

Jahrgang 21

Nummer 14/1999

## Nebenwirkungen aktuell

### CLOPIDOGREL

Clopidogrel ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und wird heute in erster Linie an Stelle von Ticlopidin zur Prophylaxe von Gefäßverschlüssen nach Stentimplantation eingesetzt (in Kombination mit Acetylsalicylsäure). Ferner stellt Clopidogrel bei der Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen eine Alternative dar für Personen, die Acetylsalicylsäure nicht vertragen.

Informationen zu Clopidogrel liefern:

Spanaus K. *pharma-kritik* 1998; 20: 69-71

Sharis PJ et al. *Ann Intern Med* 1998; 129: 394-405

Gorelick PB et al. *Stroke* 1999; 30: 1716-21

Markennamen:

Clopidogrel: Iscover<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>

Ticlopidin: Ticlid<sup>®</sup> (in der Schweiz nicht mehr erhältlich)

### Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Als Fallserie wird von 6 Frauen und 5 Männern im Alter von 35 bis 70 Jahren berichtet, bei denen unter einer Therapie mit Clopidogrel eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) aufgetreten ist. Die Clopidogrel-Therapie hatte 3 bis 14 Tage gedauert – mit Ausnahme eines Patienten, der knapp 11 Monate lang behandelt worden war. Eine Person hatte Clopidogrel bereits 3 Wochen abgesetzt, als die TTP begann. Fünf Personen erhielten neben Clopidogrel auch ein Statin, drei Atenolol (z.B. Tenormin<sup>®</sup>) und eine Ciclosporin (Sandimmun<sup>®</sup>).

Als Zeichen der TTP fand man eine Thrombozytopenie und eine hämolytische Anämie: 10 Personen wiesen eine Thrombozytenzahl von weniger als 20'000/ $\mu$ l auf; bei 8 Betroffenen lag der Hämatokrit unter 27%. Bei 7 beobachtete man neurologische Veränderungen wie Desorientiertheit, Verwirrtheit, verwaschene Sprache, Aphasie oder Koma. 4 Personen hatten eine Niereninsuffizienz (Kreatininspiegel über 221  $\mu$ mol/l). Bei einem Patienten wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt, in

der Plättchentromben nachgewiesen werden konnten. In 2 Fällen ergab sich aufgrund erhöhter Transaminasenwerte der Verdacht auf einen akuten Leberschaden. Bei 2 Männern konnten im Plasma Antikörper gegen eine Protease, die den Von-Willebrand-Faktor spaltet, nachgewiesen werden.

Bei allen Kranken wurden Plasmapheresen durchgeführt. In 10 Fällen führte dies zu einem Rückgang der Symptome und zur Normalisierung der Laborwerte. Eine Patientin starb nach 4 Tagen. Zwei Personen erlitten Rezidive der TTP, die wiederum erfolgreich mit einer Plasmapherese behandelt werden konnten.

Im Gegensatz zu den Ticlopidin-induzierten Fällen von TTP trat die TTP unter Clopidogrel fast immer kurz nach Therapiebeginn auf. Da viele Kranke in der vorliegenden Serie auch Statine nahmen, könnten diese für die TTP mitverantwortlich sein; mindestens in 2 Fällen schien das Auftreten der TTP mit dem Einsatz von Atorvastatin (Sortis<sup>®</sup>) assoziiert.

Bennett CL et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-7

### Arthritis

Eine 76jährige Frau, bei der wegen einer koronaren Zweigefässerkrankung eine Angioplastie und Stentimplantation durchgeführt worden war, erhielt Clopidogrel (75 mg/Tag), Acetylsalicylsäure (150 mg/Tag) und Diltiazem (Dilzem<sup>®</sup> u.a.,

### Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Alteplase  
Anaphylaktoide Reaktion (Alteplase)  
Angioödem (Alteplase)  
Arthritis (Clopidogrel)  
Cetirizin  
Clopidogrel  
Glukokortikoide  
Glomerulonephritis (Clopidogrel)  
Hirnblutungen (Alteplase)  
Sedation (Cetirizin)  
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Clopidogrel)  
Wachstumshemmung (Prednison)

### Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von A. de Luca, UP. Masche und P. Ritzmann,  
kommentiert von E. Gysling

2mal 120 mg/Tag). Nach 2 Wochen entwickelte sich ein generalisierter Juckreiz (ohne Hautausschlag). An den Fingergrundgelenken trat eine stark schmerzhafte Gelenkentzündung mit Zeichen einer Synovitis auf; andere Gelenke waren nicht betroffen. Die Blutsenkungsreaktion betrug 86 mm/h, der CRP-Spiegel 81 mg/l, der Harnsäurespiegel lag im Normbereich. Auf den Röntgenbildern sah man lediglich eine Weichteilschwellung (keine Hinweise für eine Chondrokalzinose). Clopidogrel wurde gestoppt, wonach der Pruritus innerhalb einer Woche verschwand und sich die Gelenkschmerzen besserten.

Einem 63jährigen Mann wurde im Anschluss an eine koronare Bypassoperation Clopidogrel (75 mg/Tag) verschrieben. Als weitere Medikamente nahm er Lisinopril (Prinil<sup>®</sup>, Zestril<sup>®</sup>, 20 mg/Tag) und Diltiazem (200 mg/Tag). Nach 3 Wochen suchte der Patient wegen starken Schmerzen im rechten Knie den Arzt auf. Insbesondere oberhalb der Patella, im Bereich der Quadrizepssehne, fanden sich deutliche Entzündungszeichen. Die BSR war erhöht (47 mm/h), der Harnsäurespiegel normal. Nach Absetzen von Clopidogrel bildeten sich die Beschwerden zurück.

Garg A et al. Br Med J 2000; 320: 483

### Membranöse Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom

Ein 46jähriger Mann hatte einen Vorderwandinfarkt erlitten. Nach einer Lyse mit Streptokinase fand eine Angioplastie und Stentimplantation statt, und man verordnete für 4 Wochen Acetylsalicylsäure (100 mg/Tag) und Ticlopidin (500 mg/Tag). Ausserdem nahm der Patient Pravastatin (z.B. Selipran<sup>®</sup>) und zunächst Metoprolol (Lopresor<sup>®</sup> u.a.), dann Sotalol (Sotalex<sup>®</sup>). Es traten gastrointestinale Beschwerden auf, so dass bis auf Sotalol alle Mittel weggelassen wurden.

16 Monate später wurde Clopidogrel eingesetzt. Nach 2 Monaten beobachtete man Unterschenkelödeme, die zunahmen, so dass man Clopidogrel absetzte. Zu diesem Zeitpunkt fand sich eine Proteinurie mit einem Eiweissverlust von 11,5 g/Tag. Die Proteinkonzentration im Serum betrug 45 g/l, der Albuminanteil 20 g/l. Kreatininspiegel und -clearance lagen im Normbereich. Die Suche nach Autoantikörpern sowie der direkte Coombs-Test führten zu negativen Resultaten. Die IgE-Konzentration war auf 140 E/ml, der Cholesterinspiegel auf 13 mmol/l erhöht. In der Abdomensonografie fand man keinen pathologischen Befund. Anhand einer Nierenbiopsie wurde eine membranöse Glomerulonephritis diagnostiziert. In der Folge wurde eine Therapie mit Prednisolon begonnen (100 mg/Tag mit langsamer Dosisreduktion über 4 Wochen). Die Proteinurie veränderte sich indessen nicht; mässig ausgeprägte Ödeme bestanden weiterhin. Unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer und mit Diuretika war der Blutdruck normal.

Die Autoren vermuten, dass die vorgängige Therapie mit Ticlopidin, das chemisch sehr ähnlich wie Clopidogrel ist, möglicherweise eine Sensibilisierung bewirkt hat.

Tholl U et al. Lancet 1999; 354: 1443-4

*In der letzten pharma-kritik Nummer zu aktuellen Nebenwirkungen wurde über Fälle von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) berichtet, die von Ticlopidin ausgelöst wurden – diesmal berichten wir über dieselbe Komplikation, jedoch infolge von Clopidogrel. Es ist nicht*

*verwunderlich, dass jetzt – da das Medikament häufiger eingesetzt wird – auch seltene Nebenwirkungen beobachtet werden (auch die Gelenk- und Nierenprobleme gehören dazu). Ob die TTP bei Clopidogrel auf den gleichen Mechanismen wie bei Ticlopidin beruht, ist noch ungeklärt. Nach den bisherigen Beobachtungen scheint sich diese Komplikation unter Clopidogrel in der Regel rascher zu manifestieren als unter Ticlopidin. Die vorliegenden Daten lassen annehmen, dass es sich um eine sehr seltene (jedoch keineswegs banale!) Nebenwirkung handelt.*

## ALTEPLASE

Alteplase ist ein gentechnologisch hergestellter humaner Plasminogenaktivator (rtPA). In der Schweiz ist Alteplase zur intravenösen Akutbehandlung bei Myokardinfarkten und massiven Lungenembolien zugelassen. Aufgrund einer randomisierten Studie mit positivem Resultat erhielt das Medikament in den USA die Zulassung zur intravenösen Frühbehandlung bei ischämischen Hirninsulten.

Als weiterführende Literatur eignen sich folgende Texte:

Mohr JP. JAMA 2000; 283: 1189-91

Wagstaff AJ et al. Drugs 1995; 50: 289-316

Markenname:

Alteplase: Actilyse<sup>®</sup>

### Hirnblutungen

Von den 3948 Kranken mit ischämischem Hirnschlag, die während eines Jahres (Juli 1997 bis Juni 1998) in eines von 29 Spitälern in Cleveland aufgenommen wurden, wurden nur 70 (knapp 2%) mit Alteplase behandelt. 11 davon erlitten eine symptomatische Hirnblutung, die bei 6 letal verlief. Die Gesamtmortalität der Alteplase-behandelten Kranken betrug 16%. Bei der Hälfte der mit Alteplase Behandelten wurden Abweichungen von den offiziellen Behandlungsrichtlinien festgestellt. Ein grosser Teil dieser Personen erhielt zu früh (d.h. schon innerhalb von 24 Stunden) Medikamente mit antithrombotischer Wirkung. Andere Protokollverletzungen waren die Nichtbeachtung der Behandlungslimite (3 Stunden) und ein erhöhter Blutdruck.

Die relativ hohe Zahl von Hirnblutungen (16%) muss Zahlen aus der einzigen randomisierten Studie (6% symptomatische Blutungen) und aus anderen Kohortenstudien (3 bis 12% symptomatische Blutungen) gegenübergestellt werden. Die Autoren dokumentieren, dass Blutungen häufiger sind, wenn von den Behandlungsrichtlinien abgewichen wird, weisen aber auch darauf hin, dass ihre Daten dem klinischen Alltag eher entsprechen als Daten aus kontrollierten Studien.

Katzan IL et al. JAMA 2000; 283: 1151-8

## Anaphylaktoide Reaktionen/Angioödem

An einem kanadischen Zentrum wurden im Zeitraum von 3 Jahren 105 Personen wegen einem ischämischen Schlaganfall mit Alteplase behandelt. Von diesen 105 Kranken traten bei zwei anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese beiden Fälle verliefen wie folgt:

Bei einer 74-jährigen Frau wurde etwa 90 Minuten nach einem Schlaganfall mit Aphasie, Hemianopsie nach rechts und rechtsseitigem sensomotorischem Hemisyndrom die Indikation für eine intravenöse Lysebehandlung gestellt. Diese Patientin nahm wegen einer Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit und Diabetes zahlreiche Medikamente. Es bestand ein Vorhofflimmern; antikoaguliert war die Frau aber nicht. In der Vergangenheit war bei dieser Patientin bereits achtmal ein Angioödem aufgetreten.

Dreissig Minuten nach Beginn der Alteplase-Infusion (geplante Gesamtdosis: 0,9 mg/kg) zeigte sie eine Besserung der neurologischen Ausfälle, weitere 15 Minuten später traten dann aber Urtikaria und Pruritus auf, weshalb die Alteplase-Infusion vorzeitig gestoppt wurde. In der Folge entwickelte sich eine schwere Allgemeinreaktion mit Zungen- und Gesichtsoedem sowie Blutdruckabfall. Trotz intravenöser Gabe eines Kortikosteroides, eines H<sub>1</sub>- und eines H<sub>2</sub>-Blockers musste die Patientin wegen Verlegung der oberen Atemwege intubiert und beatmet werden. Sie erholte sich in der Folge zwar wieder langsam, 14 Tage später verstarb sie aber an einer Kammerarrhythmie.

Eine 76-jährigen Patientin, die ebenfalls an einem Vorhofflimmern litt und nicht antikoaguliert war, erlitt einen ischämischen Hirninfarkt mit partiellem linksseitigen Hemisyndrom. Wegen einer koronaren Herzkrankheit und einer Hypertonie erhielt sie Digoxin und einen ACE-Hemmer. Sie wurde nach dem gleichen Schema wie die bereits beschriebene Patientin mit Alteplase behandelt. Dreissig Minuten nach Beendigung der einstündigen Alteplase-Infusion trat eine linksseitige Zungen- und Lippenschwellung auf ohne Exanthem und ohne Blutdruckabfall. Nach intravenöser Gabe eines Kortikosteroides, eines H<sub>1</sub>- und eines H<sub>2</sub>-Blockers bildeten sich die Symptome innerhalb weniger Stunden zurück.

In einem Addendum wird berichtet, dass die Autoren bis zur Drucklegung ihres Berichtes noch zwei weitere Fälle von Angioödem unter Alteplase beobachten konnten.

Hill MD et al. Can Med Assoc J 2000; 162: 1281-4

*Eine der nächsten Nummern von pharma-kritik ist dem Thema «Akutbehandlung des Hirnschlags» gewidmet. Vorausgenommen sind hier zwei negative Aspekte einer thrombolytischen Therapie. Das Blutungsrisiko ist zweifellos das grössere Problem. Natürlich darf z.B. die Mortalität nach Alteplase (Cleveland-Studie: 16%) nicht einfach der entsprechenden Zahl bei nicht mit Alteplase Behandelten (5%) gegenübergestellt werden. Diejenigen, die keine Alteplase erhielten, unterschieden sich noch in manch anderer Hinsicht von den Personen, bei denen das Thrombolytikum verabreicht wurde. Entsprechend war in der einzigen randomisierten Studie, in der Alteplase nach den heute geltenden Richtlinien eingesetzt wurde, die Dreimonatsmortalität mit und ohne Thrombolyse ähnlich (um 20%).<sup>1</sup> Dass auch unter Alteplase anaphylaktoide*

*Reaktionen auftreten können, ist besonders wichtig zu wissen, wenn Personen mit einer entsprechenden Anamnese (z.B. Angioödem unter ACE-Hemmern!) behandelt werden. Schliesslich darf hier noch einmal daran erinnert werden, dass heute verlässliche Daten vorliegen, wonach eine orale Antikoagulation auch bei alten Leuten mit Vorhofflimmern sinnvoll ist. (Die beiden Frauen im obigen Bericht waren nicht antikoaguliert.)*

1 Anon. N Engl J Med 1995; 333: 1581-7

## GLUKOKORTIKOIDE

Bei Mukoviszidose kann eine systemische Kortikosteroidbehandlung nur ausnahmsweise – wenn eine allergische bronchopulmonale Aspergillose vorliegt – als sinnvoll bezeichnet werden. Diese Beurteilung beruht hauptsächlich auf einer randomisierten Studie, in der Kinder mit Mukoviszidose Prednison (1 oder 2 mg/kg jeden 2. Tag) oder Placebo erhielten und die gesamthaft ein ungünstiges Resultat ergab:

Eigen H et al. J Pediatr 1995; 126: 515-23

Die im folgenden beschriebene Arbeit entspricht einer Nachuntersuchung bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern dieser Studie.

## Permanente Wachstumshemmung

In der oben erwähnten Doppelblindstudie waren 285 Kinder mit Mukoviszidose während 3 bis 4 Jahren behandelt worden; ihr Alter zu Beginn der Studie betrug 6 bis 14 Jahre. Von diesen Kindern und jungen Leuten konnten 6 bis 7 Jahre nach Abschluss der Behandlung 224 erfasst werden. 151 hatten Prednison, 73 Placebo erhalten. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren 68% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer wenigstens 18 Jahre alt. Während der Glukokortikoid-Behandlung war bei Knaben und Mädchen das Wachstum im Vergleich mit der durchschnittlichen Wachstumsrate zurückgeblieben. Knaben wuchsen unter Prednison jährlich etwa 1 cm weniger als Knaben unter Placebo. Etwa 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung begann sich die Differenz zu reduzieren («catch-up growth»). Dies genügte bei jungen Männern jedoch nicht, den Rückstand aufzuholen; im Alter von 18 (oder mehr) Jahren waren ehemals Steroidbehandelte rund 4 cm kleiner und rund 5 kg leichter als Männer, die nur Placebo erhalten hatten. Besonders ausgeprägt war die Wachstumshemmung auch bei Knaben, die früh (im Alter von 6 bis 8 Jahren) mit Prednison behandelt wurden. Bei Mädchen und jungen Frauen konnte dagegen 2 bis 3 Jahre nach Abschluss der Behandlung kein Unterschied der Körpergrösse mehr festgestellt werden.

Lai HC et al. N Engl J Med 2000; 342: 851-9

*Auch inhalativ verabreichte Glukokortikoide führen bekanntlich zu einer Wachstumsverzögerung, wenn sie hochdosiert gegeben werden. Bisher wurde angenommen, ein solcher Rückstand werde in der Pubertät regelmässig wieder aufgeholt. Die hier vorgelegten Studienresultate dürfen aber durch-*

aus als Warnung interpretiert werden, dass nach einer steroidbedingten Wachstumsverzögerung ein späteres Aufholen nicht garantiert ist. Nicht zu vergessen ist auch, dass die Auswirkungen auf die Körpergrösse keineswegs die schlimmsten Konsequenzen einer langfristigen Steroidbehandlung sind.

## CETIRIZIN

Cetirizin, ein Metabolit von Hydroxyzin, ist ein beliebtes Antihistaminikum der «zweiten Generation». Seine Wirksamkeit bei allergischer Rhinokonjunktivitis, Urtikaria und als Adjuvans bei juckenden Hautaffektionen ist gut dokumentiert.

Folgende neuere Übersichten zu den Antihistaminika der zweiten Generation informieren ausführlicher über Cetirizin:

Mattila MJ, Paakkari I. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 85-93

Slater JW et al. Drugs 1999; 57: 31-47

Markennamen:

Cetirizin: Zytrec®

Hydroxyzin: Atarax®

### Sedation bei gesunden Freiwilligen

Verschieden hohe Cetirizin-Einzeldosen wurden bei sechs gesunden Versuchspersonen mit Placebo und mit Promethazin (Phenergan®, 10 mg) verglichen. Untersucht wurden die Schlaflatenz, die subjektive Schläfrigkeit und mehrere Merkmale des Wachzustandes. Promethazin führte während mehreren Stunden zu deutlicher Sedation; die Effekte von Cetirizin waren dagegen weniger regelmässig. Cetirizin bewirkte auch vermehrte subjektive Schläfrigkeit und – in der Dosis von 10 mg – zudem eine Verkürzung der Schlaflatenz. Eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die Autoren empfehlen, bei Flugpersonal auf die Anwendung von Cetirizin zu verzichten.

Nicholson AN, Turner C. Aviat Space Environ Med 1998; 69: 166-71

An einem anderen Einzeldosen-Vergleich waren 16 gesunde Männer und Frauen beteiligt. Die Wirkungen von 10 mg Cetirizin, 10 mg Loratadin (Claritin®) und von Placebo wurden mit und ohne gleichzeitige Alkoholeinnahme untersucht. Verschiedene psychometrische Tests sowie ein Fahrtest wurden durchgeführt. Die Cetirizin-Wirkungen auf die Fahrweise glichen den Alkoholwirkungen, indem eine grössere Variation der Geschwindigkeit und der Position auf der Strasse beobachtet wurden. Bei Personen, die gleichzeitig Alkohol und Cetirizin eingenommen hatten, schienen sich die Wirkungen zu addieren. Loratadin hatte dagegen keine signifikante Auswirkung auf die untersuchten Parameter.

Ramaekers JG et al. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 363-9

### Sedation bei praktischer Anwendung

Die Methode des «Prescription Event Monitoring» beruht darauf, dass Ärztinnen und Ärzte anhand eines zentralen Rezeptregisters 3, 6 und 12 Monate nach dem Verschreiben

befragt werden, ob unter dem verschriebenen Medikament ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist, ob ein Zusammenhang mit dem Medikament vermutet und ob das Medikament abgesetzt wurde. Dieses Verfahren wurde in Grossbritannien auf vier Antihistaminika der zweiten Generation in der ersten Zeit nach der Markteinführung angewandt. So konnte bei insgesamt 43'363 Personen überprüft werden, ob das verschriebene Antihistaminikum sedierende Nebenwirkungen hatte. Untersucht wurden Fexofenadin (Telfast®), Loratadin, Cetirizin und Acrivastin (Semprex®). Die Inzidenz von Sedation oder Benommenheit war unter allen vier Medikamenten ausgesprochen niedrig.

Nimmt man die unter Loratadin beobachteten Nebenwirkungen als Basiswerte, so ergab sich für Fexofenadin praktisch kein Unterschied. Dagegen kann aufgrund der korrigierten «Odds Ratio» angenommen werden, dass Cetirizin 3,5-mal und Acrivastin 2,8-mal häufiger als Loratadin sedierende Wirkungen zeigen. Unfälle oder Verletzungen waren allerdings unter allen Substanzen gleich selten. Auch ergab sich für keines der neuen Antihistaminika, dass es zu Herzrhythmusstörungen führen könnte. Für Personen, bei denen sich auch ausgesprochen seltene dämpfende Auswirkungen auf das Zentralnervensystem ungünstig auswirken könnten, eignen sich Fexofenadin und Loratadin besser als Acrivastin und Cetirizin.

Mann RD et al. Br Med J 2000; 320: 1184-6

*Die hier wiedergegebenen Studien bei Gesunden sind für diejenigen Untersuchungen repräsentativ, bei denen sedierende Effekte von Cetirizin beobachtet werden konnten. Daneben ist eine Reihe von Studien veröffentlicht worden, in denen sich keine signifikante sedierende Wirkung von Cetirizin fand. Umso wichtiger sind die Resultate des «Prescription Event Monitoring», die doch recht klar zeigen, dass Cetirizin im klinischen Alltag nicht frei von zentralnervösen Auswirkungen ist. (Dasselbe gilt auch für Acrivastin.) Es gibt Fachleute, die z.B. bei Juckreiz ein Medikament bevorzugen, das auch eine gewisse sedierende Wirkung hat. Generell sind jedoch in bezug auf die erwünschten Wirkungen kaum nennenswerte Unterschiede zwischen den neueren Antihistaminika dokumentiert.*

*Diese Nummer wurde am 10. Juni 2000 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), Urspeter 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](mailto:infomed@infomed.org)

© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.