

Jahrgang 13

Nr. 3

14. Februar 1991

Muskuläre Probleme infolge von Medikamenten (F.F. Horber und P. Ritzmann) 9

Medikamente verursachen nicht selten muskuläre Symptome oder eigentliche Myopathien. So können zum Beispiel Diuretika zu Muskelschwäche, intramuskuläre Injektionen zu fokalen Muskelschäden, Glukokortikoide zu einer degenerativen Myopathie und verschiedene Lipidsenker zu generalisierten Muskelnekrosen führen.

Übersicht

Muskuläre Probleme infolge von Medikamenten

F.F. Horber und P. Ritzmann

Manuskript durchgesehen von H.P. Ludin und M. Meyer

Die Häufigkeit medikamentös verursachter muskulärer Störungen wird wahrscheinlich stark unterschätzt. Nach einzelnen Experten sind solche Störungen bei rund 5% der ins Spital aufgenommenen Personen festzustellen.¹ Symptome wie Muskelschmerzen und Muskelschwäche sind unspezifisch; häufig bieten sich andere als medikamentöse Ursachen zu ihrer Erklärung an. Auch wenn eine eigentliche Myopathie (mit histologisch nachweisbaren Veränderungen) auftritt, ist nicht immer einfach zu unterscheiden, ob sie von einem Medikament oder von einer (beispielsweise rheumatischen) Grunderkrankung verursacht wird. Die meisten medikamentös bedingten Muskelschäden bilden sich zurück, wenn die Behandlung unterbrochen wird; schwere Formen von medikamentös verursachten Myopathien sind glücklicherweise selten.

Grundlagen

Iatrogene Schäden und unnötige Untersuchungen lassen sich vermeiden, wenn beim Auftreten muskulärer Symptome auch an Medikamente oder Suchtmittel gedacht wird. Welche Massnahmen zur Klärung der Situation eingesetzt werden sollen, hängt von der Bedrohlichkeit der Situation ab. So erfordert eine akute Rhabdomyolyse eine intensive Überwachung und Behandlung; Muskelkrämpfe oder Muskelschmerzen, die nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwinden, rechtfertigen dagegen kaum weitergehende Abklärungen. Blutchemische Untersuchungen (z.B. Kalium, Phosphate, Kreatinphosphokinase) lassen

sich aber mit relativ kleinem Aufwand durchführen und tragen oft zur Diagnose bei. Zur spezialärztlichen Abklärung einer chronischen Myopathie oder einer Myasthenie gehören besondere Untersuchungen wie Elektromyogramm, Myasthenieprogramm und Muskelbiopsie.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie Medikamente die Struktur und/oder die Funktion der Skelettmuskulatur schädigen können. Einige Substanzen, systemisch oder intramuskulär verabreicht, wirken direkt toxisch auf die Muskelfaser und ihre Membran. Andere schädigen die Muskulatur indirekt, beispielsweise über eine Störung von *Elektrolyt-Konzentrationen* (z.B. Hypokaliämie), oder über immunologische Prozesse (z.B. medikamentös induzierte Polymyositis). Wenn Muskelfasern zugrunde gehen, steigen die Muskelzellenzyme und insbesondere die *Kreatinphosphokinase* im Plasma an.

Endogene Faktoren können an der Entstehung einer medikamentös induzierten Myopathie beteiligt sein. Bei gewissen Formen (z.B. bei der malignen Hyperthermie) ist eine vererbte Prädisposition bekannt, bei anderen (z.B. bei den akuten Rhabdomyolysen) wird eine solche vermutet. Medikamente können auch Symptome einer vorbestehenden muskulären Erkrankung (z.B. einer Myasthenia gravis) demaskieren oder verstärken.^{2,3}

Vorwiegend funktionelle Störungen

Muskelschmerzen

Medikamentös verursachte Muskelschmerzen müssen abgegrenzt werden von Muskelschmerzen bei grippalem Infekt, venöser Thrombose, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Neuropathien usw.

Verschiedene Medikamente können Muskelschmerzen verursachen, ohne dass eine eigentliche Myopathie vorliegt. Gut bekannt ist, dass depolarisierende Muskelrelaxantien wie *Suxamethonium (Succinylcholin)*, die zur Einleitung einer Intubationsnarkose verwendet werden, häufig Muskelschmerzen bewirken.⁴

Unterschiedlich gut dokumentiert sind Muskelschmerzen, die durch eine Vielzahl anderer Substanzen verur-

Tabelle 1: Medikamente, die mit Muskelschmerzen in Zusammenhang gebracht worden sind

Allopurinol (Zyloric® u.a.)
 Betablocker
 Chinidin (Kinidin-Duriles® u.a.)
 Cimetidin (Tagamet®)
 Clofibrat (Regelan®)
 Cotrimoxazol (Bactrim® u.a.)
 Isotretinoin (Roaccutan®)
 Methyldopa (Aldomet® u.a.)
 Norfloxacin (Noroxin®)

sacht werden. Eine Übersicht über Medikamente, bei denen wiederholt Muskelschmerzen beobachtet worden sind, gibt die Tabelle 1.^{5,6}

Muskelkrämpfe

Muskelkrämpfe, die sehr schmerzhaft sein können, sind vor allem bei älteren Menschen recht häufig. Eine ganze Reihe von Medikamenten kann Waden- und andere Muskelkrämpfe auslösen. Dazu gehören die meisten *Diuretika* und *Nifedipin* (Adalat® u.a.). Auch von *oralen Kontrazeptiva* wird berichtet, dass sie krampfartige Wadenschmerzen verursachen können, die beim Gehen auftreten und in Ruhe nur langsam wieder verschwinden.⁴

Muskelschwäche

Medikamente sind bei uns die häufigste Ursache für eine *Hypokaliämie*. Meistens sind es Diuretika, die sie verursachen, doch kommen dafür auch andere Substanzen (z.B. Amphotericin B, Lakritze, Laxantien) in Frage. Schon bei einem Kaliumspiegel von 3 bis 3,5 mmol/L kann eine allgemeine Muskelschwäche auftreten. Bei Kaliumwerten unter 2,5 mmol/L ist mit einer eigentlichen Myopathie zu rechnen. Diese ist meist schmerzlos, die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt oder aufgehoben und die Kreatinphosphokinase deutlich erhöht. Nach Normalisierung des Kaliums ist die Myopathie reversibel. Wenn der Kaliumspiegel unter 2 mmol/L liegt, so kann es zum Bild einer akuten Rhabdomyolyse kommen (siehe unten).^{7,8}

Langdauernde Einnahme aluminiumhaltiger Antazida (z.B. Aluacol®, Andursil®) führt gelegentlich über eine Verminderung der Phosphatresorption aus dem Magen-Darm-Kanal zu einer *Hypophosphatämie*. Auch bei Hypophosphatämie tritt eine allgemeine Muskelschwäche auf, die nach ihrem Absetzen vollständig reversibel ist.⁷

Muskelschwäche kann auch unter Behandlung mit *Betablockern* auftreten; die genaue Ursache ist unbekannt. In Einzelfällen wurden unter Propranolol (Inderal® u.a.) und Sotalol (Sotalax®) schwere proximale Myopathien mit Erhöhung der Kreatinphosphokinase beobachtet.²

Myasthenie

Penicillamin (Mercaptyl®), das in erster Linie als Basistherapie bei Polyarthrit eingesetzt wird, verursacht vereinzelt ein myastheniformes Syndrom. Ausgelöst wird es durch eine gegen die Acetylcholin-Rezeptoren der neuromuskulären Endplatte gerichtete Autoimmunreaktion. Die ersten Symptome (meistens Schwäche der Augenmus-

Tabelle 2: Medikamente, die mit myasthenischen Symptomen in Zusammenhang gebracht worden sind

Zusammenhang gesichert
 Aminoglykoside
 Betablocker
 Chinidin (Kinidin-Duriles® u.a.)
 Chinin (in Limptar® u.a.)
 Chloroquin (Resochin® u.a.)

Zusammenhang möglich
 Magnesiumsalze
 Neuroleptika
 Tetrazykline
 Trizyklische Antidepressiva

kulatur) treten üblicherweise nach 7 bis 8 Monaten Behandlungszeit auf. Verschiedene andere Medikamente können eine Myasthenie imitieren oder eine vorbestehende Myasthenia gravis verschlimmern, siehe Tabelle 2. Bei einer vorbestehenden Myasthenia gravis sollen diese Medikamente nach Möglichkeit vermieden werden.^{2,9}

Fokale Myopathien

Intramuskuläre Injektionen verletzen Muskelgewebe und können Blutungen und Infektionen verschiedener Schweregrade verursachen. Dadurch ergeben sich lokal Schmerzen und eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase. Tabelle 3 vermittelt dazu eine Übersicht. Einige Substanzen können bei intramuskulärer Injektion direkt oder über eine lokale Histaminfreisetzung den Muskel schädigen und zu länger anhaltenden Schmerzen führen.³

Vor allem bei Kindern, die über längere Zeit *wiederholte Injektionen* von Antibiotika in die Quadriceps- oder Deltoideus-Muskulatur erhalten, ist ein bindegewebiger Umbau der betreffenden Muskeln festgestellt worden. Verhärtung und Verkürzung sind mögliche Folgen. Ähnliche Veränderungen («Myositis ossificans circumscripta») werden auch bei Opiatsüchtigen gesehen, die z.B. Heroin oder Pentazocin regelmässig intramuskulär spritzen.^{3,8}

Vorwiegend degenerative Myopathien

Steroidmyopathie

Die Anwendung von *Glukokortikoiden* während längerer Zeit ist wahrscheinlich die häufigste Ursache einer medikamentös induzierten Myopathie. Die generalisierte Muskelatrophie, die sich am deutlichsten an den proximalen Muskeln der unteren Extremitäten (Hüft- und Oberschenkelmuskulatur) manifestiert, tritt unter Dosen von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder entsprechenden Dosen anderer (insbesondere fluorierter) Glukokortikoide auf. Gelähmte Muskeln (beispielsweise nach Apoplexie) atrophieren besonders stark. Milde Formen sind häufig, werden aber oft durch eine Grundkrankheit verschleiert. Schwere Steroidmyopathien sind dagegen selten. Muskelschmerzen fehlen in vielen Fällen, die Kreatinphosphokinase ist meistens nicht verändert. Besteht gleichzeitig eine Hypophosphatämie (bei renal-tubulärem Phosphatverlust), so tritt die Muskelschwäche verstärkt auf.

Tabelle 3: Medikamente, die eine Injektionsmyopathie verursachen können

Direkte toxische Wirkung
Diazepam (Valium® u.a.)
Digoxin
Eisenpräparate
Immunsuppressiva
Lidocain (Xylocain® u.a.)
Zytostatika
Histaminfreisetzung
Chloroquin (Resochin® u.a.)
Opiate
Phenothiazine

Die Ursache für die Steroidmyopathie ist die proteinkatabole Wirkung der Glukokortikoide. Sie führt zu einer Verminderung der Myofibrillen vor allem in den Typ-II-Fasern, welche vornehmlich kurzzeitige Muskelaktivität ermöglichen.¹⁰

Unter langdauernder Anwendung von Glukokortikoiden nimmt die Gesamtkörpermuskelmass ab; dadurch fällt weniger Kreatinin an und der Plasmaspiegel sinkt. Bei Personen mit chronischer Steroidtherapie, die zusätzlich ein überwiegend renal eliminiertes Medikament erhalten sollen, empfiehlt sich die Bestimmung der Nierenfunktion mittels Kreatininclearance. Aufgrund des Plasma-Kreatininspiegels allein könnte die Nierenfunktion überschätzt und das Medikament zu hoch dosiert werden.

Wenn die Glukokortikoide abgesetzt werden, bildet sich die Steroidmyopathie zumindest teilweise zurück. Falls ein Abbruch der Behandlung nicht in Frage kommt, lässt sich mit Dosisreduktion und regelmässigem Muskeltraining manchmal eine Verbesserung erreichen.¹¹ Ob in Zukunft in ausgewählten schweren Fällen das anabole Wachstumshormon zur Therapie der Steroidmyopathie verwendet werden kann, ist noch zu wenig gesichert.

Chloroquinmyopathie

Auch Chloroquin (Nivaquine® u.a.) kann eine Myopathie verursachen. Diese unerwünschte Wirkung ist allerdings selten und wurde fast nur nach längerer Behandlung mit Dosen über 300 mg/Tag beobachtet. Ähnlich wie bei der Steroidmyopathie werden vor allem die proximalen Muskelgruppen der Extremitäten betroffen. Im Gegensatz zur Steroidmyopathie sind jedoch vor allem die Typ-I-Fasern degenerativ verändert. Es handelt sich möglicherweise um eine medikamentös induzierte lysosomale Speicherkrankheit, die die Herzmuskulatur mitbefällt.²

Die Muskeln sind geschwächt und die Muskeleigenreflexe vermindert, was auf einen Mitbefall der Nerven hinweist. Die Kreatinphosphokinase bleibt meist unverändert oder steigt nur leicht an. Chloroquin wird sehr langsam eliminiert und bleibt auch nach Absetzen der Therapie über Monate im Körper nachweisbar. Dies ist mit ein Grund, weshalb zur Erholung von einer Chloroquinmyopathie *Monate bis Jahre* benötigt werden.^{2,12}

Ähnliche Myopathien können auch durch Perhexilin (Pexid®) und durch Amiodaron (Cordarone®) verursacht werden.^{2,13}

Verschiedene Substanzen

Das Ipecacuanha-Alkaloid *Emetin* ist in der Schweiz erhältlich in Hustenmitteln (Ipeca® u.a.). Es wird auch gegen Amöben und als Brechmittel bei Vergiftungen eingesetzt. Bis zu 60% der Patienten, die wegen Amöbiasis mit Emetin behandelt werden, entwickeln eine Myopathie. Auch bei Personen mit Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa, die regelmässig emetinhaltige Präparate als Brechmittel einnehmen, kann sich eine Myopathie entwickeln. Es kommt zu Schwäche und Schmerzen im Bereich des Schultergürtels, der Oberarme und des Oberschenkels. Zudem können neurologische Symptome (Sensibilitätsstörungen, Tremor) auftreten. Die Herzmuskulatur wird auch befallen, Hypotonie und Rhythmusstörungen sind möglich. Die Kreatinphosphokinase und andere Muskelenzyme sind deutlich erhöht. In der Muskelbiopsie werden degenerative Veränderungen vor allem der Typ-I-Fasern und vereinzelte Muskelfasernekrosen gefunden. Die Emetinmyopathie bildet sich innerhalb von 6 bis 12 Monaten zurück, wenn die Substanz nicht weiter eingenommen wird.^{12,14}

Bei Personen, die wegen einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) mit *Zidovudin* (Azidothymidin, AZT, Retrovir®) behandelt werden, sind wiederholt Myopathien beschrieben worden. Wahrscheinlich ist ein Teil davon durch die HIV-Infektion direkt verursacht. In den übrigen Fällen scheint Zidovudin der Auslöser zu sein. Symptome der Myopathie sind Schmerzen und Schwäche in der Muskulatur von Oberarm und Oberschenkel und eine deutliche Erhöhung der Kreatinphosphokinase. In der Muskelbiopsie werden neben degenerativen Veränderungen auch Muskelfasernekrosen gefunden, selten auch entzündliche Infiltrate. Wenn sich die Beschwerden während einer zweiwöchigen Behandlungspause gebessert haben, kann eine Dosisreduktion (bis 300 mg/Tag) ein erneutes Auftreten möglicherweise verhindern. Glukokortikoide sollen einen günstigen Einfluss auf die Myopathie haben, doch ist ihr Einsatz umstritten.¹⁵

Entzündliche Myopathien

Seltener als das bereits erwähnte myastheniforme Syndrom tritt unter Behandlung mit Penicillamin eine *Polyomyositis oder Dermatomyositis* auf. Die Symptome erscheinen im allgemeinen erst nach wochen- bis monatelanger Behandlung mit Dosen von mindestens 500 bis 700 mg/Tag. Muskelschmerzen und -schwellungen stehen im Vordergrund, eine Myokarditis kann hinzukommen. Die Kreatinphosphokinase und andere Muskelenzyme sind deutlich erhöht, histologisch finden sich Muskelfasernekrosen mit mononukleären Infiltraten. Es wird vermutet, dass die Entzündung Ausdruck eines immunologischen, gegen das Muskelgewebe gerichteten Prozesses ist, der durch das Medikament ausgelöst wird. Nach Absetzen des Medikamentes sind die Veränderungen über einen Zeitraum von sechs Monaten reversibel.^{1,2}

Unter Behandlung mit Phenytoin (Epanutin® u.a.), Hydralazin (Slow-Apresolin®) oder Procainamid (Pronestyl® u.a.) werden Myositiden meist im Rahmen eines *Lupus-ähnlichen Syndromes* beobachtet.^{2,8}

Nekrotisierende Myopathien

Akute Rhabdomyolyse

Verschiedene Substanzen können generalisierte Muskelnekrosen verursachen, siehe Tabelle 4. Die akute Rhabdomyolyse ist gekennzeichnet durch starke Schmerzen, Schwäche und Spannungsgefühl in den befallenen Muskelgruppen. Meistens sind die Muskeleigenreflexe erhalten. Es besteht eine *Myoglobinurie*, welche bei ausgedehntem Organbefall zu einer akuten Niereninsuffizienz mit Oligo- oder Anurie führen kann. Im Blut finden sich stark erhöhte Werte der Kreatinphosphokinase und anderer Muskelenzyme; auch der Kaliumspiegel steigt an. Die Muskelbiopsie zeigt Muskelfasernekrosen.^{1,2}

Eine wichtige Gruppe der Substanzen, die eine Rhabdomyolyse auslösen können, sind die *Opiate*. Im Rahmen einer Heroinintoxikation können lokale und generalisierte Muskelnekrosen entstehen, entweder durch Kompression der Muskulatur während einer längeren Bewusstlosigkeit oder durch toxische Wirkungen von Heroin oder Verunreinigungen der Droge. Auch nicht-opiathaltige Suchstoffe können eine Rhabdomyolyse verursachen.¹⁶ Muskuläre Störungen im allgemeinen und akute Rhabdomyolyse im besonderen sind mögliche unerwünschte Wirkungen der *Lipidsenker*. Gut dokumentiert ist ihr Auftreten unter Behandlung mit Clofibrat (Regelan®) und verwandten Präparaten. Besonders betroffen sind davon Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion, niedrigen Albuminwerten und Hypothyreose.^{2,8} Auch die Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, «Statine»), von denen bisher nur Simvastatin (Zocor®) in der Schweiz erhältlich ist, können solche Nebenwirkungen verursachen. Besonders problematisch ist dabei die Kombination von «Statinen» mit Fibraten (z.B. Gemfibrozil = Gevilon®) oder mit Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin = Sandimmun®). Die muskulären Nebenwirkungen der Lipidsenker werden wohl durch Veränderungen der Muskelzellmembran infolge eines gestörten Lipidstoffwechsels verursacht.^{2,17}

Wie oben erwähnt kann auch eine schwere Hypokaliämie eine akute Rhabdomyolyse auslösen. Einige Fälle, die durch Diuretikagebrauch verursacht wurden, sind beschrieben worden.⁷

Andere Erkrankungen mit Myolyse

Als nekrotisierende Myopathie infolge von Medikamenten kann auch die *maligne Hyperthermie* bezeichnet werden. Sie tritt auf im Zusammenhang mit einer Anästhesie bei Personen mit einer genetisch festgelegten Prädisposition. Als Auslöser kommen in erster Linie die volatilen Inhalationsanästhetika und Suxamethonium in Frage, doch fast alle Substanzen, die in der Anästhesie verwendet werden, gelten als problematisch.^{2,8}

Eine allgemeine Myolyse tritt auch auf im Rahmen des sehr seltenen *malignen neuroleptischen Syndroms*, das unter neuroleptischer Behandlung beobachtet wird. Für diese Erkrankung wird eine genetisch festgelegte Prädisposition diskutiert.¹²

Tabelle 4: Medikamente, die eine akute Rhabdomyolyse verursachen können

Amphetamine
Ciclosporin (Sandimmun®)
Clofibrat (Regelan®) und Verwandte
Cocain
Colchicin
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
Nikotinsäure (z.B. in Circonyl®) und Derivate
Opiate

Schlussfolgerungen

Beim Auftreten von Symptomen seitens der Skelettmuskulatur sollte daran gedacht werden, dass Medikamente mögliche Ursachen dafür sind. Medikamentös verursachte muskuläre Störungen sind wahrscheinlich ziemlich häufig, aber selten schwerwiegender Art. Meistens bilden sie sich zurück, wenn die verursachende Substanz weggelassen wird.

Bei vorbestehenden muskulären oder neuromuskulären Erkrankungen sollten Medikamente mit unerwünschten muskulären Wirkungen nur mit grösster Zurückhaltung verschrieben werden.

Literatur

- 1 Lane RJM, Mastaglia FL. Lancet 1978; 2: 562-5
- 2 Mastaglia FL. Drugs 1982; 24: 304-21
- 3 Serratrice G et al. Thérapie 1984; 39: 677-87
- 4 Davies DM. Adv Drug React Bull 1985; No 112: 416-9
- 5 Austr Adv Drug React Bull 1989; March
- 6 Boyd AS. Am J Med 1989; 86: 568-74
- 7 Knochel JP. Am J Med 1982; 72: 521-35
- 8 Blain PG. Adv Drug React Bull 1984; No 104: 384-7
- 9 Lacomblez L, Warot D. Thérapie 1990; 45: 273-5
- 10 Horber FF et al. Kidney Int 1986; 30: 411-6
- 11 Horber FF et al. J Clin Invest 1987; 79: 1181-90
- 12 Uldry PA, Regli F. Schweiz Rundsch Med (Praxis) 1989; 78: 671-3
- 13 Palakurthy PR et al. Arch Intern Med 1987; 147: 881-4
- 14 Prather Palmer E, Guay AT. N Engl J Med 1985; 313: 1457-9
- 15 Till M, MacDonell KB. Ann Intern Med 1990 113: 492-4
- 16 Curry SC et al. Ann Emerg Med 1989; 18: 1068-84
- 17 Tobert JA. Am J Cardiol 1988; 62: 28J-33J

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. F.F. Horber, Medizinische Universitätspoliklinik, Inselspital, CH-3010 Bern
Prof. Dr. H.P. Ludin, Klinik für Neurologie, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen
PD Dr. M. Meyer, Neurologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.