschiede zwischen den beiden heute verfügbaren Leukotrienantagonisten existieren, lässt sich noch kaum sagen.

PHENYLPROPANOLAMIN

Phenylpropanolamin ist ein Sympathomimetikum, das sowohl indirekt über eine Noradrenalinfreisetzung als auch direkt über eine Aktivierung adrenerger Rezeptoren wirkt. Wegen seiner schleimhautabschwellenden Wirkung wird es in Kombinationspräparaten gegen Schnupfen und Husten verwendet. Als Monopräparat ist es zudem als Appetitzügler und zur Behandlung der Urininkontinenz erhältlich.

Einzelheiten zu Phenylpropanolamin und ähnlichen Sympathomimetika:

Hendeles L. Pharmacotherapy 1993; 13: 129S-134S
Dollery C, ed. Therapeutic Drugs 1999; Churchill Livingstone Edinburgh, P107-10

Markennamen:

Monopräparate: Appetitzügler: Capton Diet[®], Merex[®], Slim Caps[®]. Zur Inkontinenzbehandlung: Kontexin[®] retard

Kombinationspräparate (Schnupfen-/Grippemittel): Contac[®], Dimetane[®], Dimetapp[®], Rhinopront[®], Rhinotussal[®], Rupton[®]

Intrakranielle Blutungen

Eine 41jährige Frau nahm Phenylpropanolamin in einer Dosis von 150 mg pro Tag als Appetitzügler. Nach zwei Monaten wurde bei ihr ein erhöhter Blutdruck festgestellt, aber keine Behandlung verordnet. Nochmals etwa 2 Monate später traten in der rechten Hand Dysästhesien auf, dann kam es zu einer rechtsseitigen Hemiparese und zum Bewusstseinsverlust. Eine

Hirnblutung wurde diagnostiziert. Nach Behandlung mit Hydralazin (ähnlich: Nepresol[®]) und Enalapril (Reniten[®] u.a.) normalisierte sich der Blutdruck allmählich. Die Patientin blieb aber stark behindert und benötigte 4 Monate später trotz intensiver Physiotherapie immer noch den Rollstuhl.

Thompson CM et al. Can J Hosp Pharm 1998; 51: 88

Nachdem schon aus den 80er Jahren verschiedene ähnliche Einzelberichte vorlagen, wurde 1994 eine Fall-Kontroll-Studie zur Frage der Phenylpropanolamin-induzierten intrakraniellen Blutungen gestartet. 425 Personen mit einer subarachnoidalen und 277 Personen mit einer intrazerebralen Blutung wurden als Fälle erfasst, alle im Alter von weniger als 50 Jahren. Die Diagnose stützte sich auf klinische Zeichen sowie auf eine Computertomografie, Kernspintomografie (MRI) oder Lumbalpunktion. Die Kontrollgruppe umfasste 1376 Personen ohne intrakranielle Blutung. In den beiden Kollektiven wurde gefragt, welche Medikamente in letzter Zeit eingenommen worden waren oder ob Symptome einer Erkältungskrankheit bestanden hatten. Dabei wurde besonders darauf geachtet, ob in den drei Tagen vor der intrakraniellen Blutung Phenylpropanolamin verwendet worden war. In der Kontrollgruppe wurde ein vergleichbarer Zeitpunkt und Zeitraum gewählt.

Bei der Auswertung fanden sich in der Fallgruppe gesamthaft mehr Personen, die Phenylpropanolamin eingenommen hatten; rechnet man Männer und Frauen zusammen, so lag jedoch die entsprechende «Odds Ratio» (OR) von 1,5 nicht im signifikanten Bereich. Bei Personen, die Phenylpropanolamin gegen eine Erkältungskrankheit verwendet hatten, ergab der Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe eine OR von 1,2 (nicht signifikant). Bei denjenigen, die das Mittel als Appetithemmer eingesetzt hatten (ausschliesslich Frauen), lag die OR jedoch signifikant bei 15,9. Frauen wiesen auch bei Anwendung als Grippemittel höhere OR-Werte auf als Männer, was vermuten lässt, dass das Geschlecht einen Einfluss hat auf das Blutungsrisiko. Es scheint auch, dass der Effekt von Phenylpropanolamin dosisabhängig ist.

Kernan WN et al. N Engl J Med 2000; 343: 1826-32

Akute Hypertonie: eine Übersicht

Schon früher wurde das Nutzen/Schadenverhältnis von Phenylpropanolamin zur Diskussion gestellt. Bis zum Jahr 1990 lagen 85 Berichte zu 142 Komplikationen einer Behandlung mit diesem Medikament vor. Etwa zwei Drittel aller unerwünschten Ereignisse betrafen Frauen unter 30 Jahren. Der grösste Teil dieser Ereignisse wurde nach der Verwendung von rezeptfreien Präparaten beobachtet, die zum Teil mit anderen Medikamenten zusammen eingenommen worden waren. Nur bei etwa einem Drittel aller Fälle war Phenylpropanolamin überdosiert worden und die weitaus meisten Ereignisse nach «üblichen» Dosen waren ernsthafter Natur. Die wichtigsten Nebenwirkungen konnten einer akuten Erhöhung des Blutdrucks zugeschrieben werden; am häufigsten waren intensive Kopfschmerzen. Mindestens zu 24 intrakraniellen Blutungen und 8 epileptischen Anfällen waren Publikationen vorhanden. Acht Todesfälle, vorwiegend infolge Hirnschlägen, wurden mit Phenylpropanolamin in Zusammenhang gebracht. Die Autoren der Übersicht unterstrichen, dass bei akuter Hypertonie an Phenylpropanolamin als Ursache gedacht werden sollte.

Lake CR et al. Am J Med 1990; 89: 195-208

Im Zusammenhang mit der hier zusammengefassten Fall-Kontrollstudie wurden Ende 2000 alle Phenylpropanolamin-haltigen Präparate in den USA und in Kanada aus dem Markt genommen. In Europa haben die Arzneimittelbehörden entschieden, es bestehe kein Handlungsbedarf, da Phenylpropanolamin in Europa – mit Ausnahme der Schweiz – scheinbar nicht mehr als Appetitzügler verkauft wird. Bei den durch dieses Sympathomimetikum verursachten Hirnblutungen handelt es sich gewiss um eine sehr seltene Komplikation. Das Medikament kann jedoch noch weitere Probleme (z.B. Herzinfarkte, epileptische Anfälle) verursachen. All dies würde man vielleicht in Kauf nehmen, wenn sonst der Nutzen des Medikamentes bedeutsam wäre. Dies ist nun aber gerade bei der Anwendung als Appetitzügler offensichtlich nicht der Fall. Weshalb nur existiert denn diese Indikation in der Schweiz noch?

ATYPISCHE NEUROLEPTIKA

Die sogenannten atypischen Neuroleptika (Prototyp: Clozapin) verursachen weniger extrapyramidale Nebenwirkungen als die älteren Neuroleptika (z.B. Haloperidol). Clozapin und neuere Substanzen wie Olanzapin, Quetiapin und Risperidon sind jedoch gesamthaft kaum wirksamer in der Behandlung der Schizophrenie und können andere, ebenfalls bedeutende Nebenwirkungen hervorrufen.

Folgende Arbeiten vermitteln zusätzliche Informationen zu den atypischen Neuroleptika:

Andersson C et al. Psychiatr Clin North Am 1998; 21: 151-79

Tuunainen A et al. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000966

Markennamen:

Clozapin: Leponex®

Olanzapin: Zyprexa®

Quetiapin: Seroquel®

Risperidon: Risperdal®

Gewichtszunahme

In Doppelblindstudien findet sich oft eine deutlichere Gewichtszunahme unter atypischen Neuroleptika als unter den Vergleichssubstanzen (z.B. Haloperidol [Haldol® u.a.]). In mehreren Übersichtsarbeiten wurden Studien zusammengetragen, in denen das Körpergewicht unter einer solchen Behandlung beobachtet wurde.

In einer ersten Übersicht wurde auf Grund von 81 Studien die durchschnittliche Gewichtszunahme während einer 10wöchigen Neuroleptikabehandlung geschätzt. Dabei ergab sich für ältere hochaktive Neuroleptika wie Haloperidol und Fluphenazin (Dapotum®) eine geringe Gewichtszunahme (0,4 bis 1,1 kg), für atypische Neuroleptika dagegen eine viel ausgeprägtere Zunahme: unter Clozapin 4,4 kg, unter Olanzapin 4,2 kg und unter Risperidon 2,1 kg. Eine beträchtliche Gewichtszunahme liess sich auch für die weniger aktiven älteren Substanzen

wie Thioridazin (Melleril®, 3,2 kg) und Chlorpromazin (Chlorazin®, 2,6 kg) feststellen. Praktisch keine Zunahme trat unter Ziprasidon (bisher in der Schweiz nicht erhältlich) auf.

Allison DB et al. Am J Psychiatry 1999; 156: 1686-96

Eine zweite Übersicht befasst sich ausschliesslich mit den atypischen Neuroleptika. Auch hier ergibt sich der Schluss, dass Clozapin mit dem höchsten Risiko einer Gewichtszunahme verbunden ist, gefolgt von Olanzapin und Quetiapin.

Taylor DM, McAskill R. Acta Psychiatr Scand 2000; 101: 416-32

Die neueste Übersichtsarbeit bestätigt diese Einschätzung: Unter Clozapin, Olanzapin und Quetiapin ist eine Gewichtszunahme häufig und besonders in den ersten 6 bis 12 Wochen beträchtlich (zwischen 1,7 und 2,3 kg pro Monat). Auf Risperidon trifft dies in geringerem Ausmass ebenfalls zu.

Wetterling T. Drug Saf 2001; 24: 59-73

Diabetes mellitus unter Clozapin und Olanzapin

In einem Bericht werden drei Fälle zusammengefasst, bei denen unter einer Behandlung mit Clozapin oder Olanzapin ein Diabetes mellitus aufgetreten ist. Bei zwei davon war in der Familie kein Diabetes vorgekommen und bei allen drei konnten keine Antikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase (die mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind) nachgewiesen werden.

Der erste Fall war ein 38jähriger Mann mit einer Schizophrenie, der sechs Monate lang Clozapin eingenommen hatte, als er zur Abklärung einer Polyurie und eines Gewichtsverlustes von 3 kg ins Spital eingeliefert wurde. Bei einer Hyperglykämie (Blutzuckerspiegel 25 mmol/l, HbA_{1c} 10,7%) und leichten Azidosezeichen wurde eine Insulintherapie eingeleitet. Drei Monate später wurde Clozapin gestoppt, wonach sich die Blutzuckerregulation innerhalb von drei Wochen normalisierte. Es war keine antidiabetische Behandlung mehr nötig. Gemäss einem Glukagon-Stimulationstest war die Insulinsekretion erhalten.

Als zweiter Fall wird ein 55jähriger Mann erwähnt, bei dem Olanzapin (20 mg/Tag) verordnet war. Auch bei ihm wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt. Nachdem die Behandlung mit oralen Antidiabetika zu wenig wirksam war, begann man mit Insulin und setzte Olanzapin ab. Während der folgenden drei Wochen besserten sich die Blutzuckerwerte, so dass mit Insulin aufgehört werden konnte.

Der dritte Fall betrifft einen 41jährigen, übergewichtigen Mann, bei dem nach einer dreimonatigen Behandlung mit Olanzapin ein Gewichtsverlust von 4 kg und danach eine diabetische Ketoazidose auftrat. Während des Spitalaufenthaltes wurde die Behandlung mit Olanzapin gestoppt; zwei Wochen später benötigte der Patient kein Insulin mehr. Obwohl das Körpergewicht dieses Mannes danach stark schwankte (im Laufe eines Jahres Ab- und dann Zunahme von 16 kg), blieben Blutzucker- und HbA_{1c}-Wert normal.

Rigalleau V et al. Diabet Med 2000; 17: 484-6

Ein 45- und ein 54jähriger Mann erhielten wegen einer Schizophrenie während mehrerer Jahre hohe Dosen Clozapin (800 bis 900 mg/Tag). Beide waren bereits vor Therapiebeginn übergewichtig. Unter Clozapin nahmen sie zwischen 25 und 30% an

Körpergewicht zu, und bei beiden entwickelte sich ein Diabetes mellitus, der medikamentös behandelt werden musste. In diesem Bericht wird darauf hingewiesen, dass in der Literatur unterdessen fast 30 Personen beschrieben sind, bei denen unter Clozapin ein Diabetes mellitus, zum Teil unter dem Bild einer diabetischen Ketoazidose, aufgetreten ist.

Wehring H et al. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 844-7

82 Personen (wovon 22 Frauen), die wegen einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung Clozapin erhielten, wurden während fünf Jahren beobachtet. Zu Beginn der Behandlung betrug das Durchschnittsalter 36 Jahre, das Durchschnittsgewicht 79,6 kg. In 5 Jahren entwickelten 30 (36,6%) einen Diabetes mellitus. Obwohl bis ins vierte Jahr der Behandlung eine kontinuierliche Gewichtszunahme beobachtet wurde, konnte kein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Diabetes festgestellt werden.

Henderson DC et al. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157: 975-81

... unter Risperidon

Ein 42-jähriger, HIV-positiver Mann, der an einer depressiven Erkrankung mit psychotischen Symptomen litt und seit einigen Monaten Risperidon (2mal 2 mg/Tag), Fluoxetin (z.B. Fluctine[®]) sowie Trazodon (Trittico[®]) erhielt, wurde wegen Polyurie, Polydipsie, Erbrechen und Bauchschmerzen ins Spital eingeliefert. Bei Eintritt war er delirant mit wechselndem Bewusstseinszustand. Der Blutzuckerspiegel betrug 31,4 mmol/l, das Blut-pH 7,13 und der HbA_{1c}-Wert 11,4%; die Serumosmolalität war erhöht, und im Urin konnten Glukose und Ketokörper nachgewiesen werden. Es wurde die Diagnose einer diabetischen Ketoazidose gestellt und eine entsprechende Therapie eingeleitet, wonach sich der Zustand rasch besserte. Da in der Familienanamnese keine Diabetesfälle bekannt waren, wurde Risperidon als wahrscheinlichste Ursache für den Diabetes angesehen.

Croarkin PE et al. *Psychosomatics* 2000; 41: 369-70

... und unter Quetiapin

Ein 42-jähriger Mann wurde wegen einer bipolaren Krankheit mit Quetiapin (200 mg/Tag) behandelt. Nach einem Monat musste er wegen Übelkeit, Erbrechen, Polyurie und Verwirrtheit hospitalisiert werden. Als weitere Medikamente hatte er Lithium, Gabapentin (Neurontin[®]), Clonazepam (Rivotril[®]) und Venlafaxin (Efexor[®]) verwendet. Im Spital stellte man eine Blutzuckerkonzentration von 33,7 mmol/l fest und verordnete Insulin. Bislang war lediglich eine Hypertriglyceridämie bekannt gewesen. Im Laufe der folgenden Tage wurde Quetiapin schrittweise abgesetzt. Nach fünf Monaten hatten sich die Blutzuckerwerte so stark gebessert, dass mit der Insulinbehandlung aufgehört werden konnte.

Sobel M et al. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 556-7

Pulmonale Akathisie

Zu den extrapyramidalen Nebenwirkungen, die durch Neuroleptika hervorgerufen werden, gehört die Akathisie. Es handelt sich um ein Gefühl innerer Unruhe. Meistens betrifft die Akathisie die Beine, so dass ein Bewegungsdrang entsteht; sie kann sich aber auch an anderen Körperregionen manifestieren. In einer Fallserie werden fünf Personen vorgestellt, bei denen der Respirationstrakt betroffen war. Es handelt sich um drei

Männer und zwei Frauen zwischen 25 und 40 Jahren, die an einer Schizophrenie oder bipolaren Psychose litten. Drei standen unter einer Behandlung mit Haloperidol (6, 9 bzw. 36 mg/Tag), zwei unter Risperidon (12 mg/Tag). Alle gaben als Hauptbeschwerde Dyspnoe an, die ungefähr zwei bis drei Wochen nach Beginn der Neuroleptikatherapie auftrat. Sie beschrieben ihre Dyspnoe als unangenehmes, drückendes Gefühl im Thorax oder als eine Unruhe beim Atmen. Typisch war, dass der Atem nicht angehalten werden konnte. Seufzen oder ein tiefer Atemzug schafften vorübergehend Erleichterung. Alle fünf Betroffenen wiesen auch sonst eine motorische Unruhe auf, indem sie umhergehen mussten oder nicht ruhig im Bett liegen konnten. Nach intramuskulärer Injektion von Biperiden (Akineton[®], 5 mg) verschwanden die Atemprobleme und die Unruhe. In der Folge verschrieb man in allen fünf Fällen Biperiden und reduzierte die Neuroleptika-Dosis oder wechselte auf ein anderes Präparat, was die Dyspnoe zum Verschwinden brachte.

Hirose S. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 737-41

Eine vor kurzem publizierte Metaanalyse kommt zum Schluss, es gebe keine eindeutige Evidenz, dass atypische Neuroleptika wirksamer oder besser verträglich als die älteren Neuroleptika seien und deshalb sollten in der Regel primär die letzteren eingesetzt werden.¹ Diese Arbeit hat zu einem Aufruhr in psychiatrischen Kreisen geführt: die Fachleute sind offensichtlich überzeugt, dass die neueren Substanzen einen substantiellen Fortschritt darstellen. Die hier zusammengestellten Studien weisen aber darauf hin, dass atypische Neuroleptika keineswegs problemlos sind. Insbesondere die Tatsache, dass unter Clozapin (und anderen atypischen Neuroleptika) ein Diabetes auftreten kann, muss als bedeutsam gewertet werden. Noch wissen wir wesentlich mehr über die extrapyramidalen Nebenwirkungen konventioneller Neuroleptika. Erst wenn auch mehr über die langfristigen metabolischen Auswirkungen der atypischen Neuroleptika bekannt sein wird, können wir den Stellenwert dieser Substanzen adäquat beurteilen.

1 Geddes J et al. *Br Med J* 2000; 321: 1371-6

Diese Nummer wurde am 16. März 2001 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

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

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche,
Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-)
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.