

Jahrgang 13

Nr. 6

28. März 1991

## Nebenwirkungen aktuell

März 1991

### IBUPROFEN

Ibuprofen ist ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer aus der Gruppe der Propionsäurederivate. Das Medikament ist seit 1969 im Handel; es zeichnet sich durch eine zuverlässige Wirkung und ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Seit einigen Jahren ist Ibuprofen in verschiedenen Ländern und seit wenigen Monaten auch in der Schweiz ohne Rezept als Schmerzmittel erhältlich. Die folgenden neueren Artikel vermitteln ausführlichere Informationen zu Ibuprofen:

Brune K. Agents Actions (Suppl) 1988; 25: 9

Rockwell WB, Ehrlich HP. Ann Surg 1990; 211: 78

Markennamen: Ibuprofen ist *rezeptfrei* als Tabletten zu 200 mg in Packungen mit höchstens 20 Tabletten erhältlich als: Algifor<sup>®</sup>, Dolocyl<sup>®</sup>, Iproben<sup>®</sup>, Nurofen<sup>®</sup>.

Die höher dosierten Präparate Brufen<sup>®</sup>, Dolgit<sup>®</sup>, Ecoprofen<sup>®</sup>, Ibufen-L<sup>®</sup>, Irfen<sup>®</sup>, Optifen<sup>®</sup> und Servioprofen<sup>®</sup> dürfen weiterhin nur gegen ärztliches Rezept abgegeben werden.

#### Unerwünschte Wirkungen: eine Übersicht

Studien aus Dänemark, Grossbritannien und aus den USA zeigen übereinstimmend, dass Ibuprofen im Vergleich mit den anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern die niedrigste Komplikationsrate aufweist.<sup>1,2</sup> Ibuprofen gilt als ähnlich gut verträglich wie Paracetamol (Panadol<sup>®</sup> u.a.) und wird besser toleriert als Acetylsalicylsäure (Aspirin<sup>®</sup> u.a.).<sup>3</sup>

Bei der Wertung der im folgenden beschriebenen unerwünschten Ibuprofen-Wirkungen ist zu berücksichtigen, dass diese Effekte meistens unter verhältnismässig hohen Dosen beobachtet wurden. Die in der Behandlung von

rheumatischen Erkrankungen verwendeten Dosen sind im allgemeinen beträchtlich höher (bis 2400 mg/Tag) als diejenigen, welche zur Schmerz- oder Fiebertherapie empfohlen werden. Mit den rezeptfreien 200-mg-Tabletten dürfte eine Tagesdosis von 1200 mg kaum je überschritten werden. Andererseits steigt bei der rezeptfreien Abgabe die Gefahr der missbräuchlichen Anwendung des Medikamentes.

Am häufigsten, bei 4 bis 16% aller mit Ibuprofen behandelten Patienten, werden *gastro-intestinale Nebenwirkungen* beschrieben: Übelkeit, Oberbauchschmerzen und Magenbrennen gehören zu den häufigsten Symptomen. Auch Erbrechen, Durchfall oder Obstipation kommen vor. In zahlreichen Studien wurden die Auswirkungen auf die Magenschleimhaut von Ibuprofen mit Acetylsalicylsäure verglichen: Schleimhautschädigungen und Magenblutungen waren mit Ibuprofen insgesamt seltener und weniger ausgeprägt, doch nimmt bei höherer Dosis die Zahl der Schleimhautläsionen auch unter Ibuprofen zu. In Einzelfällen sind auch unter Ibuprofen gefährliche Magenblutungen aufgetreten. Bei Personen mit bestehendem oder abgeheiltem gastro-duodenalem Ulkus gilt Ibuprofen als

#### Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Cinnarizin  
Cotrimoxazol  
Depression (Flunarizin)  
Diclofenac  
Flunarizin  
Hepatitis (Diclofenac)  
Ibuprofen  
Interaktionen (Ibuprofen)  
Meningitis, aseptische (Cotrimoxazol, Ibuprofen)  
Magen-Darm-Ulzera (Ibuprofen)  
Niereninsuffizienz (Ibuprofen)  
Störungen, extrapyramidale (Flunarizin, Cinnarizin)  
Verkauf, rezeptfrei (Ibuprofen)

#### Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von M. Beutler  
kommentiert von E. Gysling

der am besten verträgliche Entzündungshemmer; trotzdem soll Ibuprofen in solchen Fällen auch nur mit grosser Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle verwendet werden.

Ibuprofen vermag auch in kleineren Dosen die renalen Prostaglandine zu hemmen. Unter Ibuprofen kann sich deshalb eine akute *Niereninsuffizienz* entwickeln. Personen, die schon vor der Behandlung eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, sind besonders gefährdet.<sup>4</sup> In diesen Fällen empfiehlt sich eine Überprüfung der Nierenfunktion schon nach wenigen Ibuprofen-Dosen.

*Überempfindlichkeitsreaktionen* können verschiedene Symptome verursachen: Fieber, Hautausschläge, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen sowie Blutdruckabfall. Auch einzelne Fälle von aseptischer Meningitis sind bekannt. Ibuprofen kann bei Asthmatikern Bronchospasmen auslösen. Personen, die auf Acetylsalicylsäure allergisch sind, sollen Ibuprofen nicht verwenden, da möglicherweise eine Kreuz-Sensibilität auf beide Arzneimittel besteht.

Ibuprofen beeinflusst die *Gerinnung* in geringerem Masse als die Acetylsalicylsäure. Einzelfälle von Lymphopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie und hämolytischer Anämie sind beschrieben worden.

*Schwangerschaft und Stillzeit*: Reproduktionsstudien bei Tieren zeigten keine teratogene Wirkung, obschon Ibuprofen durch die Plazenta in den Föten übergeht. Beim Menschen gibt es ebenfalls keine Hinweise auf kongenitale Defekte, kontrollierte Studien liegen aber nicht vor. Das Medikament gehört deshalb zur Schwangerschaftskategorie B (d.h. Ibuprofen kann bei zwingender Indikation gegeben werden). Ibuprofen geht nicht in die Muttermilch über. Seine Verwendung durch stillende Mütter gilt als unschädlich für das Kind.

*Interaktionen*: Wie bei anderen Entzündungshemmer kann Alkohol das Risiko einer Magenschleimhautschädigung erhöhen.<sup>5</sup> Es ist bekannt, dass nicht-steroidale Entzündungshemmer die *medikamentöse Blutdruckkontrolle* bei Hypertonikern beeinträchtigen können. In einer Studie steigerte Ibuprofen (3mal täglich 400 mg während drei Wochen) bei Personen, die mit verschiedenen Antihypertensiva behandelt wurden, den diastolischen Blutdruck um durchschnittlich 6 mm Hg.<sup>6</sup> Wenn Ibuprofen gleichzeitig mit einer antihypertensiven Therapie eingenommen wird, empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung des Blutdrucks. Acetylsalicylsäure kann die Ibuprofen-Plasmakonzentration senken. Eine Kombination der beiden Analgetika ist deshalb nicht sinnvoll. Ibuprofen gilt im allgemeinen *bei antikoagulierten Personen* als problemlos.<sup>7</sup> In einer Studie (mit einer Ibuprofen-Dosis von 1800 mg/Tag) konnte aber doch eine Verlängerung der Gerinnungszeit nachgewiesen werden.<sup>8</sup> Von Bedeutung ist ferner, dass Ibuprofen zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Methotrexat, von Lithium und von Digoxin führen kann.

*Überdosierung*: Akzidentelle Überdosierungen bei Kindern und Vergiftungen nach Suizidversuchen verlaufen meistens gutartig; einzelne Todesfälle sind aber beschrieben worden. Bei Kindern verursachen Dosen ab 100 mg/kg

bis höchstens vier Stunden nach der Einnahme leichte bis mässige Symptome, ab 400 mg/kg sind lebensbedrohliche Krankheitszustände möglich. Nach Überdosierungen werden meist gastrointestinale (Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen) und zentralnervöse (Kopfwahl, Benommenheit, Tinnitus) Beschwerden gesehen. Bei starker Überdosierung kommt es zu metabolischer Azidose, Krämpfen, Blutdruckabfall, Nierenversagen, Apnoe und Koma. Die Behandlung ist symptomatisch.<sup>9</sup>

- 1 Paulus HE. Arthritis and Rheum 1985; 28: 1168-9
- 2 Kromann-Andersen H, Pedersen A. Dan Med Bull 1988; 35: 187-92
- 3 Katzka DA et al. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 142-8
- 4 Whelton A et al. Ann Intern Med 1990; 112: 568-76
- 5 Carson LJ et al. Arch Intern Med 1987; 147: 1054-9
- 6 Radack KL et al. Ann Intern Med 1987; 107: 628-35
- 7 Thilo D et al. J Int Med Res 1974; 2: 276-8
- 8 Schulman S, Henriksson K. Br J Rheumatol 1989; 28: 46-9
- 9 Smolinske SC et al. Drug Safety 1990; 5: 252-74

*Im ganzen sieht die «Nebenwirkungsbilanz» von Ibuprofen wirklich recht günstig aus. Wichtig erscheint mir, an die erhöhte Gefährdung von älteren Leuten zu denken; Magenprobleme, eine latente Niereninsuffizienz oder Interaktionen kommen in der Geriatrie gehäuft vor und können zu Schwierigkeiten mit Entzündungshemmern Anlass geben. So habe ich bei einem älteren Herrn, der dem Alkohol nicht abgeneigt ist, einmal eine lebensbedrohliche Magenblutung unter Ibuprofen beobachtet.*

---

## FLUNARIZIN

Über die von Flunarizin verursachten Probleme haben wir schon einmal berichtet (pharma-kritik 1986; 8: 44). Flunarizin und das nahe verwandte Cinnarizin (Stugeron® u.a.) werden heute als Kalziumantagonisten der Klasse IV bezeichnet. Sie unterscheiden sich stark von den klinisch wichtigen Kalziumantagonisten wie Nifedipin (Adalat® u.a.) und Verapamil (Isoptin® u.a.). Die unerwünschten Wirkungen von Flunarizin haben neuerdings dazu geführt, dass die Indikationen dieses Medikamentes in Deutschland stark eingeschränkt worden sind.

Die folgende Arbeit stellt eine neuere, ausführliche Übersicht zu Flunarizin dar:

Todd PA, Benfield P. Drugs 1989; 38: 481

Markenname: Sibelium®

### Extrapyramidale Bewegungsstörungen und Depression

1985 ist in einem Bericht über die Langzeitbehandlung der Migräne erstmals über störende Nebenwirkungen von Flunarizin berichtet worden: Initial klagten 42% der Patienten über Schläfrigkeit; rund die Hälfte aller Patienten beobachteten eine Gewichtszunahme; im späteren Verlauf wurde oft eine Depression manifest.<sup>1</sup> 1986 wurde dann zudem über extrapyramidale Bewegungsstörungen von Flunarizin und Cinnarizin berichtet.<sup>2</sup> Bis heute liegen

Berichte über insgesamt rund 300 Personen vor, bei welchen depressive Symptome, extrapyramidale Störungen oder beides auftraten. Die unerwünschten Wirkungen traten während der Behandlung verschiedener Erkrankungen und bei Patienten unterschiedlichen Alters auf.

*Extrapyramidale Symptome* traten mehrheitlich schon unter therapeutischen Dosen ab 10 mg/Tag auf und waren vermehrt bei älteren Leuten zu beobachten. Sie zeigten sich wenige Wochen bis drei Jahre nach Beginn der Behandlung als Parkinsonismus (Rigor, Tremor, Bradykinesie), Akathisie oder akute Dystonie. Unter längerdauernder Behandlung traten auch orofaziale Dyskinesien auf. Nach dem Absetzen von Flunarizin war die Störung meist innerhalb von 2 bis 6 Monaten reversibel, in Einzelfällen hielten einzelne Symptome über Monate an und zeigten über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 2 Jahren nur geringe Besserungstendenz.<sup>4,5</sup>

*Depressionen* wurden eher bei jüngeren Leuten und nach mehreren Monaten Behandlungszeit beobachtet. Sie heilten alle innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Abbruch der Behandlung aus.<sup>6,7</sup>

In der Bundesrepublik Deutschland ist Flunarizin seit September 1989 vom Bundesgesundheitsamt speziell überwacht worden. Jetzt wurde angesichts der erwähnten Befunde beschlossen, *nur noch vestibulären Schwindel* als Indikation von Flunarizin zuzulassen. Eine Behandlung mit Flunarizin soll zudem nicht länger als 3 Monate dauern.<sup>8</sup> Auch die Arzneimittelkommission der EG hat zu Flunarizin eine «Pharmacovigilance Opinion» angenommen: Neben dem vestibulären Schwindel sollen in den EG-Ländern allgemein nur noch therapieresistente Formen von Migräne als Indikation von Flunarizin gelten. Das heisst: Flunarizin ist zulässig zur Prophylaxe bei Personen mit häufigen und starken Anfällen, die nicht befriedigend auf andere Behandlungen angesprochen haben und/oder bei welchen andere Behandlungen zu unannehmbaren Nebenwirkungen geführt haben.<sup>9</sup>

- 1 Bono G et al. Cephalalgia 1985; 5 (Suppl 2): 155-8
- 2 Chouza C et al. Lancet 1986; 1: 1303-4
- 3 Agnoli A, Nappi G. Lancet 1986; 2: 1217
- 4 Benvenuti F et al. J Clin Pharmacol 1988; 28: 600-8
- 5 Micheli FE et al. Movement Disorders 1989; 4: 139-46
- 6 Capellà D et al. Br Med J 1988; 297: 722-3
- 7 Pradalier A et al. Thérapie 1988; 43: 60-1
- 8 Scrip 1991; No 1599: 23
- 9 Scrip 1991; No 1601: 22

*Der Nutzen von Flunarizin wird von verschiedenen Experten recht unterschiedlich gewertet. Während einzelne das Medikament im ganzen positiv beurteilen, weisen andere darauf hin, dass seine Wirksamkeit z.B. bei zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen mit den vorhandenen Studien nicht genügend dokumentiert sei. Es ist auch zu vermuten, dass die Zahl der publizierten Nebenwirkungen nur eine kleine Fraktion davon darstellt, was tatsächlich vorkommt. Die nun ausgesprochenen Restriktionen betreffen nur Flunarizin, obwohl auch mit Cinnarizin ähnliche Probleme beobachtet worden sind. Flunarizin ist wegen seiner langen Halbwertszeit (rund 20 Tage) zweifellos das problematischere Medikament. Zudem ist meines Erachtens nicht überzeugend nachgewiesen, dass Flunarizin bei vestibulärem Schwindel*

*tatsächlich wirksamer ist als Cinnarizin. Daraus ergibt sich für mich die Schlussfolgerung, bei vestibulär bedingtem Schwindel (kurzfristig) Cinnarizin einzusetzen, andererseits aber die langfristige Anwendung beider Medikamente nach Möglichkeit zu vermeiden.*

## DICLOFENAC

Unter den nicht-steroidalen Entzündungshemmern ist Diclofenac die am häufigsten verschriebene Substanz. Deshalb verdienen auch verhältnismässig seltene Nebenwirkungen unsere Aufmerksamkeit. Folgende Artikel vermitteln eine gute Übersicht zu diesem Medikament:

Skoutakis VA et al. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22: 850

Todd PA, Sorkin EM. Drugs 1988; 35: 244

Markennamen: Voltaren(R), diclo-basan(R), Ecofenac(R), Inflammac(R), Olfen(R), Rhumalgan(R).

## Hepatitis

Sieben Personen, die wegen verschiedenen rheumatischen Erkrankungen Diclofenac nahmen, entwickelten Symptome einer Hepatitis. Bis zum Manifestwerden der Leberfunktionsstörung hatten die Betroffenen (sechs Frauen und ein Mann, im Alter von 45 bis 69 Jahren) das Medikament während 35 bis 139 Tagen eingenommen. Die Dosis betrug meist zweimal 75 mg, in einem Fall dreimal 25 mg täglich. Vier Patientinnen nahmen neben Diclofenac noch andere Medikamente; nur ein Patient trank Alkohol (in mässiger Menge). Vor der Diclofenac-Behandlung hatten Leberfunktionstests normale Resultate ergeben. Die häufigsten Symptome waren Brechreiz, Oberbauchschmerzen und Appetitlosigkeit. Die Transaminasen und in mehreren Fällen auch Bilirubin und alkalische Phosphatase waren erhöht. Die Hepatitis-Serologie ergab ein negatives Resultat. Eine 65jährige Frau musste wegen Ikterus mit Aszites, Ödem und Gerinnungsstörung hospitalisiert werden. Sie erlitt am 7. Tag im Spital einen Herzstillstand, konnte zunächst wiederbelebt werden, starb aber schliesslich eine Woche später. Bei der Autopsie wurde eine Schrumpfleber von nur 800 g Gewicht gefunden; mikroskopisch zeigte sich eine massive hepatozelluläre Nekrose. Alle anderen Patienten erholten sich nach dem Absetzen von Diclofenac in 4 bis 6 Wochen und hatten wieder normale Leberfunktionswerte. Eine Frau nahm später *nochmals* Diclofenac (zweimal 50 mg täglich) und entwickelte nach 6 Wochen wiederum Brechreiz, Malaise und Oberbauchschmerzen, sowie Transaminasenerhöhung. Erneut klangen die Symptome nach dem Absetzen von Diclofenac innerhalb von 5 Wochen ab.

Die Autoren des Berichtes sind sich über den Mechanismus der Hepatotoxizität nicht schlüssig. Sie raten zu Überwachung der Leberfunktion und zum raschen Absetzen

von Diclofenac bei den ersten Zeichen einer krankhaften Veränderung.

Helfgott SM et al. JAMA 1990; 264: 2660

*Gemäss der in den USA veröffentlichten Produktinformation sind bei etwa 15% aller mit Voltaren® behandelten Personen leichte Transaminasenanstiege (bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze) zu beobachten. «Bedeutsame» Abweichungen von der Norm sind wesentlich seltener (2 bis 4% der Patienten). Fulminante Hepatitis-Verläufe mit tödlichem Ausgang sind zwar schon wiederholt beschrieben worden, stellen aber zweifellos seltene Einzelfälle dar.*

*Wie im referierten Artikel erwähnt, kann prinzipiell damit gerechnet werden, dass sich die Leberfunktionsstörungen nach Absetzen von Diclofenac zurückbilden. Neuerdings sind aber auch Fälle von chronisch-aktiver Hepatitis beschrieben worden.<sup>1,2</sup> Ob Diclofenac im Vergleich mit anderen Antirheumatika eine höhere Hepatotoxizität aufweist, ist nicht klar. Auf Drängen der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) hat die Herstellerfirma (Ciba-Geigy) allerdings präzisiert, das Medikament hätte in klinischen Studien häufiger als andere nicht-steroidale Entzündungshemmer zum Anstieg der Transaminasen geführt.*

*Eine länger dauernde Behandlung mit Diclofenac erfordert eine Überwachung der Transaminasen, die erstmals spätestens nach 8 Wochen erfolgen sollte. Bleiben die Transaminasen erhöht oder verschlechtern sie sich bei weiteren Kontrollen noch, so muss Diclofenac abgesetzt werden.*

1 Iveson TJ et al. J Hepatol 1990; 10: 85-9

2 Mazeika PK, Ford MJ. Br J Clin Pract 1989; 43: 125-6

## COTRIMOXAZOL

Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol/Trimethoprim) wird nach wie vor bei verschiedenen Infektionen erfolgreich eingesetzt. Es ist eines der kostengünstigsten antimikrobiellen Medikamente. Andererseits verursacht Cotrimoxazol nicht selten unerwünschte Wirkungen.

Neuere Übersichten über Cotrimoxazol:

Zimmerli W. Ther Umschau 1990; 47: 675

Paap CM, Nahata MC. DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 646

Glatt AE et al. N Engl J Med 1988; 318: 1439

Martin E. Ther Umschau 1986; 43: 591

Markennamen: Bactrim®, Eusaprim®, Cotrim®, Escoprim®, Imexim®, Nopil®, Sigaprim®, Supracombin®, TMS®

### Aseptische Meningitis

In einem kanadischen Spital wurden innerhalb von fünf Jahren drei Fälle von aseptischer Meningitis beobachtet, die durch Cotrimoxazol ausgelöst wurden:

Eine 57jährige Frau erhielt nach Spitalentlassung Cotrimoxazol zur Nachbehandlung einer Pyelonephritis (E. coli). Weil darauf meningitische Symptome auftraten und sich im Liquor E. coli nachweisen liessen, wurde sie wieder ins Spital aufgenommen und mit Ampicillin und Chloramphenicol behandelt. Nach Abklingen der Symptome wurde die Patientin wieder mit einem Rezept für Cotrimoxazol entlassen. Schon am folgenden Tag wurde die Frau erneut mit meningitischen Symptomen hospitalisiert. Diesmal konnten im Liquor keine Keime nachgewiesen werden; die Patientin wurde dennoch mit einem Cephalosporin behandelt. In der Folge kam es noch zweimal zu «prophylaktischer» Therapie mit Cotrimoxazol und darauffolgenden Meningitis-Symptomen. Erst als die Patientin bereits im Spital mit Cotrimoxazol behandelt wurde, erkannte man den Zusammenhang mit dem Medikament. Alle Antibiotika wurden abgesetzt und nach einer kurzfristigen Kortikosteroid-Behandlung war die Patientin beschwerdefrei.

Eine 25jährige Frau kam mit meningitischen Symptomen ins Spital. Diese waren aufgetreten während einer fünftägigen Behandlung einer Zystitis mit Cotrimoxazol. Der Liquor war steril bei erhöhtem Proteingehalt. Da sich die Patientin an eine ähnliche Episode unter Cotrimoxazol erinnerte, wurde das Medikament abgesetzt. 12 Stunden später war sie afebril und konnte nach weiteren 24 Stunden beschwerdefrei entlassen werden.

Eine 54jährige Frau, die seit fünf Tagen wegen eines Harnwegsinfektes Cotrimoxazol genommen hatte, wurde mit heftigen Kopfschmerzen, Erbrechen und Bewusstseinstörung ins Spital aufgenommen. Im Liquor wurden keine Keime nachgewiesen, Proteingehalt und Zellzahl waren erhöht. Nach Absetzen von Cotrimoxazol und kurzfristiger antibiotischer Therapie war die Patientin innerhalb von 72 Stunden völlig beschwerdefrei.

Joffe AM et al. Am J Med 1990; 87: 332-8

*Bei unerklärten rezidivierenden Meningitisschüben sollte man an eine aseptische Meningitis denken, die nicht nur von Cotrimoxazol, sondern z.B. auch von nicht-steroidalen Entzündungshemmern verursacht werden kann. In den letzten Jahren sind ziemlich viele Berichte über dieses Krankheitsbild veröffentlicht worden. Charakteristisch ist das rasche Abklingen der Symptome, wenn einmal das verursachende Medikament abgesetzt ist.*

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

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

Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,

Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),

Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-

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

© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.