Aktuelles aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren und Tox Info Suisse

Hemiballismus unter Cinnarizin

Noëmi Roos*, eidg. dipl. Apothekerin; PD Dr. med. Stefan Weiler*

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich
* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

Folgen der UAW: Hospitalisation
Verlauf: Erholt
Kausalitätsbeurteilung: Wahrscheinlich

Der klinische Fall

Der 90-jährige Patient mit langjährigem Schwindel und einem lumbospondylogenen Schmerzsyndrom nahm zusätzlich zu Arlevert® (Cinnarizin/Dimenhydrinat) täglich eine Kapsel Cinnageron® (75 mg Cinnarizin) und bei Schmerzen 50 mg Palexia® (Tapentadol) ein. Arlevert® und Cinnageron®, beides Präparate mit demselben Inhaltsstoff Cinnarizin, wurden zur Behandlung der Schwindelzustände angewendet. Nachdem die Tagesdosis von Cinnageron® verdoppelt wurde, entwickelte der Patient einen plötzlichen Kontrollverlust der linken Extremitäten mit unkoordinierten, ausfallenden Bewegungen sowie Sprechschwierigkeiten. Die Bewegungen waren so ausgeprägt, dass sich der Patient am linken Arm und Bein wiederholt prellte und sich Schürfungen sowie Hämatome zuzog. Der Patient wurde aufgrund des linksseitigen Hemiballismus mit Selbstverletzungsgefahr hospitalisiert. Medikamente bei Eintritt sind in Tabelle 1 aufgeführt.
Eine Hirnblutung oder zerebrale Ischämie konnten radiologisch ausgeschlossen werden. Cinnageron® und Arlevert® sowie Palexia® wurden abgesetzt. Es erfolgte eine probatorische Therapie mit 5 mg Akineton® (Biperiden), was die Beschwerden nur sehr gering verbesserte. Am darauf folgenden Tag waren die choreatischen Bewegungen verschwunden.

Noëmi Roos

Stefan Weiler

Tabelle 1: Eintrittsmedikation.

Cinnageron® (Cinnarizin) 75 mg	1-0-1
Arlevert® (Cinnarizin/Dimenhydrinat) 20/40 mg	1-1-1
Betaserc® (Betahistin) 24 mg	1-0-0
Symfona® (Ginkgo-biloba-Blätter Trockenextrakt) 120 mg	1-0-0
Relaxane® (Trockenextrakt aus Pestwurz-Wurzeln, Baldrianwurzeln, Passionsblumenkraut und Melissenblättern)	1-1-1
Aspirin Cardio® (Acetylsalicylsäure) 100 mg	1-0-0
Amlodipin Sandoz® (Amlodipin) 5 mg	1-0-0
Coversum N combi® (Perindopril/Indapamid) 5/1,25 mg	1-0-0
Palexia® (Tapentadol) 50 mg	Bei Bedarf
Mephadolor® (Mefenaminsäure) 500 mg	Bei Bedarf

Weitere Komorbiditäten bestanden in einer generalisierten Arteriosklerose und arteriellen Hypertonie. Der Kreatininwert war bei Eintritt erhöht (120 µmol/l, eGFR 40 ml/min/1,73m^2 nach BIS1).

Klinisch-pharmakologische Beurteilung

Der Wirkstoff Cinnarizin ist ein selektiver Kalziumkanalblocker, der bei cochleären und vestibulären Störungen wie Tinnitus, Schwindel, Nystagmus und Morbus Ménière eingesetzt wird [1, 2]. Cinnarizin hat antihistaminerge Eigenschaften und hemmt die periphere Vasokonstriktion durch selektive Blockade des Kalziumeinstroms in depolarisierte Muskelzellen. Ausserdem reduziert Cinnarizin den vasokonstriktiven Effekt von Dopamin und anderen vasoaktiven Hormonen wie Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin und Angiotensin. Der antivertiginöse Effekt soll durch die Hemmung der Stimulation des Vestibularapparates zustande kommen. Die Tagesmaximaldosis von Cinnageron® beträgt 150 mg (2× tgl. 1 Kapsel zu 75 mg). Zusammen mit Arlevert®, das ebenfalls Cinnarizin enthält, wurde beim beschriebenen Patienten diese empfohlene Dosis überschritten.
Gemäss den Schweizer Arzneimittelinformationen von Cinnageron® und Arlevert® ist Cinnarizin bei Patienten mit extrapyramidalen Symptomen oder Parkinsonismus kontraindiziert und sollte besonders bei älteren Patienten zurückhaltend angewendet werden [1]. Cinnarizin unterliegt einem ausgeprägten hepatischen Metabolismus, woran vor allem das Cytochrom-P_{450}-Isoenyzm 2D6 beteiligt ist. Rund ein Drittel des Cinnarizins wird renal in Form von Metaboliten ausgeschieden. Seine durchschnittliche Plasmahalbwertszeit beträgt 4–6 Stunden, wonach nach etwa einem Tag über 90% der Substanz aus dem Körper ausgeschieden sind. Beim beschriebenen Patienten waren ein Tag nach Absetzen der Präparate die Symptome nicht mehr vorhanden, was gut mit der Eliminationskinetik übereinstimmt.
Bei einer Cinnarizin-Überdosierung werden am häufigsten extrapyramidale Symptome, Bewusstseinsveränderungen, Erbrechen und Hypotonie beobachtet. Dyskinesien, extrapyramidale Störungen, Parkinsonismus und Tremor sind unter therapeutischen Dosierungen von Cinnageron® mit einer Häufigkeit von <0,01%

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 2: Substanzen, die choreatische Bewegungen auslösen können (adaptiert nach [3]).

Kalziumkanalblocker	Cinnarizin, Flunarizin, Verapamil
Dopaminerge Substanzen	Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibitoren, Dopaminagonisten, Levodopa
Dopamin blockierende Substanzen	Anticholinergika, Neuroleptika
Dopamin depletierende Substanzen	Reserpin
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Phenytoin, Valproat
Stimulanzien des zentralen Nervensystems	Kokain, Amphetamin, Methylphenidat
Andere	Opiate, Antihistaminika

beschrieben. Jedoch sind extrapyramidale Symptome wie Tremor, Rigor und Hypokinesie unter Cinnarizin bei älteren Patienten und bei Tagesdosen über 150 mg wahrscheinlicher. In der Schweiz zugelassene Präparate, die Cinnarizin enthalten, sind Cinnageron®, Arlevert® und Stugeron®.

Eine Auswahl klassischer Substanzen, die choreatische Bewegungen auslösen können, ist in Tabelle 2 aufgeführt [3].

Cinnarizin war eine der häufigsten Ursachen für medikamentös induzierten Parkinsonismus in Ländern, in denen diese Substanz intensiv verschrieben wurde, wie zum Beispiel Spanien [4, 5]. Extrapyramidale Störungen wurden bereits 1988 von einem spanischen Pharmakovigilanzzentrum beschrieben [6]. Parkinsonismus trat bereits bei Tagesdosen unterhalb von 150 mg auf. Der extrapyramidale Effekt von Cinnarizin wird unter anderem auf dessen strukturelle Ähnlichkeit mit einigen antidopaminerg wirkenden Neuroleptika zurückgeführt. In den meisten Fällen gingen die Symptome nach Absetzen der Substanz innerhalb weniger Tage zurück [7].

Der Opioidrezeptor-Agonist sowie Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Tapentadol (in Palexia®) kann ebenso gelegentlich zu unwillkürlichen Muskelkontraktionen und Ataxie führen. Antihistaminika wie Dimenhydrinat, enthalten im Kombinationspräparat Arlevert®, können auch Dyskinesien verursachen. Ein additiver Effekt der unterschiedlichen Substanzen mit resultierender dopaminerger Dysbalance ist ebenfalls vorstellbar. Aufgrund der Pathophysiologie mit Dopaminblockierung oder -depletion (Tab. 2) ist bei Bewegungsstörungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) unter bestimmten Substanzen am ehesten von einer dosis- respektive konzentrationsabhängigen Wirkung auszugehen. Bei interindividuellen Grenzschwellen abhängig von nichtmedikamentösen Risikofaktoren und Reserven ist aber das Auftreten auch innerhalb des therapeutischen Bereichs plausibel.

Zwischen der Dosissteigerung von Cinnageron® und dem Auftreten der oben beschriebenen Symptome mit linksseitigem Hemiballismus besteht neben der Einnahme von Arlevert® und Palexia® ein enger zeitlicher Zusammenhang. Bei Besserung im weiteren Verlauf nach Absetzen der genannten Substanzen kann das Abklingen der Symptome als positive Dechallenge bewertet werden. Differentialdiagnostisch konnten bei diesem Patienten ischämische oder hämorrhagische Läsionen ausgeschlossen werden.

Bei verschiedenen Präparaten mit gleichem Inhaltsstoff, wie in diesem Fall Cinnarizin in Cinnageron® und Arlevert®, ist Vorsicht geboten bezüglich Überschreitung der maximalen Tagesdosis und somit dosisabhängigen Wirkungen. Prinzipiell sollte vor Hinzufügen neuer Medikamente ein Abgleich mit der bestehenden Medikation durchgeführt werden mit Prüfung auf redundante Wirkstoffe sowie gleiche Substanzklassen. Der prolongierte Einsatz von Medikamenten sollte bei älteren Patienten auch regelmässig einer Risiko-Nutzen-Abwägung unterzogen werden.

In Anbetracht des zeitlichen Zusammenhangs, der vorhandenen Dokumentation in den jeweiligen Arzneimittelinformationen und der Fachliteratur, auch in Hinblick auf Risikofaktoren (überschrittene empfohlene Tagesdosis, Alter, Langzeittherapie, Einnahme mehrerer Chorea-auslösender Substanzen) sowie ausschliessbarer alternativer Ursachen wurde die Kausalität zwischen dem Auftreten der UAW und Cinnageron® (Cinnarizin), Arlevert® (Cinnarizin/Dimenhydrinat) sowie Palexia® (Tapentadol) gemäss den Kriterien der «World Health Organization» (WHO) und des «Council for International Organizations of Medical Sciences» (CIOMS) insgesamt als wahrscheinlich beurteilt.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
stefan.weiler[at]usz.ch

Literatur

1 Arzneimittelinformation Swissmedic Cinnageron® und Arlevert® (www.swissmedicinfo.ch) (Zugriff 1. April 2017).
2 Micromedex® 2,0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: http://www.micromedexsolutions.com (Zugriff 1. April 2017).
3 Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. Lancet Neurol. 2006;5:589–602.
4 Micheli FE, Pardal MM, Giannaula R, Gatto M, Parera I, Paradiso G, et al. Movement disorders and depression due to flunarizine and cinnarizine. Mov Disord. 1989;4:139–46.
5 Martí-Massó JF, Poza JJ. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. Mov Disord. 1998;13:453–6.
6 Capellà D, Laporte JR, Castel JM, Tristán C, Cos A, Morales-Olivas FJ. Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. BMJ. 1988;297:722–23.
7 Daniel JR, Mauro VF. Extrapyramidal symptoms associated with calcium-channel blockers. Ann Pharmacother. 1995;29:73–5.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html