Jahrgang 23

Nummer 14/2001

Nebenwirkungen aktuell

PAROXETIN

Paroxetin gehört zu den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Prototyp: Fluoxetin). Die Substanz ist zur Behandlung von Depressionen, von Angst- und Zwangsstörungen sowie beim posttraumatischen Stresssyndrom zugelassen. Neuere Übersichten zu Paroxetin sind z.B. die folgenden Texte:

Gunasekara NS et al. *Drugs* 1998; 55: 85-120

Bourin M et al. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 25-47

Dunner D, Kumar R. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 89-101

Markenname: Paroxetin = Deroxat®

Entzugssyndrom

Bei einem 30jährigen Mann, der wegen einer Depression mit Paroxetin behandelt wurde, entwickelte sich nach dem schrittweisen Absetzen des Medikamentes ein schweres Entzugssyndrom. Er wurde erregt, reizbar, klagte über Schwindel und hatte Fieber bis zu 40°C. Die Beschwerden verschwanden, sobald der Patient erneut Paroxetin erhielt, traten jedoch beim Absetzen erneut auf. Erst als die Paroxetindosis sehr langsam abgebaut wurde, traten nur noch geringfügige Beschwerden auf. Zu einem Rückfall der Depression kam es nicht.

Peeters FP, Zandbergen J. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1429-31

Bei Personen, die eine Behandlung mit Paroxetin, Fluoxetin (Fluctine® u.a.) oder Sertralin (Gladem®, Zoloft®) erhielten, wurden unter Doppelblindbedingungen fünftägige Therapieunterbrüche durchgeführt bzw. die aktive Behandlung weitergeführt. Wenn für Paroxetin ein Placebo substituiert wurde, kam es nach zwei Tagen zu körperlichen und psychischen Entzugerscheinungen mit zunehmender Beeinträchtigung nach fünf Tagen. Ein Unterbruch der Sertralin-Einnahme führte zu geringeren Beschwerden, ein Unterbruch der Fluoxetin-Einnahme hatte keine ungünstigen Folgen. Die Studienverantwortlichen nehmen an, die beobach-

teten Unterschiede beruhten auf der unterschiedlichen Eliminationskinetik der drei Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Michelson D et al. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 363-8

Ein frühgeborenes Mädchen, das in den ersten Tagen nach der Geburt unauffällig war, wurde nach etwa 5 Tagen unruhig, lethargisch und musste jetzt mit der Sonde ernährt werden. Erst am 13. Lebenstag normalisierte sich sein Zustand wieder. Die Mutter hatte vor und während der Schwangerschaft Paroxetin in einer Dosis von 40 mg/Tag genommen. Die Autoren des Berichtes empfehlen, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in der Schwangerschaft möglichst zu meiden.

Nijhuis IJM et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F77

Gemäss einer Übersichtsarbeit können beim Absetzen fast aller Antidepressiva Beschwerden auftreten («discontinuation syndrome»). Eine Analyse der entsprechenden Meldungen an die britischen Behörden zeigt, dass Entzugssymptome beim Absetzen von Paroxetin etwa 100mal häufiger sind als beim Absetzen von Fluoxetin. Gemäss verschiedenen Studien sind entsprechende Symptome insbesondere auch beim Absetzen von Sertralin und Venlafaxin (Efexor®) zu beobachten, jedoch

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Brustkrebs (Östrogene)
Endometriumkarzinom (Östrogene)
Entzugssyndrom (Paroxetin)
Gewichtszunahme (Paroxetin)
Herzinsuffizienz (Pioglitazon, Rosiglitazon)
Leberschaden (Rosiglitazon)
Östrogene
Ovarialkarzinom (Östrogene)
Paroxetin
Pioglitazon
Rosiglitazon
Varia (Östrogene)
Varia (Paroxetin)

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt und kommentiert von E. Gysling

nicht so häufig. Symptome, die beim Absetzen anderer (z.B. trizyklischer) Antidepressiva nicht vorkommen, sind namentlich Schwindel, Ataxie, Parästhesien und «Elektroschock»-ähnliche Empfindungen. In einzelnen Fällen kann das Entzugssyndrom bis zu 13 Wochen dauern und die Alltagsaktivitäten der Betroffenen stark beeinträchtigen.

Haddad PM. Drug Saf 2001; 24: 183-97

Gewichtszunahme

In einer Doppelblindstudie wurden Paroxetin und Citalopram (Seropram®), beide in einer Dosis von 20 bis 40 mg/Tag, bei 104 Männern und Frauen mit Symptomen einer Depression und Angstzuständen verglichen. Die beiden Medikamente wurden während 26 Wochen verabreicht und erwiesen sich als ähnlich wirksam. Bei 22% der mit Paroxetin Behandelten stieg das Körpergewicht um mindestens 7% an, während eine entsprechende Gewichtszunahme nur bei 4% der Personen unter Citalopram erfolgte. Nach dem schrittweisen Absetzen der Antidepressiva hatten diejenigen, die Paroxetin erhalten hatten, eher mehr Entzugsbeschwerden als die Angehörigen der Citalopramgruppe.

Jefferson JW, Greist J. <http://www.nimh.nih.gov/ncdeu/abstracts2001/ncdeu3036.cfm> (Abstract)

Weitere Probleme

In einem doppelblinden Vergleich zwischen Paroxetin (20 bis 50 mg/Tag) und Fluvoxamin (Floxyfral® u.a., 50 bis 150 mg/Tag) hatten 9 von 30 mit Paroxetin Behandelten *Durchfall*. In der Fluvoxamingruppe trat kein Durchfall auf. Unter Paroxetin klagten 33% der Behandelten über vermehrtes *Schwitzen*, unter Fluvoxamin nur 10%.

Kiev A, Feiger A. J Clin Psychiatry 1997; 58: 146-52

Gemäss einer Beurteilung des «Drug Information Service» der amerikanischen Gesundheitsinstitute (NIH) verursacht Paroxetin häufiger eine *Sedation* als andere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Im Vergleich mit Fluoxetin verursacht es auch signifikant häufiger eine *sexuelle Dysfunktion* (Libidoverlust, Anorgasmie, Ejakulationsverzögerung). Paroxetin hemmt das Zytochrom-Isoenzym CYP2D6 und kann so zu *Interaktionen* besonders mit anderen Psychopharmaka führen. Andere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer hemmen jedoch zusätzlich noch weitere Zytochrome.

<http://www.cc.nih.gov/phar/updates/mar-apr99.html>

Auf Grund von Berichten aus Australien haben wir schon vor mehreren Jahren auf die nach Verabreichung von Paroxetin gehäuften Entzugserscheinungen hingewiesen. Jetzt hat endlich die amerikanische Behörde eine Änderung der entsprechenden Arzneimittelinformation veranlasst: wer mit Paroxetin behandelt wird, soll das Medikament nicht plötzlich absetzen und soll während des Absetzens bezüglich Entzugssymptomen beobachtet werden. Noch bis im Jahr 2000 enthielt übrigens auch das Arzneimittelkompendium der Schweiz nur einen ganz ungenügenden Hinweis auf die Entzugsproblematik von Paroxetin. Erinnerungen an die während Jahren hin- und herwogende Diskussion über die Benzodiazepin-Entzugsprobleme werden wach. Sicher ist jedenfalls, dass es bedeutsame Unterschiede zwischen den verschiedenen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern gibt.

ÖSTROGENE

Seit 1997 die pharma-kritik-Nummer zum Thema «Hormone nach der Menopause» erschienen ist, sind einige wichtige Studien publiziert worden, die gegen eine langfristige Verabreichung von Östrogenen (mit oder ohne Gestagenzusatz) sprechen. Wer infomed-screen liest, hat von den meisten dieser Studien bereits Kenntnis. Hier sollen nur die wichtigsten Fakten kurz zusammengefasst werden.

Brustkrebs

In der Kohorte der «Nurses' Health Study» fand sich für Frauen, die nach der Menopause Östrogene einnahmen, ein Anstieg des Brustkrebsrisikos um etwa 8% pro Jahr. Wenn eine kombinierte Substitution mit Gestagenen erfolgte, so betrug der Risikoanstieg etwa 13% jährlich.

Colditz GA et al. Am J Epidemiol 2000; 152: 950-64

In einer Kohorte von 46'355 Frauen, die zwischen 1973 und 1980 an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilgenommen hatten, ergab die fortlaufende Nachuntersuchung bis 1995 für diejenigen, die auch Gestagene erhielten, ein höheres Brustkrebsrisiko als für solche, die nur Östrogene einnahmen. Eine separate Analyse zeigte, dass das Brustkrebsrisiko nur für schlanke Frauen signifikant anstieg (unter Östrogen-Gestagen-substitution jährlich um 12%).

Schairer C et al. JAMA 2000; 283: 485-91

Gemäss einer Fall-Kontroll-Studie ist eine Hormonsubstitution nach der Menopause während 5 Jahren mit einem um 10% erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden. Frauen, denen neben Östrogenen auch Gestagene substituiert werden, haben ein markant höheres Brustkrebsrisiko als diejenigen, die nur Östrogene erhalten.

Ross RK et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 328-32

Endometriumkarzinom

Eine Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass Frauen, die nach der Menopause eine langdauernde kombinierte Hormonsubstitution (Östrogene mit zyklischem Gestagenzusatz) erhielten, gegenüber Frauen ohne Substitution ein höheres Risiko eines Endometriumkarzinoms aufwiesen. Das Risiko war auch erhöht, wenn die zusätzliche Gestagenbehandlung während mehr als 10 Tagen pro Monat durchgeführt wurde.

Beresford SAA et al. Lancet 1997; 349: 458-61

Ovarialkarzinom

In einer Kohortenstudie, die 211'581 Frauen umfasste, starben während einer Beobachtungszeit von 14 Jahren insgesamt 944 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Frauen, die zur Zeit der initialen Befragung Östrogene einnahmen, hatten in der Folge gegenüber Frauen ohne Hormontherapie ein um 50% erhöhtes Risiko, an einem Ovarialkrebs zu sterben.

Rodriguez C et al. JAMA 2001; 285: 1460-5

Keine sekundärpräventive Wirkung bei koronarer Herzkrankheit

In einer randomisierten Studie (HERS = «Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study») erhielten 2763 Frauen mit einer koronaren Herzkrankheit während etwa 4 Jahren täglich eine kombinierte Tablette mit Östrogenen und Medroxyprogesteron (Premella® ST 2,5 mg) oder Placebo. Obwohl sich bei den mit Hormonen behandelten Frauen das Lipidprofil vorteilhaft veränderte, fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktiv behandelten und der Placebogruppe. In der Hormongruppe traten 172 koronare Ereignisse (71 Todesfälle), in der Placebogruppe 176 koronare Ereignisse (58 Todesfälle) auf. Hulley S et al. JAMA 1998; 280: 605-13

Keine sekundärpräventive Wirkung bei zerebrovaskulären Insulten

In einer randomisierten Studie erhielten 664 Frauen, die nach der Menopause einen zerebrovaskulären Insult oder eine transitorische ischämische Attacke erlitten hatten, Estradiol (z.B. Estrofem®) oder Placebo. Während der knapp dreijährigen Beobachtungszeit ergab sich kein Unterschied in der Zahl der Todesfälle oder der nicht-tödlich verlaufenden Schlaganfall-Rezidive.

Viscoli CM et al. N Engl J Med 2001; 345: 1243-9

Gallensteine

Die Daten der HERS-Studie wurden bezüglich Cholezystektomie-Risiko ausgewertet. Unter der Hormonersatztherapie war während der vierjährigen Beobachtungszeit das Risiko für eine Cholezystektomie um 38% höher als in der Kontrollgruppe.

Simon JA et al. Ann Intern Med 2001; 135: 493-501

Abnahme der Lebensqualität

Für Frauen, die in der HERS-Studie mit Hormonen behandelt wurden, aber keine Menopause-Symptome – insbesondere keine Wallungen – hatten, war die Lebensqualität bezüglich körperlicher Fitness im Alltag sowie bezüglich Müdigkeit signifikant schlechter als für Frauen, die keine Hormone erhielten. Nur die durchschnittlich etwas jüngeren Frauen, die initial über Wallungen klagten, profitierten von einer vorteilhaften Wirkung der Hormone auf die Psyche.

Hlatky MA et al. JAMA 2002; 287: 591-7

Weniger Frakturen?

Für eine Metaanalyse zur Frage der Prävention nicht-vertebraler Frakturen wurden 22 Studien gefunden, in denen Frauen während mindestens 12 Monaten mit Östrogenen behandelt worden waren. Nur ein Teil dieser Studien war doppelblind. Hinweise auf eine Osteoporose waren nur in wenigen Studien vorhanden. Gesamthaft lässt die Metaanalyse auf eine geringere Frakturinzidenz unter Hormonsubstitution schliessen; für Frauen über 60 konnte jedoch keine signifikante Wirkung gezeigt werden.

Torgerson DJ et al. JAMA 2001; 285: 2891-7

Demenz: keine präventive oder therapeutische Wirkung

Gemäss den Daten der britischen «General Practice Research Database» hatten Frauen, die nach der Menopause Östrogene

oder Östrogene und Gestagene kombiniert einnahmen, kein reduziertes Risiko einer Alzheimer-Demenz.

Seshardi S et al. Arch Neurol 2001; 58: 435-40

Zwischen 1966 und 1997 veröffentlichte Studien, in denen die kognitiven Funktionen unter Östrogenen erfasst wurden, wurden gesichtet; 10 davon dienten spezifisch der Untersuchung, ob unter Östrogenen das Demenzrisiko kleiner wäre. Die Resultate dieser Studien sind so heterogen und teilweise von ungenügender Qualität (nicht-randomisiert, zu kurz), dass sich keine Schlussfolgerungen daraus ableiten lassen.

Yaffe K et al. JAMA 1998; 279: 688-95

In einer randomisierten Studie bei 120 Frauen mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz wurden konjugierte Östrogene (0,625 oder 1,25 mg/Tag, Premarin®) oder Placebo verabreicht. Die einjährige Östrogensubstitution hatte keinen Einfluss auf die Progression der Alzheimer-Krankheit.

Mulnard RA et al. JAMA 2000; 283: 1007-15

So viele negative Meldungen – ein Kommentar erübrigt sich eigentlich. Oder vielleicht sollte man doch, wie kürzlich zwei Editorialistinnen im JAMA, an andere, wesentlich besser dokumentierte Möglichkeiten im Bereich der Prävention kardiovaskulärer Krankheiten erinnern.¹ Es bestehen ja kaum mehr Zweifel, dass gerade auch nicht-medikamentöse Massnahmen, eine fettarme Ernährung mit einem Schwergewicht auf Gemüse und Früchten sowie eine regelmässige körperliche Aktivität, hier wesentliche Beiträge leisten. Für diese Art von Prävention zeigen allerdings weder die Hersteller noch die medizinischen Propagandisten der Östrogene viel Interesse.

1 Rexrode KM, Manson JE. JAMA 2002; 287: 641-2

GLITAZONE

Zwei Glitazone (Pioglitazon und Rosiglitazon) stehen als «Insulinsensitizer» zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zur Verfügung. Diese Medikamente können als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika verwendet werden.

pharma-kritik-Texte zu diesem Thema:

Masche UP. pharma-kritik 2000; 22: 66-7

Koch T, Masche UP. pharma-kritik 1999; 21: 33-4

Diem P. pharma-kritik 1999; 21: 50-1

Markennamen: Pioglitazon = Actos®
Rosiglitazon = Avandia®

Herzinsuffizienz

Ein 79-jähriger Patient, der an Typ-2-Diabetes, Niereninsuffizienz, chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit, Hypertonie, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz litt, erkrankte nach 6 Monaten Behandlung mit Rosiglitazon (8 mg/Tag) an einem Lungenödem und musste deswegen hospitalisiert werden. Zusätzlich fanden sich periphere Ödeme und beidseitige Pleurergüsse. Erst nachdem Rosiglitazon abgesetzt wurde, kam unter Schleifendiu-

retika eine Diurese in Gang. Der Patient erholte sich dann zufriedenstellend und konnte wieder entlassen werden.

Bei einem anderen Diabeteskranken, einem 67jährigen Mann, der ebenfalls eine komplexe medizinische Vorgeschichte hatte, wurde zunächst unter Troglitazon (das in der Schweiz nie erhältlich war), später auch unter Rosiglitazon (8 mg/Tag) eine starke Gewichtszunahme mit peripheren Ödemen und pulmonaler Stauung beobachtet. Auch in diesem Fall konnte jeweils erst nach dem Absetzen des Glitazons eine genügende Diurese bewirkt werden.

Thomas ML, Lloyd SJ. Ann Pharmacother 2001; 35: 123-4

Von den 166 Nebenwirkungsmeldungen zu Rosiglitazon, die die kanadischen Behörden zwischen März 2000 und Februar 2001 erhielten, wurden 38 als «serious» eingestuft. Davon betrafen 20 das Herz und den Kreislauf, 10 die Leber und die Gallenwege und 8 die blutbildenden Organe. Acht Fälle von Herzinsuffizienz wurden rapportiert, die meistens innerhalb von 3 Tagen bis 6 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Rosiglitazon manifest wurden. Der Tod einer 56jährigen Frau, die stark übergewichtig war und seit vier Monaten Rosiglitazon nahm, wurde mit diesem Medikament in Verbindung gebracht. Drei Personen erholten sich ohne weitere Folgen; zu den anderen sind keine Einzelheiten verfügbar. Weitere Berichte betrafen Ödeme ohne Herzinsuffizienz.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/publicat/advr11n3_e.html

Ebenfalls aus Kanada stammt der summarische Bericht über einen Fall von Herzinsuffizienz und einen weiteren Fall von Lungenödem unter Pioglitazon. Beide Kranke mussten hospitalisiert werden.

Empfohlene Massnahmen: Kranke, die unter Pioglitazon oder Rosiglitazon Ödeme, Atemnot, Gewichtszunahme, Müdigkeit oder Schwäche entwickeln, sollten rasch ärztliche Hilfe aufsuchen. Sofern die Symptome mit einer Herzinsuffizienz im Zusammenhang stehen, sollte das Glitazon abgesetzt werden. Die beiden Medikamente sollten nicht mit Insulin zusammen verordnet werden und sind nicht nur bei fortgeschrittener, sondern auch bei einer mässig ausgeprägten Herzinsuffizienz (Klasse II der New York Heart Association) kontraindiziert.

Wooltorton E. Can Med Assoc J 2002; 166: 219

Auch in Japan wurden unter Pioglitazon bei fünf Personen eine erstmalige Manifestation oder eine bedeutsame Verschlechterung einer Herzinsuffizienz beobachtet. Die Behörden verlangten eine Ergänzung der Arzneimittelinformation durch Warnhinweise, dass generell bei Personen mit koronarer und hypertensiver Herzkrankheit besondere Vorsicht angezeigt ist.

Anon. MHLW Pharm Devices Saf Info 2000; 1, Nr. 163

Leberschädigung

Eine 58jährige Frau mit einem Typ-2-Diabetes erhielt zusätzlich zu Glibenclamid (Daonil® u.a.) Rosiglitazon in einer Dosis von 4 mg pro Tag. Drei Wochen nach Beginn der Rosiglitazon-Behandlung wurde sie ikterisch und musste hospitalisiert werden. Laboruntersuchungen zeigten erhöhte Bilirubin- und Transaminasenwerte. Rosiglitazon wurde abgesetzt, worauf sich die Leberwerte allmählich normalisierten. Anhaltspunkte

für eine andere medikamentöse oder eine virale Ursache der Hepatopathie konnten nicht gefunden werden.

Ravinuthala RS, Nori U. Ann Intern Med 2000; 133: 658

Ein 82jähriger Diabetiker, der seit über einem Jahr Rosiglitazon erhielt, musste wegen Malaise, Brechreiz und einem leichten Ikterus hospitalisiert werden. Sieben Monate vorher waren Lebertests durchgeführt worden, die normale Resultate gezeigt hatten. Bei Spitaleintritt waren besonders die Transaminasen stark erhöht, aber auch andere Lebertests abnorm. Auch in diesem Fall fanden sich keine Hinweise auf eine andere medikamentöse oder virale Ursache der Lebererkrankung. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich dann rasch, es entwickelte sich eine hepatische Enzephalopathie. Innerhalb von 6 Tagen starb der Kranke.

Gouda HE et al. Am J Med 2001; 111: 584-5

In einer Übersicht wird die Hepatotoxizität der Glitazone näher analysiert. Die Erfahrungen mit Troglitazon, das bekanntlich eine erhebliche Hepatotoxizität aufweist, lassen folgende Relationen annehmen: 10% der Personen, bei denen die ALT (Alaninaminotransferase, GPT) auf das Zehnfache der oberen Normgrenze ansteigt, entwickeln einen Ikterus. Von diesen werden wiederum 10% am Leberversagen sterben. Treffen diese Annahmen zu, so sollte ein akutes Leberversagen unter Pioglitazon oder Rosiglitazon sehr selten sein. Obwohl mit jedem dieser Medikamente schon über 1 Million Personen behandelt worden sind, wurden bisher erst Einzelfälle eines Leberschadens unter Rosiglitazon veröffentlicht. Zu Pioglitazon sind noch gar keine solche Komplikationen bekannt.

Scheen AJ. Drug Saf 2001; 24: 873-88

Im Gegensatz zu Troglitazon, bei dem die hepatische Toxizität zum Rückzug des Medikamentes führte, stehen bei Pioglitazon und Rosiglitazon die kardialen Probleme im Vordergrund. Diabeteskranken sind ja sehr häufig polymorbid; eine Verschlechterung ihres kardiovaskulären Zustandes sollte keinesfalls zu Gunsten einer vermeintlich besseren metabolischen Kontrolle in Kauf genommen werden. Noch sind unsere Kenntnisse zu den beiden neueren Glitazonen recht beschränkt. Sie sollten mit grosser Zurückhaltung und Vorsicht verschrieben werden.

Diese Nummer wurde am 15. Februar 2002 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: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2002 Infomed Wil. All rights reserved.