

arznei-telegramm

März 1983

3/83

FAKTEN UND VERGLEICHE FÜR DIE RATIONALE THERAPIE

Inhalt

LEITARTIKEL Seite 17/18

Kommentar zur ZOMAX-Vertriebspause

Unter spektakulären Umständen wurden in jüngster Zeit zwei nichtsteroidale Entzündungshemmer aus dem Handel genommen. Anwendungsbeschränkungen für weitere Wirkstoffe stehen zur Diskussion. Wir gehen der Frage nach, welche Strukturanalogien bestehen und mit welchem Unverträglichkeitsspektrum bei den verbliebenen Substanzen zu rechnen ist.

ÜBERSICHT Seite 19/20

Zur klinischen Bedeutung des Human-Insulins

Die Einführung der Human-Insuline wird als Fortschritt in der Diabetologie angesehen. Wir beschreiben Herstellung, Reinheit, Wirkungen und Indikationen der Neuerung im Vergleich zu den bisherigen Tier-Insulinen.

THERAPIEKRITIK Seite 21/22

Bewertung von „THX“, einem wasserlöslichen Thymus-extrakt – Wirksamkeit des Hormonpräparates SETA-DERM bei androgenetischem Haarausfall unbewiesen – Bewertung des neuen Antirheumatikums Indoprofen (FLOSIN) – Nochmals Analgetikum Zomepirac (ZOMAX) bei Dysmenorrhoe?

KORRESPONDENZ Seite 22/23

Zur kombinierten Verwendung von Asthmasprays und Theophyllin-Präparaten – Adrenalin (SUPRARENIN) oder Orciprenalin (ALUPENT) als Mittel der Wahl bei Herzstillstand?

QUALITÄTSKONTROLLE Seite 23

Vitamin-B₁₂-Präparate im vergleichenden Test

ARZNEIMITTELMARKT Seite 23

Negativliste ohne kostendämpfenden Effekt

NEBENWIRKUNGEN Seite 24

Ungewohntes Unverträglichkeitssyndrom nach Antidepressivum Zimelidin (NORMUD) – Fieberschübe und Verdacht der Leberschädigung nach Cianidanol (CATERGEN)

JAHRESREGISTER 1982 Seite 25–30

TRANSPARENZ-TELEGRAMM 1983/84 VERGRIFFEN

Wir bitten unsere Leser, die das transparenz-telegramm 1983/84 zu den Vorzugskonditionen für a-t-Abonnenten bestellt haben, um etwas Geduld. Die zweite Auflage des Arzneimittelverzeichnisses wird Mitte April 1983 ausgeliefert – in der Reihenfolge der eingehenden Bestellungen. In eiligen Fällen kann das transparenz-telegramm 1983/84 über den medizinischen Buchhandel zum Preis von DM 59,- bezogen werden.

Leitartikel

RISIKEN

NICHTSTEROIDALER ENTZÜNDUNGSHEMMER

... Überlegungen aus Anlaß

der ZOMAX-Vertriebspause*

Todesfälle durch Cholestase oder Nierenversagen und Unverträglichkeiten im Bereich der Haut nach Einnahme von Benoxaprofen (COXIGON) haben die Lilly GmbH gezwungen, das im Januar 1981 eingeführte nichtsteroidale Antirheumatikum bereits im August 1982 wieder aus dem Handel zu ziehen. Ebenfalls rund 1 1/2 Jahre nach Einführung riefen am 8. März 1983 die Schwesterfirmen McNeil und Cilag den als Schmerzmittel vermarkteten Prostaglandinsynthesehemmer Zomepirac (ZOMAX) wegen schwerer allergischer Reaktionen weltweit vom Markt zurück.**

ALLERGISCHE REAKTIONEN: Hauterscheinungen, wie Rash und Urtikaria, Tränenfluß, Schnupfen, Konjunktivitis, Angioödem, Bronchospasmus, Atemnot, Blutdruckabfall und Schock werden als allergische Reaktionen der Zomepirac-Anwendung aufgefaßt. Der Krankheitsverlauf ist variabel von flüchtigen Hauterscheinungen bis zum lebensbedrohlichen Schock, der in etwa 20 % der Fälle beobachtet wird. Als pathophysiologische Ursachen kommen in Frage:

- Die pseudo-allergische Reaktion oder anaphylaktoide Reaktion (PAR) als Kennzeichen aller Zyklooxygenase-Hemmstoffe, die als Analgetika/Antirheumatika verwendet werden. Betroffen sind vorwiegend Patienten mit Asthma bronchiale oder Patienten mit häufigen Atemwegserkrankungen und chronischer Rhinorrhoe bzw. Polyposis des Nasen-Rachenraums. In selteneren Fällen können diese Anzeichen aber auch fehlen. Die Schwellendosis zur Auslösung der PAR variiert in weiten Grenzen von Patient zu Patient, so daß die Reaktion umso häufiger zu beobachten ist, je höher die Wirkdosis der einzelnen Tablette ist. Die Dosisabhängigkeit bedeutet auch, daß sehr hohe Dosen, wie sie etwa in den Injektionsformen vorliegen, häufiger zur Schockreaktion führen als die gleiche Substanz in Tablettenform.

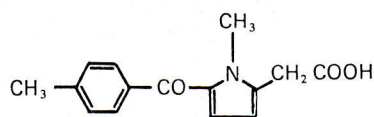
- Die allergische Reaktion (AR) als Immunreaktion vom Soforttyp. Sie tritt nach einer Erstbehandlung und Behandlungspause bei der ersten erneuten Einnahme auf. Auch hier ist der Verlauf variabel von Hautreaktionen, primärem

* Nach Herstellerangaben soll ZOMAX in den USA voraussichtlich im April dieses Jahres mit überarbeitetem Beipackzettel wieder in den Handel gebracht werden. Der Wiedereinführungstermin in der Bundesrepublik ist bei Redaktionsschluß noch nicht absehbar.

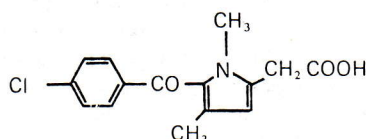
** Aus aller Welt sollen 1100 Fallberichte den Hersteller erreicht haben. Allein in den USA wurden 802 Zomepirac-Unverträglichkeiten der Gesundheitsbehörde gemeldet. 5 Patienten starben dort an anaphylaktischen Reaktionen, 4 davon seit Jahresbeginn 1983. Blutdruckabfall war die häufigste Komplikation (n = 47), gefolgt von Urtikaria (n = 45), nicht näher bezeichnetem Hautausschlag (n = 32), Pruritus (n = 23), Asthma (n = 17), makulopapulösem Ausschlag (n = 6), Angioödem (n = 3). Über Ödeme liegen 42 Meldungen vor: Gesichtsoedem (n = 23), Larynxödem (n = 3). Weiterhin wurden 11 anaphylaktoide R. erfaßt. Bereits im April des Vorjahres war in den USA die Anwendung von ZOMAX eingeschränkt worden. Anlaß: das Potential schwerer allergischer Reaktionen von Zomepirac.

Angioödem oder primärer Schockreaktion gekennzeichnet. Die Reaktion ist dosisunabhängig, jede Reexposition kann lebensbedrohlich sein. Eine Risikogruppe läßt sich nicht definieren, jedoch scheinen Patienten, die auch auf andere Fremdstoffe mit allergischen Erscheinungen reagieren, besonders gefährdet zu sein. Zwischen den einzelnen Substanzen der Analgetika/Antirheumatika scheint das Risiko der Auslösung allergischer Reaktionen stark zu variieren, denn bei einigen Substanzen wie z. B. *I n d o m e t a z i n* (AMUNO u. a.) weisen die Fallbeschreibungen überwiegend auf das Vorliegen der PAR hin, während bei anderen Wirkstoffen, z. B. *M e t a m i z o l* (NOVALGIN u. a.), mehr die AR als die PAR im Vordergrund steht. Allerdings kommt beim *M e t a m i z o l* das Risiko der Agranulozytose hinzu, das bei *Z o m e p i r a c* zu fehlen scheint.

Bei *Z o m e p i r a c* (ZOMAX) handelt es sich in der auffälligen Häufung der beschriebenen unerwünschten Wirkungen wahrscheinlich um die Kombination von gleichzeitig auftretenden PAR und AR. Da anscheinend die Einzeldosis im oberen Bereich der Dosis-Wirkungs-Beziehung gewählt wurde, wird verständlich, warum bei diesem Arzneimittel das Risiko unerwünschter Wirkungen relativ häufig beobachtet wurde.¹



Tolmetin
(TOLECTIN)



Zomepirac
(ZOMAX)

Z o m e p i r a c steht dem *T o l m e t i n* (TOLECTIN), das in der Bundesrepublik bereits seit 1977 als nichtsteroidales Antirheumatikum im Handel ist, chemisch sehr nahe (vgl. Formeln). Trotz relativ geringer Verkaufszahlen fiel *T o l m e t i n* bereits 1980 in den USA durch eine hohe Zahl spontaner Meldungen allergischer und anaphylaktoider Reaktionen auf.² 18 von 20 Patienten erlitten allergische Reaktionen, nachdem eine vorherige Behandlungsperiode komplikationslos vertragen worden war.

Bei einem Vergleich der Häufigkeit der der FDA gemeldeten allergischen und anaphylaktoiden Reaktionen nach nichtsteroidalen Entzündungshemmern (s. Tabelle) lag 1981 *T o l m e t i n* mit 43 Meldungen an der Spitze, gefolgt von dem in den USA häufiger als in der Bundesrepublik verordneten *I b u p r o f e n* (BRUFEN u. a.; 17 Meldungen) und *Z o m e p i r a c* (14 Meldungen).³

LEBERTOXIZITÄT: *P h e n y l b u t a z o n* (BUTAZOLIDIN u. a.) wurde sowohl mit ausgedehnter Lebernekrose als auch mit granulomatöser Hepatitis in Verbindung gebracht. Auch bei Patienten, die *S u l i n d a c* (IMBARAL), *I n d o m e t a z i n* (AMUNO u. a.), *I b u p r o f e n* oder *N a p r o x e n* (NAPROSYN u. a.) einnehmen, ist eine (manchmal cholestatische) Hepatitis beobachtet worden. In den ersten Wochen der Therapie kann die Serumaktivität der Transaminasen vorübergehend ansteigen. Die Langzeiteinnahme nichtsteroidaler Entzündungshemmer verursacht bisweilen eine chronische Hepatitis, die sich nach Absetzen des Medikamentes bessert.⁴

Tab.: Meldungen allergischer und anaphylaktoider Reaktionen nach nichtsteroidalen Entzündungshemmern in den USA (1980)³

Wirksubstanz	Gesamtzahl der Meldungen	Einsetzen der Reaktion nach		
		30 min	30–60 min	60 min
Tolmetin	43	23	11	2
Ibuprofen	17	5	5	—
Zomepirac	14	7	1	3
Indometazin	13	6	2	1
Azetylsalicylsäure	12	5	3	—
Sulindac	12	7	2	1
Sonstige*	17	7	2	1

* Fenoprofen (7), Phenylbutazon (6), Naproxen (4)

NEPHROTOXIZITÄT: Die üblichen nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika hemmen die Synthese der Prostaglandinsynthetase. Flüssigkeitsretention und verminderte Natriumausscheidung, Azotämie, Hyperkaliämie, Oligurie oder Anurie gelten als Therapierisiken. Besonders gefährdet sind Patienten mit Nierenerkrankungen, Lupus erythematoses, Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen oder einem mit Diuretika behandelten Hochdruck. Die Komplikationen können schon nach wenigen Therapietagen auftreten, sind aber in der Regel nach Absetzen des Medikamentes reversibel.

Als wahrscheinlich idiosynkratische Reaktion kann sich besonders nach Einnahme von *F e n o p r o f e n* (FEPRONA) und *M e f e n a m i n s ä u r e* (PARKEMED u. a.) eine akute interstitielle Nephritis, manchmal mit dem Bild eines nephrotischen Syndroms, ausbilden. Diese Komplikation ist erst nach mehrwöchiger oder mehrmonatiger Therapie zu erwarten. Auch akute Papillennekrosen wurden beschrieben.⁴

KARDIOVASKULÄRE KOMPLIKATIONEN beruhen meist auf einer Flüssigkeitsretention. Bluthochdruck oder eine bestehende Herzinsuffizienz können sich verschlechtern. In diesem Zusammenhang häufig genannte Wirkstoffe sind: *I b u p r o f e n*, *I n d o m e t a z i n*, *N a p r o x e n*, *P h e n y l b u t a z o n* und *S u l i n d a c*.⁵

MAGEN-DARM-STÖRUNGEN: Alle nichtsteroidalen Entzündungshemmer können peptische Ulzerationen verursachen. *P i r o x i c a m* (FELDEN), ein Wirkstoff mit langer Halbwertszeit, kumuliert besonders beim älteren Patienten und kann stärkere gastrointestinale Blutverluste hervorrufen als andere Wirkstoffe dieser Gruppe.⁴

BLUTBILDUNGSSTÖRUNGEN kommen nach nichtsteroidalen Entzündungshemmern selten vor, gehören jedoch zu den Haupttodesursachen nach Einnahme dieser Wirkstoffe. *I n d o m e t a z i n*, *I b u p r o f e n*, *F e n o p r o f e n*, *N a p r o x e n*, *O x y p h e n b u t a z o n* (TANDERIL u. a.), *P h e n y l b u t a z o n*, *P i r o x i c a m* und *T o l m e t i n* sind als Ursachen von Agranulozytosen oder einer aplastischen Anämie genannt worden. Auch für *S u l i n d a c* gibt es zahlreiche Berichte über Blutbildungsstörungen.⁴ Die toxischen Wirkungen von *O x y p h e n b u t a z o n* und *P h e n y l b u t a z o n* nehmen beim alten Menschen häufiger einen schweren Verlauf, so daß die Anwendung dieser Substanzen im Senium nicht empfehlenswert ist.⁶

SONSTIGE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: Bei Patienten mit Lupus erythematoses sind nach Einnahme von *I b u p r o f e n*, *S u l i n d a c* oder *T o l m e t i n* aseptische Meningitiden bekannt geworden. Stevens-Johnson-Syndrom und toxische Nekrolysen der Haut können nach *S u l i n d a c* und anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern vorkommen. Auch eine Pankreatitis und schwere Allgemeinreaktionen mit Fieber, Rash und Lymphadenopathie sind kürzlich dem *S u l i n d a c* zugeschrieben worden.⁴ Bei Überempfindlichkeit gegen *A z e t y l s a l i z y l s ä u r e* muß auch bei den anderen Entzündungshemmern mit Kreuzreaktionen gerechnet werden. Bei zwei der fünf nach *Z o m e p i r a c* gemeldeten Todesfällen lag eine bekannte Überempfindlichkeit gegen *A z e t y l s a l i z y l s ä u r e* vor.

FAZIT: Nichtsteroidale Entzündungshemmer haben ein breites Spektrum unerwünschter Wirkungen. Ob einige dieser Wirkstoffe risikoärmer sind als die übrigen, kann anhand der bisher vorhandenen Daten noch nicht eindeutig beurteilt werden. Wie die Beispiele *B e n o x a p r o f e n* (COXIGON) und *Z o m e p i r a c* (ZOMAX) gezeigt haben, ist bei neuen Wirkstoffen äußerste Vorsicht ratsam. Die Therapie mit älteren Substanzen wie z. B. *I n d o m e t a z i n* bietet nicht nur bedeutende Kostenvorteile, sondern ist auch vom Spektrum der unerwünschten Wirkungen aus besser kalkulierbar.

1 SCHÖNHÖFER, P. S.: Pharmaz. Z. 128 (1983), 543

2 ROSSI, A. C., D. E. KNAPP: N. Engl. J. Med. 307 (1982), 499

3 EATON, R. A.: ADR Highlights Nr. 8116 (1981), zitiert nach

4 Med. Letter 25 (1983), 15

5 Scrip no. 773 (1983), 13

6 FLOWER, R. J. et al. in: GOODMAN and GILMAN „The Pharmacological Basis of Therapeutics“, McMillan Publishing, 6. Aufl. 1980, S. 700