

Jahrgang 12

Nr. 10

28. Mai 1990

Nebenwirkungen aktuell

Mai 1990

TRYPTOPHAN

Tryptophan (L-Tryptophan) ist in den letzten Jahren zur Behandlung von Depressionen und von Schlaflosigkeit eingesetzt worden. Das Medikament, dessen Wirksamkeit nicht unbestritten ist, soll seine Effekte über serotoninerge Mechanismen ausüben. Ausführlichere Informationen zu Tryptophan finden sich in:

Boman B. Aust N Z J Psychiatry 1988; 22: 83-97

Passweg J. pharma-kritik 1985; 7: 33-5

Bei Personen, die Tryptophan einnahmen, ist es seit dem Spätsommer 1989 zu einer Epidemie eines Eosinophilie-Myalgie-Syndroms gekommen. Tryptophan ist deshalb aus dem Handel gezogen worden.

Markennamen: Tryptophan = Dolon®, Kalma®, L-Tryptophan A.S., Somnidor®

Eosinophilie-Myalgie-Syndrom: ein Fallbeispiel

Bei einer 47jährigen Frau, die wegen eines Mitralklappenprolapses mit Propranolol (3mal 80 mg/Tag) behandelt wurde und wegen Schlafstörungen seit drei Jahren Tryptophan (3mal 500 mg/Tag) einnahm, trat ein flüchtiges makulopapulöses Exanthem an der linken Schulter auf. Gleichzeitig begannen diffuse Muskelschmerzen, die durch körperliche Aktivität stark zunahmen. Die Blutuntersuchung ergab eine starke Leukozytose mit einer Eosinophilie von 82% (absoluter Wert: 40'900 Zellen pro μ l) bei im übrigen normalen Werten. Im Knochenmark fand sich eine ausgeprägte eosinophile Hyperplasie. Trichinellen konnten weder direkt noch serologisch nachgewiesen werden. Eine Biopsie des M. quadriceps zeigte eine interstitielle und perivaskuläre ent-

zündliche Infiltration mit einem Überwiegen der Eosinophilen.

Unter der Behandlung mit 60 mg Prednison täglich (nach etwa 10 Tagen: 40 mg/Tag) bildete sich die Blut-Eosinophilie zurück; die Intensität der subjektiven Symptome blieb aber bestehen. Auf Grund einer ersten Meldung der amerikanischen Gesundheitsbehörden (Centers for Disease Control) wurde Tryptophan etwa ein Monat nach Beginn der Erkrankung abgesetzt, worauf sich der Zustand der Patientin innerhalb von etwa drei Wochen teilweise besserte. Die Eosinophilen-Zahl fiel auf weniger als 1000 pro μ l.

Flannery MT et al. Ann Int Med 1990; 112: 300-1

Die Epidemie

Im Oktober 1989 wurde erstmals bei drei Patientinnen ein «Eosinophilie-Myalgie-Syndrom» mit der Einnahme von Tryptophan in Zusammenhang gebracht. In der Folge

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Aortenaneurysma
Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (Tryptophan)
Femurfrakturen (Natriumfluorid)
Genitalkarzinome (PUVA)
Hepatitis (Pirprofen)
Methoxsalen
Muskelschmerzen (Tryptophan)
Natriumfluorid
Pflasterzellkarzinome (PUVA)
Pirprofen
Psoralen-UV A-Therapie
PUVA
Skelettfragilität (Natriumfluorid)
Streptokinase
Thrombolyse
Tryptophan
UV-Bestrahlung

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von D. von Ow,
kommentiert von R. Galeazzi

wurden rasch Hunderte von ähnlichen Fällen erkannt; am 9. Februar 1990 waren den amerikanischen Gesundheitsbehörden schon 1269 Fälle gemeldet worden. Wie im oben geschilderten Fallbeispiel ist das Syndrom durch die folgenden Merkmale gekennzeichnet: eine ausgeprägte Eosinophilie im peripheren Blut (über 1000 Eosinophile pro μ l), invalidisierende Muskelschmerzen und das Fehlen von infektiösen oder neoplastischen Ursachen für diese Symptome. In Einzelfällen sind ausserdem verschiedene andere Symptome beobachtet worden. Nicht selten sind die Betroffenen in ihrem Befinden stark beeinträchtigt; zudem bilden sich die Symptome auch nach Absetzen von Tryptophan nicht gleich zurück. Mehr als drei Viertel der Erkrankten sind Frauen. Etwa ein Drittel musste hospitalisiert werden; 13 sind an einer aufsteigenden Polyneuropathie mit Versagen der Atemfunktion gestorben. Fast in allen Fällen konnte eine wochen- bis jahrelange Tryptophaneinnahme festgestellt werden. Die mittlere Tryptophandosis betrug 1500 mg/Tag.
Medsger TA. N Engl J Med 1990; 322: 926-8

Die Symptome des Eosinophilie-Myalgie-Syndroms gleichen in hohem Masse der 1981 in Spanien grassierenden Sardinien-Öl-Vergiftung («toxic oil syndrome»), die durch verunreinigtes Öl verursacht wurde. Es wird deshalb vermutet, dass auch das Eosinophilie-Myalgie-Syndrom durch eine Kontamination von Tryptophan hervorgerufen worden sei. Beunruhigend ist die Beobachtung, dass die Muskelschmerzen offenbar einen chronischen Charakter annehmen können.

METHOXSALEN UND UV-BESTRAHLUNG

Die kombinierte Behandlung mit einem Psoralen (Methoxsalen, 8-Methoxypsoralen) und UV A-Strahlung (PUVA) wird nicht nur bei Psoriasis, sondern auch bei mehreren anderen Hautkrankheiten erfolgreich eingesetzt. Über die PUVA-Therapie wurde 1983 in pharma-kritik berichtet (Flückiger A. pharma-kritik 1983; 5: 1-4). Eine gute Zusammenfassung unseres heutigen Wissens über PUVA findet sich in einem Editorial (Epstein JH. N Engl J Med 1990; 322: 1149-51).

Markenname: Methoxsalen = Meladinine®

Genitalkarzinome bei Männern

In einer prospektiven Studie, in welcher 892 Männer mit Psoriasis während durchschnittlich 12 Jahren mit PUVA behandelt wurden, fanden sich 14 Patienten (1,6 Prozent) mit Pflasterzellkarzinomen (Spinaliomen) am Penis oder am Skrotum. Im ganzen wurden 30 Genitalkarzinome, 21 invasive Tumoren und 9 Tumoren «in situ» diagnostiziert.

Pflasterzellkarzinome werden sonst an den männlichen Genitalien nur selten beobachtet: in der allgemeinen männlichen Bevölkerung (mit weisser Haut) sind solche Tumoren fast 100mal seltener. Je intensiver ein Patient mit PUVA behandelt worden war, desto grösser war sein Risiko, an einem Genitalkarzinom zu erkranken. So wurde für Patienten mit hoher PUVA-Exposition (40 oder mehr Behandlungen pro Jahr) ein 16mal höheres Tumorrisiko als für Individuen mit niedriger PUVA-Exposition (weniger als 20 Behandlungen pro Jahr) errechnet. Im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung hatten Patienten mit hoher PUVA-Exposition ein 286mal höheres Risiko, an einem Karzinom des Penis oder des Skrotums zu erkranken. Auch Patienten mit einer hohen UV B-Exposition sind einem viermal höheren Risiko von Genitalkarzinomen ausgesetzt als andere Patienten. Bei Frauen fand sich dagegen keine Häufung von Hauttumoren in der Genitalregion.
Stern RS et al. N Engl J Med 1990; 322: 1093-7

PUVA scheint auf die menschliche Haut eine stärkere karzinogene Wirkung auszuüben als die UV B-Bestrahlung. Dabei sind offensichtlich die männlichen Genitalien besonders gefährdet. (Bei Frauen sind die Genitalien während einer UV-Bestrahlung viel weniger exponiert.) Die männlichen Geschlechtsorgane sollten bei einer UV-Bestrahlung sorgfältig abgedeckt werden.

PIRPROFEN

Pirprofen ist ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer aus der Gruppe der Propionsäure-Derivate. Die Eigenschaften von Pirprofen wurden vor Jahren in pharma-kritik besprochen (pharma-kritik 1982; 4: 13-4). Ausführlicher orientiert die folgende, neuere Übersicht: Todd PA, Beresford R. Drugs 1986; 32: 509-37. Das Medikament ist vor kurzem aus dem Handel gezogen worden. Der Grund für diese Massnahme ist die im folgenden beschriebene Hepatotoxizität der Substanz.

Markenname: Pirprofen = Rengasil®

Hepatitis

In den sechs Jahren nach der Einführung von Pirprofen (erstmal 1981 in Frankreich) wurde aus mehreren europäischen Ländern über Patienten berichtet, die nach der Einnahme dieses Medikamentes an einer Hepatitis erkrankten. Die folgende Zusammenfassung beruht auf sechs in den Jahren 1984 bis 1987 veröffentlichten Berichten.

Die betroffenen Personen, 14 Frauen und 2 Männer, waren vorwiegend über 57 Jahre alt. Sie nahmen durchschnittlich

800 mg Pirprofen täglich ein. In neun Fällen erfolgte die Behandlung wegen Arthrose, in drei Fällen wegen chronischer Polyarthrit, in zwei Fällen wegen Spondylitis ankylosans und je einmal wegen einer Psoriasis-Arthritis und einer Periarthropathie der Schulter. Das Medikament wurde zwischen drei und neun Monaten (einmal sogar nur während sechs Wochen) eingenommen, bis die ersten Zeichen einer Hepatotoxizität auftraten.

Die initialen Symptome waren Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und damit verbundener Gewichtsverlust, eventuell Juckreiz. Mit einer Verzögerung von ein bis vier Wochen trat ein Ikterus auf mit einer Erhöhung des totalen Bilirubins bis zum 10fachen der Norm und einem Anstieg der Transaminasen (ASAT auf das 10- bis 33fache; ALAT auf das 7- bis 45fache) sowie einem Anstieg der alkalischen Phosphatase. Bei fünf Personen entwickelte sich nach weiteren zwei bis vier Wochen ein Coma hepaticum; dieses führte bei vier Personen zum Tod.

Die fast bei allen Patienten durchgeführte Leberbiopsie zeigte eine vorwiegend zentrilobuläre Nekrose der Hepatozyten und eine mikrovesikuläre Steatose. Anamnestiche Hinweise auf andere Ursachen einer Hepatitis (Alkohol, Bluttransfusionen, andere Medikamente) fehlten bei allen Betroffenen. Auch die Suche nach einer posthepatischen Gallenabflussbehinderung, nach einer infektiösen Ursache (Hepatitis A oder B, Herpes simplex, Zytomegalie, Ebstein-Barr) und nach allergischen oder immunologischen Anomalien ergab ein negatives Resultat.

Bei den überlebenden Patienten verschwanden alle Symptome innerhalb von drei bis acht Wochen nach dem Absetzen von Pirprofen; in einzelnen Fällen wurde versucht, das Medikament erneut zu verabreichen, was in drei bis vier Wochen wiederum zu einem Anstieg der Transaminasen führte. Damit ist der Zusammenhang zwischen Pirprofen und Hepatitis weitgehend gesichert. Der Mechanismus der Pirprofen-Hepatotoxizität ist nicht klar; da allergische Phänomene fehlen, handelt es sich möglicherweise um eine metabolisch-idiosynkratische Reaktion.

Castot A et al. *Thérapie* 1984; 39: 297-303

Danan G et al. *Gastroenterology* 1985; 89: 210-3

Bentata Pessayre M et al. *Ann Méd Interne* 1986; 137: 445

Fouin-Fortunet H et al. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1986; 53: 349-51

De Herder WW et al. *J Hepatol* 1987; 4: 127-32

Pirotte J et al. *Gastroentérol Clin Biol* 1987; 11: 520

Pirprofen ist nicht der einzige Entzündungshemmer, der eine Hepatitis auslösen kann. So war die Hepatotoxizität auch einer der Gründe, weshalb Benoxaprofen (das in der Schweiz kaum verwendete Coxigon®) zurückgezogen werden musste. In Anbetracht der nahen chemischen Verwandtschaft vieler Entzündungshemmer wundert es nicht, dass zu allen diesen Substanzen sporadisch Berichte über hepatotoxische Effekte erscheinen.

Auf Grund dieser Erfahrungen ist es sicher angezeigt, bei Kranken, die während mehr als drei Monaten mit Entzündungshemmern behandelt werden, die Transaminasen von Zeit zu Zeit zu kontrollieren. Treten Übelkeit, Erbrechen

und/oder Bauchschmerzen auf, so sollte das entsprechende Medikament abgesetzt werden.

STREPTOKINASE

Die frühzeitige Thrombolyse bei Herzinfarkt stellt einen der wichtigen therapeutischen Fortschritte der letzten Jahre dar. Die Streptokinase gehört zu den Thrombolytika der ersten Wahl. In pharmakritik ist darüber vor rund einem Jahr berichtet worden (Guex AC. *pharma-kritik* 1989; 11: 33-6).

Von den zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema seien noch die folgenden Übersichten erwähnt:

Collen D. *Ann Int Med* 1990; 112: 529-38.

Loscalzo J. *Drugs* 1989; 37: 191-204

Naylor CD et al. *Can Med Ass J* 1989; 140: 1289-99

Markenname: Streptokinase = Kabikinase®

Thrombolyse bei nicht-erkanntem Aneurysma dissecans der Aorta

In zwei Beiträgen wird über insgesamt sechs Patienten berichtet, bei denen ein Aneurysma dissecans der Aorta als Herzinfarkt fehlagnostiziert wurde. Diese Patienten erhielten Streptokinase; drei starben. Als Beispiel sei hier einer der Fälle zusammenfassend dargestellt:

Ein 50jähriger Mann kam mit einem heftigen Thoraxschmerz ins Spital. Sein EKG war normal, das Thorax-Röntgenbild wurde als unauffällig interpretiert. In der Annahme eines Myokardinfarktes erfolgte Behandlung mit Streptokinase intravenös. Am folgenden Morgen trat ein Blutdruckabfall auf; im Röntgenbild fand sich jetzt eine offensichtliche Verbreiterung des Mediastinums. Trotz Behandlung mit Vitamin K sowie Plasma- und Plättcheninfusionen waren erst nach drei Tagen Gerinnungswerte erreicht, die eine Operation zuliessen. Nach Implantation einer Prothese im Bereich der Aorta ascendens erholte sich der Patient zufriedenstellend.

Butler J et al. *B Med J* 1990; 300: 517-9

Curzen NP et al. *Br Med J* 1990; 300: 513

Die Berichte über Aortenaneurysmen haben mehrere (als Leserbriefe publizierte) Reaktionen ausgelöst. An nicht-koronare Ursachen eines akuten Thoraxschmerzes sollte man besonders denken, wenn das EKG trotz anhaltendem Schmerz normal ist. Andererseits wird darauf hingewiesen, dass die röntgenologische Diagnose eines Aneurysma dissecans nicht immer leicht ist. Furcht vor einem (vergleichsweise seltenen) Aortenaneurysma sollte nicht dazu führen, dass die Thrombolyse Patienten vorenthalten wird, die einen wichtigen Nutzen daraus ziehen könnten.

NATRIUMFLUORID

Natriumfluorid wird in der Behandlung der Osteoporose eingesetzt und führt – gut dokumentiert an der Spongiosa der Lendenwirbel – zu einer Zunahme der Knochenmasse. Inwieweit dieser Effekt die Häufigkeit von Frakturen des Achsenskeletts und der Extremitäten in der Postmenopause zu beeinflussen vermag, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Als Grundlage dieser Diskussion und zum besseren Verständnis des Fluorid-Metabolismus kann folgende Arbeit dienen:

Kanis JA, Meunier PJ. Q J Med 1984; 53: 145-64

Markennamen: Natriumfluorid = Flurexal[®], Ossin[®], Osteopor-F[®]

Femurfrakturen

In einer prospektiven randomisierten Studie wurden Frauen aufgenommen, die eine nicht-traumatische Wirbelfraktur (jedoch keine Femurfraktur) erlitten hatten und die in der Biopsie aus der Crista iliaca die Kriterien für eine Postmenopause-bedingte Osteopenie erfüllten. Diese Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren, wurden in vier Gruppen während zwei Jahren behandelt. 17 Frauen erhielten Natriumfluorid (50 mg/Tag) und Calcium (1500 bis 2000 mg/Tag), 18 erhielten Natriumfluorid (50 mg/Tag) und Calcitriol (Vitamin D3, 0,67 µg/Tag). 21 Patientinnen wurden nur mit Calcitriol behandelt und 22 erhielten nur Placebo. Während in den fluoridfreien Gruppen *keine* Frakturen auftraten, erlitten fünf Frauen aus den beiden Fluorid-Gruppen intertrochantere Femurfrakturen. Eine dieser Frauen hatte zudem eine Femurkopffraktur. Die Zahl der Femurfrakturen in der Fluorid-Gruppe war rund 10mal höher als sie sonst bei gesunden Frauen im gleichen Alter beobachtet wird. Dagegen fanden sich in allen Gruppen etwa gleich viele neue Wirbelfrakturen.

Hedlund LR, Gallagher JC. J Bone Miner Res 1989; 4: 223-5

Frakturhäufigkeit

Eine grössere, besonders aussagekräftige Doppelblindstudie umfasste initial 202 Frauen, bei denen mindestens eine Wirbelfraktur röntgenologisch nachgewiesen und eine reduzierte Knochendichte festgestellt worden war. Es handelte sich um Patientinnen der Mayo-Klinik, die vorher nie Fluorid erhalten hatten. Andere Therapien wurden drei Monate (Calcium, Vitamin D) bzw. sechs Monate (Östrogene) vor dem Start dieser Studie abgesetzt. Alle Patientinnen erhielten 1500 mg Calcium täglich. Dazu wurde die Hälfte der Patientinnen mit Natriumfluorid (75 mg/Tag) behandelt; die andere Hälfte erhielt eine entsprechende Menge Placebo-Tabletten. Die Studie dauerte vier Jahre; am Ende verblieben allerdings nur 66 Frauen in der

Fluorid-Gruppe und 69 in der Kontroll-Gruppe. In die Auswertung wurden die Daten der halbjährlichen Untersuchungen aller jeweils verfügbaren Patientinnen einbezogen.

Während der Studie traten in der Fluorid-Gruppe 136, in der Kontrollgruppe 163 neue *Wirbelfrakturen* auf; dieser Unterschied ist nicht signifikant. Die Zahl *anderer Frakturen* war dagegen in der Fluorid-Gruppe höher: Diese Frauen erlitten 72 Extremitäten-Frakturen (32 unvollständige und 40 vollständige Frakturen, insbesondere an den Rippen, am Femur und am Humerus). Die nur mit Calcium behandelten Frauen hatten dagegen nur 24 nicht-vertebrale (2 unvollständige und 22 vollständige) Frakturen. Signifikant ist der Unterschied in der Zahl unvollständiger Frakturen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch in der Häufigkeit anderer unerwünschter Wirkungen, die in der Fluorid-Gruppe rund dreimal zahlreicher waren. Patientinnen, die Natriumfluorid erhielten, klagten wesentlich öfter über Magenbeschwerden und über Schmerzen in den unteren Extremitäten. Die Autoren der Studie kommen zum Schluss, eine Fluoridbehandlung führe zwar zu einer Zunahme der Spongiosamasse, jedoch zu einer Abnahme der kortikalen Knochenmasse und zugleich zu einer erhöhten Skelettfragilität.

Riggs BL et al. N Engl J Med 1990; 322: 802-9

Die Behandlung osteoporotischer Frauen mit Natriumfluorid führt nicht zur erhofften Senkung der Wirbelfraktur-Inzidenz, obwohl die Knochendichte ganz beachtlich zunehmen kann. Offensichtlich ist aber diese Massenvermehrung vorwiegend in der Mineralisation der Spongiosa – eventuell auf Kosten der Kompakta – begründet, was nicht gleichbedeutend mit Elastizitätsgewinn und Frakturanfälligkeit ist. Da zudem Extremitätenfrakturen häufiger sein können, muss heute wohl von der Behandlung der Osteoporose mit Natriumfluorid abgeraten werden. Die Schwierigkeiten in der Behandlung der manifesten Osteoporose zeigen, wie wichtig es ist, der Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose (z.B. mit Östrogenen) die notwendige Aufmerksamkeit zu schenken.

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. D. von Ow, Medizinische Klinik A, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Ulf Käsemodel, Urs Peter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Susanne Brändle-Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.