

Arzneimittel mit Phenylpropanolamin

Empfehlungen der IKS

J. C. Krayenbühl, R. Stoller

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat am 6. November 2000 aufgrund der Ergebnisse einer neuen Studie aus den USA die betroffenen Firmen aufgefordert, Appetitzügler und gefässverengende Erkältungsmittel mit Phenylpropanolamin (PPA) vom Markt zu nehmen. Im Gegensatz zu den USA sind PPA-Präparate in der Schweiz nur in Apotheken erhältlich. Die IKS hat im vergangenen Jahr die Appetitzügler mit PPA zusätzlich der Rezeptpflicht unterstellt. Die Warnhinweise in den Produktinformationen sind sorgfältig zu beachten. Die IKS wird nach Begutachtung der Resultate der neuen Untersuchung über zusätzliche Massnahmen in der Schweiz entscheiden.

Phenylpropanolamin (PPA) wirkt appetithemmend, aber auch vasokonstriktorisch und schleimhautabschwellend. Seit längerem bestehen Hinweise, dass unter Appetitzüglern mit PPA in sehr seltenen Fällen Hirnblutungen auftreten können. Dies könnte damit zusammenhängen, dass einzelne überempfindliche Personen darauf mit starkem Blutdruckanstieg reagieren. Seit 1999 dürfen Appetitzügler mit PPA nur noch auf ärztliches Rezept abgegeben werden und die Anwendung, insbesondere die Behandlungsdauer, wurde eingeschränkt. In der Produktinformation für Ärzte und Apotheker, ebenso wie in der Packungsbeilage für Patientinnen und Patienten wurden ausführliche Warnhinweise aufgeführt. Die Erkältungsmittel mit PPA können ohne Rezept, aber nur in Apotheken bezogen werden, wo der Apotheker die fachliche Beratung gewährleistet.

Zur Abklärung des Risikos von PPA (namentlich bei Frauen im Alter von 18–49 Jahren) wurde in den USA zwischen 1994 und 1999 unter Mitwirkung der FDA eine epidemiologische Studie durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung (Fallkontrollstudie) war, abzuschätzen, um welchen Faktor das Risiko intra-

kranialer (intrazerebraler und subarachnoidal) Blutungen unter PPA-haltigen Medikamenten im Vergleich zu nicht PPA-exponierten erhöht wird. Als Mass für diese Risikoerhöhung wird bei Fallkontrollstudien die Odds Ratio (OR) bestimmt.

Unter den 702 identifizierten Patienten mit intrakranieller Blutung hatten 27 PPA-haltige Medikamente eingenommen im Vergleich zu 33 unter den 1376 Kontrollen ohne intrakranielle Blutung (ein Fall-Kontroll-Verhältnis von 2:1 war angestrebt worden). Dies ergab eine gesamthaft nur gering erhöhte OR von 1,5 unter Einnahme von PPA-haltigen Mitteln für die gesamte Studienpopulation.

Bei der getrennten Analyse der Frauen wurde allerdings eine etwas höhere OR von 2 gefunden und bei isolierter Betrachtung der Appetitzügler (nur Frauen hatten solche Mittel genommen) ergab sich eine 16fache Erhöhung des Blutungsrisikos durch Einnahme von PPA. Dabei weist das breite zweiseitige 95%ige Vertrauensintervall der OR, das von 1,5 bis 182 reichte, auf die statistische Unsicherheit hin, bedingt durch die kleine Anzahl Patientinnen mit PPA-Exposition als Appetitzügler. Es befanden sich nur 6 Frauen mit Appetitzüglerexposition unter den Fällen mit intrakranieller Blutung und eine unter den Kontrollen.

Bezüglich der Einnahme von PPA-haltigen Erkältungsmitteln war die OR für die gesamte Studienpopulation mit 1,2 nur wenig erhöht. Bei der isolierten Betrachtung der Frauen betrug die OR 1,5. Bei Erstanwendung von Erkältungsmitteln kurz vor dem Auftreten der Blutung (beide Geschlechter) lag sie allerdings mit 3,1 etwas höher.

Bei den PPA-haltigen Appetitzüglern erscheint die Risikoerhöhung erheblich. Nicht eindeutig erscheint ein Zusammenhang zwischen Einnahme von Schnupfen-/Hustenmitteln mit PPA und dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung.

Die Ergebnisse von epidemiologischen Studien können durch systematische Fehler («bias») sowie durch Begleitfaktoren («confounding factors») beeinflusst werden. So könnten bei den Fällen neben der Exposition zu PPA auch andere Risikofaktoren für eine intrakranielle Blutung, wie eine vorbestehende Hypertonie oder Rauchen, zu deren Auftreten beigetragen haben. Bei der Analyse dieser Studie wurde zwar solchen Begleitrisikofaktoren (Kofaktoren) Rechnung getragen (d.h. es fanden adjustierte Analysen statt), aber ein vollständiger Ausgleich für alle möglichen Risikofaktoren erscheint wenig wahrscheinlich. Besonders bei niedrigem relativen Risiko müssen deshalb die Ergebnisse von epidemiologischen Studien mit Vorsicht betrachtet werden.

Die IKS evaluiert die Resultate dieser Studie sowie die von den verantwortlichen Vertriebsfirmen angeforderte aktualisierte Dokumentation in Zusammenarbeit mit Experten und wird über die erforderlichen Massnahmen entscheiden. Die verantwortlichen Vertriebsfirmen wurden aufgefordert, Ärzte und Apotheker über die Resultate der Studie zu informieren.

Korrespondenz:
Dr. J. C. Krayenbühl
IKS
Erlachstrasse 8
3000 Bern 9
Tel. 031 322 03 82
E-mail: JeanChristian.Krayenbuehl@iks.admin.ch

- Die IKS erinnert an folgende Vorsichtsmassnahmen:
- Bei schwer einstellbarer oder unbehandelter Hypertonie dürfen die Präparate nicht verwendet werden.
 - Auch bei medikamentös gut eingestellter Hypertonie oder bei anderen kardiovaskulären Krankheiten ist besondere Vorsicht geboten.
 - Die empfohlene Dosis muss unbedingt eingehalten und die Behandlungsdauer darf nicht überschritten werden.
 - Phenylpropanolamin-Präparate dürfen nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern (Moclobemid, Selegilin) eingenommen werden. Auch die Einnahme mit Antidepressiva sollte wenn möglich vermieden werden.

Die Publikation dieser epidemiologischen Studie im «New England Journal of Medicine» ist für den 21. Dezember 2000 vorgesehen. Bis dahin kann sie unter folgenden Adressen im Internet abgerufen werden:

- Websites der Studie: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3647b1_tab19.doc
- Vorabdruck des NEJM: www.nejm.org/content/kernan

Eine Tabelle mit den in der Schweiz registrierten PPA-haltigen Präparaten ist auf der IKS-Homepage unter www.iks.ch/News/IVOFrameset_D.asp zu finden.

Meldungen über unerwünschte Wirkungen bitten wir zu richten an eine der fünf Abteilungen für klinische Pharmakologie (Adressen stehen im Arzneimittelkompendium der Schweiz, Ausgabe 2000, S. 2745), an die SANZ oder direkt an das IKS Pharmacovigilance-Zentrum, Erlachstrasse 8, 3000 Bern 9.

Médicaments contenant de la phénylpropanolamine: recommandations de l'OICM

J. C. Krayenbühl, R. Stoller

L'autorité américaine de contrôle de médicaments, la FDA, a demandé le 6 novembre à l'industrie de retirer du marché les médicaments anorexigènes et les anti-refroidissements contenant de la phénylpropanolamine (PPA); cette démarche est motivée par les résultats d'une étude récente publiée aux Etats-Unis. Contrairement à la pratique qui prévalait aux Etats-Unis, les médicaments contenant de la PPA ne sont vendus en Suisse que dans les pharmacies. De plus, l'année passée, l'OICM a soumis à ordonnance les anorexigènes contenant de la PPA. L'office recommande de suivre scrupuleusement les

avertissements figurant dans les notices. Dès qu'il aura expertisé les résultats de l'étude, l'OICM décidera de l'opportunité de prendre des mesures complémentaires.

La phénylpropanolamine a un effet inhibiteur sur l'appétit, mais elle a aussi un effet constricteur sur les vaisseaux sanguins et décongestionne les muqueuses nasales. Il y a un certain temps déjà que sont apparues des informations de pharmacovigilance indiquant que dans de très rares cas, une hémorragie cérébrale peut survenir lors de la prise d'anorexigènes contenant de la PPA. Cela pourrait s'expliquer par le fait que des personnes hypersensibles réagissent par une très forte augmentation de la pression sanguine. Depuis 1999 les anorexigènes avec de la PPA ne peuvent être vendus en Suisse que sur ordonnance médicale et leur utilisation, en particulier la durée du traitement, a été limitée. L'information destinée aux médecins et pharmaciens ainsi que la notice d'emballage contiennent des avertissements détaillés. Des produits contre les refroidissements contenant de la PPA peuvent être obtenus sans ordonnance mais seulement en pharmacie et les pharmaciens peuvent conseiller les patients de façon adéquate.

Une étude épidémiologique a été conduite aux Etats-Unis entre 1994 et 1999 pour estimer le risque sous phénylpropanolamine, en particulier chez les femmes âgées de 18 à 49 ans. Le but spécifique de cette étude cas/témoins était d'estimer l'augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne (intracérébrale et subarachnoidale) durant la prise de médicaments contenant de la PPA en comparaison à des personnes non-exposées à cette substance. Des hommes participèrent également à l'étude. Le risque fut estimé à l'aide des «odds ratios» (OR) comme c'est le cas dans une étude cas/témoins.

Correspondance:
Dr J. C. Krayenbühl
OICM
Erlachstrasse 8
3000 Berne 9
Tél. 031 322 03 82
E-mail: JeanChristian.Krayenbuehl@iks.admin.ch

Parmi 702 patients avec hémorragie intracrânienne, 27 avaient pris des médicaments contenant de la PPA, contre 33 personnes parmi les 1376 contrôles sans hémorragie (2 contrôles furent recrutés pour chaque cas constaté). Cela donne un OR de 1,5 sous prise de médicaments contenant de la PPA au niveau de la totalité de la population de l'étude.

Lors de l'analyse séparée des femmes incluses dans l'étude, un OR un peu plus élevé de 2 fut constaté en cas de prise de médicaments contenant de la PPA. En cas de prise d'anorexigènes contenant de la PPA (seules des femmes avaient été exposées à de tels médicaments) un OR de 16 fut constaté. L'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour cet OR allait cependant de 1,5 jusqu'à 182, ce qui indique l'incertitude statistique due au nombre réduit de patientes ayant pris des anorexigènes contenant de la PPA. Il ne s'agit que de 6 femmes avec prise d'anorexigènes avec PPA en comparaison à une seule femme exposée parmi les contrôles.

L'analyse séparée des produits contre les refroidissements contenant de la PPA ne montra qu'une augmentation légère du risque au niveau de la population totale de l'étude avec un OR de 1,2. Lors de l'analyse séparée des femmes, un OR de 1,5 fut constaté. Pour les personnes qui avaient commencé leur exposition peu avant la survenue de l'hémorragie, l'OR atteignait 3,1.

Le risque d'hémorragie intracrânienne semble être considérablement accru lors de la prise d'anorexigènes. L'association entre la survenue d'hémorragie et la prise de médicaments contre les refroidissements contenant de la PPA est moindre et statistiquement non-significative.

Les résultats d'études épidémiologiques peuvent être influencés par des erreurs systématiques (biais) ainsi que par l'effet de facteurs de confusion. Parmi les cas inclus dans l'étude, d'autres facteurs de risque que la prise de PPA pourraient avoir contribué à la survenue de l'hémorragie intracrânienne, telles qu'une hypertension artérielle ou la consommation de tabac. Lors de l'analyse de cette étude, de tels facteurs ont été pris en compte, c'est-à-dire que des analyses ajustées ont été effectuées, mais un ajustement complet pour tous les facteurs de risque possibles est impro-

bable. C'est pour cela que les résultats d'études épidémiologiques doivent être interprétés avec prudence en cas d'élévation discrète du risque relatif.

L'OICM va poursuivre avec des experts l'évaluation de l'étude et de la documentation exigée des entreprises concernées; il décidera ensuite de l'opportunité de prendre des mesures supplémentaires. Les entreprises ont été priées d'informer les médecins et les pharmaciens des résultats de l'étude.

L'OICM rappelle qu'il faut observer les mesures de précautions suivantes:

- les préparations contenant de la PPA ne doivent pas être utilisées en cas d'hypertension artérielle difficilement contrôlable ou non traitée;
- la plus grande précaution est de rigueur en cas d'hypertension même contrôlée par des médicaments ou dans d'autres maladies cardiovasculaires;
- la dose et la durée de traitement recommandées doivent être strictement respectées;
- les préparations à base de PPA ne doivent pas être prises simultanément avec des inhibiteurs de la MAO (moclobémide, sélégiline). La prise de PPA lors de traitements par antidépresseurs est déconseillée.

La publication de cette étude épidémiologique dans le «New England Journal of Medicine» est prévue pour le 21 décembre. Jusqu'à cette date, elle peut être trouvée sous les adresses suivantes dans l'Internet:

- Website de l'étude: manuscrit, voir: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3647b1_tab19.doc
- Publication prévue du «New England Journal of Medicine»: www.nejm.org/contents/kernan/1.asp

Un tableau des préparations contenant de la PPA enregistrées en Suisse peut être trouvé sur la homepage de l'OICM sous: www.iks.ch/News/IVOFrameset_D.asp

Nous prions les pharmaciens et les médecins d'adresser les rapports d'effets indésirables suspectés à l'une des 5 unités de pharmacologie clinique des universités suisses (voir adresses dans le Compendium Suisse des Médicaments, page 2790), au CSPV ou directement au centre de pharmacovigilance de l'OICM, Erlachstrasse 8, 3000 Berne 9.