

Jahrgang 17

Nummer 18/1995

Nebenwirkungen aktuell

PAROXETIN

Paroxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der als Antidepressivum eingesetzt wird. Im Vergleich mit Trizyklika weisen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer eine ähnliche antidepressive Wirkung, jedoch ein anderes Nebenwirkungsprofil auf. Paroxetin hat eine vergleichsweise *kurze Halbwertszeit* von durchschnittlich 24 Stunden.

Ausführlichere Informationen zu Paroxetin finden sich in folgenden Texten:

Dechant KL, Clissold SP. *Drugs* 1991; 41: 225-53
Kappeler T. *pharma-kritik* 1994; 16: 9-11

Markenname: Zoloft® Korrigendum!

Entzugssymptome

Eine 37jährige Frau erhielt zur Behandlung einer depressiven Erkrankung Paroxetin (20 mg/Tag). Initial wurde als einzige Nebenwirkung vorübergehend Schlaflosigkeit verzeichnet. Da die Patientin nicht ganz befriedigend auf die Therapie ansprach, wurde die Dosis nach sechs Wochen verdoppelt. Nach fünf Monaten wurde die Behandlung abgebrochen. Drei Tage später klagte die Frau über «*elektrische Spannung*» im ganzen Körper, *intensive Träume, Alpträume, Tremor und Schwindel*. Da die Frau sehr unruhig war, wurde ihr erneut Paroxetin (10 mg/Tag) verabreicht. Nach der zweiten Dosis waren die Symptome wieder verschwunden.

Einer 26jährigen Frau wurde wegen zwangsneurotischen Störungen Paroxetin in allmählich bis auf 40 mg/Tag steigender Dosis verschrieben. Nach zehn Wochen brach man die Behandlung wegen ungenügender Wirkung und gastrointestinalen Nebenwirkungen ab. Zwei Tage später stellten sich folgende Entzugssymptome ein: *Weinkrämpfe, Schwindel, intensive Träume, ein Gefühl der Depersonalisation, gesteigerter Appetit und Schlaflosigkeit*. Mit

der erneuten Gabe von Paroxetin verschwanden die Symptome innerhalb von zwei Tagen.

Eine dritte Patientin entwickelte drei Tage nach dem Absetzen von Paroxetin, von dem sie über sechs Monate Tagesdosen bis zu 40 mg erhalten hatte, *Schwindel, Übelkeit, Erschöpfung und Schüttelfrost*. Sie klagte auch über *Durchfall, Alpträume, Weinkrämpfe und Konzentrationschwäche*. Sie erhielt erneut Paroxetin (20 mg/Tag) und fühlte sich nach 24 Stunden «zu 90% besser».

Bei allen drei Patientinnen wurde das Medikament in der Folge ausschleichend entzogen, ohne dass sich erneut Entzugssymptome zeigten.

Dominguez RA, Goodnick PJ. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 778-80

Über «*elektrische*» *Missempfindungen* nach dem abrupten Absetzen von Paroxetin wurde noch in weiteren Fällen berichtet, zum Beispiel:

Ein 32jähriger Mann, der wegen einer Zwangsneurose Paroxetin bekam (20 mg/Tag), unterbrach die Medikation

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Abhängigkeit (Tramadol)
Anaphylaktoide Reaktionen (Tramadol)
Ciprofloxacin
Entzugssymptome (Tramadol)
Epidermale Nekrolyse, toxische (Paroxetin)
Epikondylitis (Fluorochinolone)
Epileptische Anfälle (Tramadol)
Extrapyramidale Symptome (Paroxetin)
Fluorochinolone
Missbrauch (Tramadol)
Norfloxacin
Paroxetin
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tendopathien (Fluorochinolone)
Tenosynovitis stenosans (Fluorochinolone)

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von T. Kappeler,
kommentiert von E. Gysling

nach zwei Monaten. Zwei Tage nach dem Absetzen von Paroxetin empfand er «*Elektroschocks*», die sich vom Oberkörper zu den Armen und Händen fortpflanzten. Die elektrischen Spannungen erschwerten ihm das Gehen zuweilen derart, dass er sich an einer Wand festhalten musste. Gab man dem Patienten erneut Paroxetin, verschwanden die Symptome innerhalb einiger Stunden. Nach dem langsamen Entzug von Paroxetin über fünf Monate hörten die Empfindungen vollständig auf.

Ein 28jähriger Mann erhielt gegen Angstzustände seit zwei Monaten Paroxetin (bis zu 30 mg/Tag) und Clonazepam (Rivotril, 3mal 0,5 mg/Tag). Wegen Ejakulationschwierigkeiten wurde die Therapie mit Paroxetin allmählich sistiert. Zwei Tage nach der letzten Dosis von 10 mg bemerkte der Patient «*elektrische Wellen*», die sich vom Kopf über die Brust zum Bauch hin bewegten. Die Attacken dauerten jeweils fünf Sekunden. Während andere Entzugssymptome – *Übelkeit, Benommenheit, Schlaflosigkeit und starker Schwindel* – binnen einer Woche aufhörten, hielten die elektrischen Missempfindungen für weitere zwei Wochen an.

Frost L, Lal S. Am J Psychiatry 1995; 152: 810

Toxische epidermale Nekrolyse

Eine 23jährige Frau wurde wegen einer Depression mit einem in der Schweiz nicht verfügbaren Phenothiazin, dem Antiparkinson-Mittel Trihexyphenidyl (Artane®, 3 mg/Tag) und mit Paroxetin (30 mg/Tag) behandelt. Nach zwei Wochen entwickelte sie ausgedehnte blasige Hautläsionen (35% der Körperoberfläche) mit Fieber bis 40° und schmerzhaftes okuläre, orale und genitale Schleimhauterosionen. Die histologische Untersuchung von Hautläsionen ergab eine totale Nekrose der Epidermis.

In der Folge traten auch respiratorische Störungen auf, die gemäss dem Bronchskopiebefund auf einer teilweisen Destruktion des Trachea- und Bronchusepithels beruhten. Anhaltspunkte für eine infektiöse Ursache konnten nicht gefunden werden. Für keines der verwendeten Medikamente sind Fälle von toxischer epidermaler Nekrolyse bekannt; Paroxetin wird im Gegensatz zu den beiden anderen Arzneimitteln erst seit kurzem eingesetzt und deshalb am ehesten als Ursache verdächtig. Der Spitalaufenthalt der Patientin dauerte fast drei Wochen und noch einen Monat später waren Spuren der Hautläsionen sichtbar. Wolkenstein P et al. Eur Psychiatry 1995; 10: 162-3

Extrapyramidale Symptome

Ein 32jähriger Mann, der infolge einer Hirnblutung an einer Hemiparese litt, erhielt wegen Depression Paroxetin (20 mg/Tag). Nach wenigen Tagen entwickelte er eine ausgeprägte Dystonie der hemiparetischen linken Körperseite, so dass er nicht mehr gehen konnte. Nach dem Absetzen von Paroxetin erlangte er seine vorherige (eingeschränkte) Beweglichkeit wieder.

Eine 62jährige Frau mit leichter Demenz und Parkinsonismus entwickelte innerhalb von drei Wochen eine zunehmende Bradykinesie und Rigor, als sie mit Paroxetin (20 mg/Tag) behandelt wurde. So konnte sie nur noch mit der Hilfe von drei Personen aufstehen. Nach dem Abset-

zen von Paroxetin verschwand die zusätzliche Bewegungsstörung; Symptome einer tardiven Dyskinesie, die ebenfalls neu aufgetreten waren, blieben jedoch längere Zeit weiterbestehen.

Al-Adwani A. Br J Psychiatry 1995; 167: 410-1

Gemäss einer Statistik der australischen Arzneimittelbehörden liegen für Paroxetin wesentlich mehr Berichte über Entzugerscheinungen vor als für die anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass Paroxetin eine relativ kurze Halbwertszeit und zudem keine aktiven Metaboliten hat. Neben den hier zusammengefassten Berichten über Entzugssymptome finden sich noch mehrere andere in der Fachliteratur; für Sertralin (Gladem®, Zoloft®) werden vereinzelt ähnliche Probleme (auch «elektrische» Phänomene) beschrieben. Eine epidermale Nekrolyse ist wohl eine sehr seltene Nebenwirkung, muss aber wegen ihrer Gefahr erwähnt werden. Der Bericht über extrapyramidale Symptome weist darauf hin, dass grundsätzlich alle psychotropen Medikamente mehr oder weniger häufig Probleme dieser Art verursachen können.

FLUROCHINOLONE

Flurochinolone stellen eine relativ neue Antibiotikaklasse dar. Sie weisen ein breites antimikrobielles Spektrum auf und wirken insbesondere gegen die meisten Gram-negativen Keime bakterizid.

Ausführliche Informationen zu diesen Medikamenten finden sich z.B. in:

Fitton A. Clin Pharmakokinet 1992; 22 (Suppl 1): 1-11
Anon. Drug Ther Bull 1993; 31: 69-72

Markennamen:

Ciprofloxacin: Ciproxin®

Fleroxacin: Quinodis®

Lomefloxacin: Maxaquin®

Norfloxacin: Noroxin®

Ofloxacin: Tarivid®

Sparfloxacin: Zagam®

Tendopathien...

...am Handgelenk

Eine 40jährige Frau kam zu einer Nierentransplantation ins Spital. Die Medikation nach der Operation bestand u.a. aus Azathioprin (Imurek®), Methylprednison und Ciclosporin (Sandimmun®). Wegen Harnwegsinfekten erhielt die Patientin Amoxicillin (z.B. Clamoxyl®, 3mal 500 mg/Tag) und Norfloxacin (2mal 400 mg/Tag). Acht Tage

nach Beginn der Norfloxacin-Therapie klagte die Patientin plötzlich über Schmerzen und eine Schwellung im Bereich des *radialen Processus styloideus* rechts. Als Ursache der Schmerzen wurde eine stenosierende Tenosynovitis (de-Quervain-Krankheit) vermutet. Norfloxacin wurde abgesetzt; die Frau trug für vier Wochen eine Schiene am Handgelenk, was zur Besserung führte. Als nach fünf Monaten ein Harnwegsinfekt erneut mit Norfloxacin behandelt wurde, setzten die Schmerzen an der gleichen Stelle wieder ein. Wieder wurde die Hand fixiert und Norfloxacin abgesetzt. Nach zwei Wochen war die Frau beschwerdefrei.

Gillet P et al. Br J Rheumatol 1995; 34: 583-4

...an der Ferse

Eine 39jährige Frau klagte vier Monate nach einer Knochenmarkstransplantation über starke Schmerzen und eine Schwellung an der rechten Ferse. Die Frau erhielt zu dieser Zeit Pentamidin (Pentacarinat®), Folsäure (z.B. Folvite®), und seit einem Monat wegen eines durch Yersinien bedingten Durchfalls Ciprofloxacin (2mal 500 mg/Tag). Schmerzen und Schwellung konnten im Bereich der rechten *Achillessehne* lokalisiert werden. Im Röntgenbild fanden sich keine Knochenveränderungen. Es wurde eine durch das Fluorochinolon verursachte Tendinitis vermutet. Ciprofloxacin wurde sofort abgesetzt. Unter lokaler Kältetherapie und Ruhigstellung verschwanden die Symptome rasch.

Eine ähnliche Tendinitis der Achillessehne wurde auch bei einem 33jährigen Mann beobachtet, der (ebenfalls nach einer Knochenmarkstransplantation) eine behandlungsbedürftige Salmonellose entwickelt hatte. Auch in diesem Fall verschwanden Schmerzen und Schwellung nach Absetzen von Ciprofloxacin rasch.

Hernández MV et al. Med Clin Barc 1994; 103: 264-6

...am Ellbogen

Ein 45jähriger Mann, wurde wegen eines respiratorischen Infekts mit Ciprofloxacin (800 mg/Tag) behandelt. Am dritten Behandlungstag verspürte er starke Schmerzen am *lateralen Epikondylus des rechten Ellbogens*, die ihm Bewegungen des Armes fast gänzlich verunmöglichten. Dieser Patient spielte jede Woche eine Stunde lang Pelota (ein Handballspiel), hatte aber zuvor keinerlei Probleme im Ellbogenbereich. Angaben zur Dauer der Ciprofloxacin-Behandlung fehlen. Da die Beschwerden anhielten, wurde nach 45 Tagen eine Ultraschall-Untersuchung und nach drei Monaten eine Kernspintomographie durchgeführt, die auf eine Läsion im Bereich des Epikondylus und der Triceps-Sehne hinwies. Da eine Ruhigstellung für drei Wochen keine Besserung brachte, wurde operiert. In der Sehnen-Biopsie fanden sich histologisch Nekroseherde. Die Genesung des Patienten verlief ohne Komplikationen.

Eine ähnliche Epikondylitis fand sich auch bei einem 48jährigen Mann, der häufig Squash spielte und vorübergehend mit Perifloxacin (einem in der Schweiz nicht erhältlichen Fluorochinolon) behandelt worden war.

Le Huec JC et al. J Bone Joint Surg Br 1995; 77-B: 293-5

Es gibt heute recht zahlreiche Berichte über Tendopathien infolge von Fluorochinolonen; auch Sehnenrupturen (z.B. der Achillessehne) sind nicht selten. Es handelt sich offensichtlich um eine Komplikation, die auch unter normalen therapeutischen Dosen praktisch jedes Fluorochinolons auftreten kann. In einigen Fällen ist schon nach wenigen Tagen Behandlung eine Ruptur aufgetreten. Personen, die gleichzeitig Kortikosteroide erhalten, aktiv Sport betreiben oder eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, sind wahrscheinlich einem höheren Tendopathie-Risiko ausgesetzt. Die amerikanische Arzneimittelbehörde rät, beim ersten Zeichen eines Sehnen-schmerzes das Fluorochinolon abzusetzen und eine Beanspruchung der Sehne zu vermeiden, bis eine Tendinitis zuverlässig ausgeschlossen ist.

TRAMADOL

Tramadol ist ein Opioid-Agonist mit besonderer Affinität zu den μ -Rezeptoren. Tramadol wird bei mittelstarken bis starken Schmerzen empfohlen. Im Vergleich mit anderen Opioiden soll Tramadol insbesondere weniger Verstopfung und weniger Atemdepression verursachen.

Folgende Artikel orientieren umfassender über Tramadol:

Anon. Drug Ther Bull 1994; 32: 85-7

Dayer P. Drugs 1994; 47 (Suppl 1): 3-7

Markennamen: Tramal®, Tramadol-Mepha®

Missbrauch

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat 115 spontane Berichte erhalten, in denen Tramadol-Missbrauch, Abhängigkeit, Entzugerscheinungen oder absichtliche Überdosierungen beschrieben werden. In den meisten Fällen handelte es sich um Personen, bei denen schon zuvor eine Opioid-Abhängigkeit festgestellt worden war.

Epileptische Anfälle

Die FDA hat Kenntnis von 83 Fällen, bei denen unter Tramadol epileptische Anfälle aufgetreten sind. Bei einem Teil der Patienten manifestierten sich die Konvulsionen bereits nach der ersten Einnahme. Personen, die andere Medikamente einnehmen, welche die Krampfbereitschaft erhöhen (z.B. Antidepressiva), sind besonders gefährdet.

Anaphylaktoide Reaktionen

Unter Tramadol können auch Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Der FDA sind 11 solche Fälle bekannt. Patienten mit der Anamnese einer Codeinallergie haben

ein erhöhtes Risiko, auch mit Tramadol eine allergische Reaktion zu erleiden.

Nightingale SL. JAMA 1996; 275: 1224

Amerikanische Ärzte haben ein Schreiben erhalten, in dem sie speziell auf diese neu erkannten Probleme mit Tramadol aufmerksam gemacht werden. Die FDA hat entsprechende Ergänzungen der Fach- und Laieninformation angeordnet. Hinweise auf die hier erwähnten Nebenwirkungen finden sich auch im schweizerischen Arzneimittelkompendium. Die Möglichkeit einer Abhängigkeit wird allerdings nur am Rande erwähnt («eine Abhängigkeitsentwicklung ist nicht sicher auszuschliessen»).

LOSARTAN

Der Angiotensin-Antagonist Losartan bewirkt wie die ACE-Hemmer eine Hemmung der biologischen Wirkungen von Angiotensin II und führt so zu einer Senkung des peripheren Gefässwiderstands. Losartan ist vorläufig nur zur Behandlung der Hypertonie zugelassen. Gemäss den bisherigen Daten kann vermutet werden, dieses neue Medikament sei praktisch frei von gewissen typischen Nebenwirkungen der ACE-Hemmer (z.B. Husten).

Losartan ist vor kurzem in dieser Zeitschrift vorgestellt worden:

Kappeler T. pharma-kritik 1995; 17: 11-2

Markenname: Cosaar®

Gesichtsödem

Ein 52jähriger Mann war wegen einer renal bedingten Hypertonie schon mit verschiedenen Medikamenten behandelt worden. Der ACE-Hemmer Captopril (z.B. Lopirin®) hatte wegen Husten abgesetzt werden müssen. Unter Therapie mit Bisoprolol + Hydrochlorothiazid (Concor® plus) und Terazosin (in der Schweiz: Hytrin® BPH) betrug sein Blutdruck 170/105 mm Hg. Das Kombinationspräparat Concor® plus wurde abgesetzt und Losartan verabreicht. Bereits 30 Minuten nach Einnahme der ersten Dosis von 50 mg verspürte der Mann ein Kratzen im Hals und das Gefühl, als «stecke etwas in seinem Hals». Sein Gesicht war gerötet, die Lippen und die rechte Gesichtshälfte waren angeschwollen. Atembeschwerden traten aber keine auf. Nach Verabreichung eines Antihistaminikums verschwanden die Symptome. Die Autoren des Berichtes warnen vor unbedachter Losartan-Anwendung bei Personen mit der Anamnese einer Allergie auf ACE-Hemmer.

Acker CG, Greenberg A. N Engl J Med 1995; 333: 1572

Schön wäre es schon, wenn uns mit der neuen Substanzklasse der Angiotensin-Antagonisten eine Alternative zur Verfügung stünde, die bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern eingesetzt werden kann. Der vorliegende Bericht zeigt, dass vorläufig noch grosse Vorsicht am Platz ist.

Hinweis

Einfachere Web-Adresse

Unsere Publikationen im Internet sind jetzt unter einer einfacheren Adresse zu erreichen. Besuchen Sie uns jetzt an folgender Adresse:

<http://www.infomed.org/>

Wir werden in den kommenden Monaten unsere Angebote auf dem Internet ständig ausbauen. Ihr Besuch freut uns; wenn Sie dazu Anregungen haben, zögern Sie nicht, uns zu schreiben.

Für Ihre Mitteilungen oder Anfragen stehen Ihnen die folgenden e-mail-Adressen zur Verfügung:

pharma-kritik@infomed.org oder infomed@io.org.

Compuserve-Adresse: 100121,2210

Den pharma-kritik-Herausgeber erreichen Sie elektronisch direkt, wenn Sie an etzel@infomed.org schreiben.

Im übrigen sind wir natürlich wie bisher via Telefon (071-910-0866) und Telefax (071-910-0877) erreichbar.

Diese Nummer wurde am 13. Juni 1996 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann

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 (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail infomed@ping.ch

© 1996 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.