

Jahrgang 10

Nr. 9

14. Mai 1988

Nebenwirkungen aktuell

Mai 1988

BUPRENORPHIN

Buprenorphin ist vor vielen Jahren in pharma-kritik kurz vorgestellt worden (pharma-kritik 2: 75, 1980). Dieses Opioid mit gemischt agonistisch-antagonistischer Wirkung ist in der Schweiz als Injektionslösung und als Tabletten zur sublingualen Applikation erhältlich. Über Vergleiche mit Morphin berichtet folgende Arbeit: S.L. Wallenstein et al.: Pharmacotherapy 6: 228, 1986. Eine unabhängige Beurteilung gelangt zum Schluss, Buprenorphin biete gegenüber Morphin kaum Vorteile (Medical Letter 28: 56, 1986).

Markennamen:

Buprenorphin = Temgesic®

Ketobemidon = Cliradon®, nicht mehr erhältlich

Naloxon = Narcan®

Atemdepression

In einer Doppelblindstudie sollte die analgetische Wirkung von Buprenorphin sublingual nach einer Hyster-ektomie mit derjenigen von Ketobemidon intramuskulär verglichen werden. Die Studie wurde abgebrochen, da es bei drei der ersten 16 Patientinnen zu einer anhaltenden Atemdepression kam. Diese drei Frauen hatten auf eine Buprenorphin-Dosis von 0,4 mg ungenügend angesprochen und deshalb 45 bis 115 Minuten später nochmals die gleiche Dosis erhalten. Anderthalb bis zweieinhalb Stunden nach der zweiten Dosis trat eine deutliche Atemdepression mit Verminderung der Atemfrequenz, CO₂-Retention und Apnoephasen (bis zu 20 Sekunden) auf. Naloxon (0,2 mg) war wirkungslos. Die Dauer der Atemdepression betrug 3 bis 12 Stunden.

S.-E. Thörn et al.: Lancet I: 179, 1988

Buprenorphin kann sublingual verabreicht werden, da es wegen hoher Lipophilie gut durch die Schleimhaut aufgenommen werden soll. Wie alle Opiode kann auch Buprenorphin zu einer Atemdepression, zu Erbrechen oder schliesslich auch zu Missbrauch und Abhängigkeit führen. (Die Substanz untersteht aber nicht der Kontrolle gemäss Betäubungsmittelgesetz.) Wegen seiner antagonistischen Wirkung kann es von reinen Antagonisten (z.B. Naloxon) nicht ohne weiteres aus der Rezeptorbindung verdrängt werden. Wer Buprenorphin der längeren Wirkdauer wegen gewöhnlichem Morphin vorzieht, muss an diese möglichen Nebenwirkungen denken.

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Amiodaron
Antihypertensiva
Atemdepression (Buprenorphin)
Buprenorphin
Dipyridamol
Epididymitis (Amiodaron)
Fieber (Indapamid)
Hautreaktionen (Indapamid)
Indapamid
Morphin
Myokardischämie (Dipyridamol)
Psychosen (Scopolamin)
Scopolamin-Pflaster
«Steal»-Effekt (Dipyridamol)

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von J. Rohrer,
kommentiert von R. Galeazzi

AMIODARON

Über Amiodaron, das seit Ende 1985 auch in den USA zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien verfügbar ist, wurde in den letzten Jahren sehr viel geschrieben. Eine gute Übersicht vermittelt z.B. die folgende Arbeit:

J.W. Mason: *New England Journal of Medicine* 316: 455, 1987

Markenname:

Amiodaron = Cordarone®

Epididymitis

Ein 53jähriger Mann erhielt wegen therapierefraktären Vorhoffarrhythmien täglich 400 mg Amiodaron und blieb damit frei von Rhythmusstörungen. Die Plasmakonzentration von Amiodaron betrug 2,37 µmol/l (üblicher therapeutischer Bereich: 1,5 bis 3,0 µmol/l) und diejenige des aktiven Metaboliten Desäthylamiodaron 2,2 µmol/l (kein therapeutischer Bereich definiert). Nach 20 Monaten bemerkte er eine akute Schwellung und Schmerzen im linken Nebenhoden. Untersuchungen ergaben keine Anhaltspunkte für eine Chlamydien- oder eine Gonokokken-Infektion. Der Urin war sowohl mikroskopisch wie kulturell unauffällig. Eine antibiotische Therapie – zuerst mit Ampicillin, später mit Trimethoprim – brachte keine Besserung. Die Schwellung und die Schmerzen nahmen zu; nach 2 Wochen war auch der andere Nebenhoden geschwollen und entzündet. Da liess der Patient Amiodaron weg und nach einer Woche waren Schwellung und Schmerzen am Verschwinden. Eine Wiederaufnahme der Amiodaron-Behandlung mit reduzierter Dosis (200 mg/Tag) führte nicht zu erneuten Beschwerden. Die Autoren bringen die Epididymitis mit hohen Konzentrationen in den Hoden und im Sperma in Verbindung; die Konzentration des Metaboliten Desäthylamiodaron war im Sperma 5mal höher als im Plasma. Acht solcher Epididymitisfälle seien der britischen Nebenwirkungszentrale gemeldet worden. Weitere zwei Fälle seien der Herstellerfirma bekannt; nach Absetzen von Amiodaron oder nach Dosisreduktion seien die Beschwerden verschwunden.

M.J. Ward et al.: *British Medical Journal* 296: 19, 1988

Amiodaron ist ein ausgezeichnetes Mittel gegen Arrhythmien, welche unter anderer antiarrhythmischer Therapie nicht verschwinden. Es muss lange Zeit gegeben werden und hat eine äusserst lange Verweildauer im Körper. Die Konzentrationen in verschiedenen Geweben übersteigen die Konzentration im Serum zum Teil beträchtlich. Nach einzelnen Autoren besteht ein Zusammenhang zwischen hohen Amiodaron-Plasmaspiegeln (3,7 µmol/l und mehr) und unerwünschten Wirkungen.¹ Andere Forscher konnten weder für erwünschte

noch für unerwünschte Wirkungen eine Abhängigkeit von den Amiodaron- oder den Desäthylamiodaron-Plasmakonzentrationen nachweisen.²

Über das Vorkommen von skrotalen Schmerzen und nicht-infektiöser Epididymitis wurde schon wiederholt berichtet. In einer retrospektiven Studie fand sich dieses Problem bei 11% der mit Amiodaron behandelten Männern.³ Wahrscheinlich ist besonders bei höheren Dosen mit dieser Nebenwirkung zu rechnen. Mit der in der Schweiz empfohlenen Dosis von 200 mg/Tag (eventuell mit einer wöchentlichen Therapiepause von zwei Tagen) ist die Gefahr einer Epididymitis klein.

1 R. Falk et al.: *American Journal of Medicine* 82: 1102, 1987

2 M.L. Greenberg et al.: *Journal of the American College of Cardiology* 9: 1148, 1987

3 J.P. Gasparich et al.: *Journal of Neurology* 133: 971, 1985

DIPYRIDAMOL

Dipyridamol wird heute – allein oder mit Acetylsalicylsäure zusammen – als Plättchenaggregationshemmer eingesetzt. Gemäss einer zusammenfassenden Analyse von 31 Studien sind Plättchenhemmer in der Sekundärprophylaxe von Gefässkrankheiten wirksam; signifikante Unterschiede zwischen Acetylsalicylsäure allein und der Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol fanden sich aber nicht (Antiplatelet Trialists' Collaboration: *British Medical Journal* 296: 320, 1988).

Zu Dipyridamol gibt folgende Arbeit weitere Einzelheiten:

G.A. FitzGerald: *New England Journal of Medicine* 316: 1247, 1987

Markenname:

Dipyridamol = Persantin®

Myokardiale Ischämie

In einem kardiologischen Zentrum in New York wurden 1985 gesamthaft 86 Patienten zwecks koronarer Bypass-Chirurgie oder koronarer Angioplastik hospitalisiert. Alle diese Patienten erhielten präoperativ 100 mg Dipyridamol per os; vier davon hatten innerhalb von 20 bis 35 Minuten nach Einnahme des Medikamentes akute pektanginöse Beschwerden, die zum Teil kaum auf Nitroglycerin ansprechen und in einem Fall zu einem tödlichen kardiogenen Schock führten. Diese vier Patienten hatten eine Mehrgefässerkrankung, wobei mindestens ein Gefäss zu über 95% stenosierte war. Im Angiogramm fanden sich bei allen vier Zeichen für einen Kollateralkreislauf aus noch weniger stenosierte Koronararterien. Die Autoren vermuten, die

Myokardischämie beruhe in diesen Fällen auf einem «Steal»-Effekt, wie er für dieses Medikament im Tierversuch nachgewiesen werden kann.

T.N. Keltz et al.: Journal of the American Medical Association 257: 1516, 1987

In einem spanischen Universitätsspital erhielten im Zeitraum von drei Jahren 453 Patienten während zwei Tagen vor einer koronaren Bypass-Operation 4mal täglich 100 mg Dipyridamol. Bei 20 dieser Patienten (4,4%) traten innerhalb von 30 Minuten nach Dipyridamol-Einnahme Angina pectoris und ischämische EKG-Veränderungen auf. In den meisten Fällen verschwanden die Beschwerden aber nach Nitroglycerin-Gabe. Nur bei vier Patienten wurde Dipyridamol ganz abgesetzt; die übrigen 16 vertrugen kleinere, aber häufigere Dipyridamol-Dosen (50 mg alle 3 Stunden) ohne Beschwerden. Alle Patienten mit Dipyridamol-induzierter Ischämie hatten einen angiographisch nachweisbaren Kollateralkreislauf.

R. Castello und R. Hidalgo: Journal of the American Medical Association 259: 1179, 1988

Da Dipyridamol im allgemeinen wenig Nebenwirkungen verursacht, wird es oft – zusammen mit Acetylsalicylsäure – als Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben. Es ist wichtig zu wissen, dass Dipyridamol besonders auch an den Koronargefäßen eine vasodilatierende Wirkung besitzt und dadurch tatsächlich zu einem «Steal»-Effekt führen kann. Es ist im übrigen fraglich, ob der Zusatz von Dipyridamol zur Acetylsalicylsäure nötig ist. Wahrscheinlich ist es besser, Patienten mit schwerster Mehrgefäßerkrankung zur Aggregationshemmung nur Acetylsalicylsäure zu verabreichen.

SCOPOLAMIN

Zur Prävention der Reisekrankheit wird heute Scopolamin recht oft transdermal appliziert. Eine Übersicht zu dieser speziellen Anwendung von Scopolamin findet sich in folgender Arbeit:

S.P. Clissold und R.C. Heel: Drugs 29: 189, 1985

Markenname:

Scopolamin transdermal = Scopoderm TTS®

Toxische Psychosen

Bei einer 76jährigen Frau gelangte wegen hartnäckigem Schwindel im Zusammenhang mit einem Herpes zoster oticus transdermales Scopolamin zur Anwendung. Als eines Tages ein Scopolamin-Pflaster appliziert wurde, ohne dass das frühere Pflaster entfernt worden wäre,

musste die Patientin 8 Stunden später wegen bizarrem Verhalten hospitalisiert werden. Es fanden sich ein Blutdruck von 190/90 mm Hg, eine Herzfrequenz von 68/Minute und langsam reagierende Pupillen. Die Patientin war verwirrt und erregt, ihre Sprache konfus; sie hatte auch Halluzinationen. Laboruntersuchungen ergaben keine Hinweise auf toxische Substanzen. Nach Entfernung der Scopolamin-Pflaster normalisierte sich der psychische Zustand der Patientin innerhalb von 24 Stunden ohne andere Behandlung. Retrospektiv konnte bei dieser Patientin auch eine frühere psychotische Episode in den Zusammenhang mit einer transdermalen Scopolamin-Applikation gebracht werden.

K.J. Rodysill und J.B. Warren: Annals of Internal Medicine 98: 561, 1983

Eine 62jährige Frau wurde wegen einer seit drei Tagen andauernden Agitiertheit mit aggressivem Verhalten, Verwirrung, Desorientierung und inkohärentem Sprechen hospitalisiert. Ihre Herzfrequenz betrug 100/Minute, ihr Blutdruck 135/90 mm Hg, die Körpertemperatur 37,5° C, die Atemfrequenz 21/Minute. Auffällig waren ausserdem eine Urin-Inkontinenz und eine Verlangsamung der Pupillenreflexe sowie ein horizontaler Nystagmus. Hämatologische und blutchemische Befunde waren im Normbereich. Die Suche nach Amphetaminen, Barbituraten, Alkohol und Halluzinogenen ergab ein negatives Resultat. Nach Angaben des Ehemannes nahm die Patientin keine Medikamente ein; dagegen hatte sie wegen einer Schiffsreise transdermales Scopolamin appliziert. Die Frau wurde mit Physostigmin (2mal 1 mg intramuskulär) behandelt und zeigte drei Stunden später wieder ein durchaus adäquates Verhalten.

G.W. MacEwan et al.: Canadian Medical Association Journal 133: 431, 1985

Bei einem 6jährigen Mädchen, das wegen psychotischen Verhaltens in die Notfallstation gebracht wurde, konnten noch fünf Stunden nach dem Entfernen eines Scopolamin-Pflasters im Blut und Urin toxische Scopolamin-Konzentrationen nachgewiesen werden. Das Mädchen erholte sich, ohne weitere Behandlung, innerhalb von 14 Stunden nach dem Entfernen des Pflasters.

F.H. Sennhauser und H.P. Schwarz: Lancet 2: 1033, 1986

Unter transdermalem Scopolamin kommen nicht nur «schöne Augen» vor! Der akute Atropinismus kann sich, insbesondere bei älteren Leuten, in bizarrem, psychotisch anmutendem Verhalten äussern. Solche Patienten führen manchmal komplexe, aber sinnlose Handlungen aus. Ein Blick hinter's Ohr lohnt sich in diesen Fällen!

INDAPAMID

Indapamid ist ein Sulfonamid-Diuretikum, welches als Antihypertensivum verwendet wird. Seine blutdrucksenkende Wirkung beruht wahrscheinlich teilweise auf einer Verminderung des peripheren Gefässwiderstandes. Eine ausführliche Beschreibung der Eigenschaften von Indapamid findet sich in:

M. Caffman et al.: Drugs 28: 189, 1984.

Markenname:

Indapamid = Fludex®

Hautreaktionen und Fieber

Die holländische Nebenwirkungs-Zentrale berichtet über 16 Beobachtungen von Hautreaktionen – vor allem generalisierte erythematöse, makulös-papulöse oder morbilliforme Exantheme sowie generalisierte Urtikaria – in den ersten zwei Wochen nach Beginn einer antihypertensiven Behandlung mit 2,5 mg Indapamid täglich. In fünf Fällen hatten die betroffenen Patienten auch Fieber. Mit Ausnahme eines einzigen Patienten, bei dem gleich am ersten Behandlungstag ein generalisiertes Exanthem auftrat, hatten alle Patienten zum ersten Mal Indapamid eingenommen. Bei allen 16 Patienten heilte das Exanthem innerhalb von zwei Wochen ab. Acht Patienten nahmen noch andere Medikamente ein, sieben davon fuhren damit unverändert fort. Elf Patienten nahmen später andere Diuretika (Chlortalidon, Furosemid, Hydrochlorothiazid u.a.) ein, ohne dass es erneut zu einer Hautreaktion gekommen wäre. Bei drei Patienten führte eine Reexposition prompt wieder zu einem Exanthem. Von den 42 Indapamid-Nebenwirkungen, die bisher der holländischen Nebenwirkungs-Zentrale gemeldet worden sind, waren 36% Hautreaktionen. Vergleichsweise waren 17% der Chlortalidon- und 8% der Furosemid-Nebenwirkungen Hautreaktionen. Diese Zahlen lassen aber keine Schlüsse zu, da die anderen Diuretika schon vor längerer Zeit eingeführt worden sind.

Die Nebenwirkungs-Zentrale der Weltgesundheitsorganisation hatte bis April 1987 Kenntnis von weiteren 188 Hautreaktionen, die mit Indapamid in Verbindung gebracht worden waren.

B.H.Ch. Stricker und C. Biriell: British Medical Journal 295: 1313, 1987

Inzidenz der Hautreaktionen unter verschiedenen Antihypertensiva

Gemäss einer dänischen Statistik stellen Hautreaktionen einen beträchtlichen Prozentsatz der Nebenwirkungen von Antihypertensiva dar. Unter den zwischen 1968 und 1985 gemeldeten Nebenwirkungen waren von Thiaziden

und verwandten Diuretika 31 bis 59% Hautreaktionen, vorwiegend in der Form einer Vaskulitis, einer lichenoiden Eruption, eines phototoxischen oder allergischen Exanthems oder eines Erythema multiforme. Von den durch Indapamid hervorgerufenen Nebenwirkungen waren 27% Hautreaktionen.

K. Thestrup-Pedersen: Danish Medical Bulletin 34: Suppl. 1, 3, 1987

Die vorliegenden Zahlen lassen keinen Zweifel offen, dass auch Indapamid Hautreaktionen verursachen kann. Wie in anderen Ländern findet sich aber auch in der Schweiz in den offiziellen Angaben (z.B. im Arzneimittelkompendium) bisher kein Hinweis auf kutane Nebenwirkungen. Im Anschluss an den Bericht im British Medical Journal hat die gleiche Zeitschrift noch eine Stellungnahme der Herstellerfirma¹ und eine Replik der Autoren² veröffentlicht. Der Hersteller weist besonders auf die verhältnismässig geringe Gesamtzahl der Indapamid-Nebenwirkungen hin. Andererseits ist bemerkenswert, dass die bei der Weltgesundheitsorganisation gemeldeten Hautreaktionen bis anfangs 1988 bereits auf 266 zugenommen haben. Gesamthaft ist kaum anzunehmen, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Indapamid qualitativ oder quantitativ entscheidend von demjenigen der Thiazid-Diuretika unterscheidet.

1 D. Kandela und D. Guez: British Medical Journal 296: 573, 1988

2 B.H.Ch. Stricker und C. Biriell: British Medical Journal 296: 863, 1988

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. J. Rohrer, Medizinische Klinik A, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

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

Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)

Redaktionsassistent: Urs peter Masche (Wil)

Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)

Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission:

W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),

Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18

Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG

© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.