

Jahrgang 11

Nr. 10

28. Mai 1989

Nebenwirkungen aktuell

Mai 1989

METHOTREXAT

Der Folsäureantagonist Methotrexat wird nicht nur bei Malignomen eingesetzt. Die Rolle dieses Medikamentes in der Behandlung der Psoriasis und der chronischen Polyarthritiden ist in den letzten Jahren in verschiedenen Übersichtsarbeiten dargestellt worden. Beispiele:

H. Zachariae: *Hautarzt* 36: 10, 1985 (Psoriasis)

J.C. Martin et al.: *Semaine des Hôpitaux* 64: 985, 1988 (Polyarthritiden)

P. Tugwell et al.: *Annals of Internal Medicine* 107: 358, 1987 (Polyarthritiden)

Leider können auch die bei Polyarthritiden und Psoriasis verwendeten niedrigen Methotrexat-Dosen gefährliche Nebenwirkungen verursachen.

Panzytopenie

Eine 72jährige Frau erhielt wegen Psoriasis eine niedrige Methotrexat-Dosis (7,5 mg/Woche); ausserdem nahm sie nach Bedarf Paracetamol, Oxycodon und Diazepam. Die Patientin hatte eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance 50 ml/min). Nach drei Methotrexat-Dosen begann die Frau über Beinschmerzen, Fieber, Schwitzen und allgemeines Unwohlsein zu klagen. Sie musste mit Fieber (39,4°C) hospitalisiert werden. Blutuntersuchungen ergaben eine Panzytopenie mit einer Leukozytenzahl von 1000/mm³, einem Hämoglobin von 80 g/l und Thrombozyten von 17'000/mm³. Trotz Verabreichung von Folinat (Leucovorin) kam es am Abend des ersten Spitaltages zu Magen-Darm-Blutungen, der Blutdruck sank ab und die Patientin wurde verwirrt. Eine Knochenmarksbiopsie zeigte ein hypozelluläres Knochenmark mit Verminderung aller drei Zellreihen. Unter intensiv-medizinischer Überwachung und Therapie mit Antibiotika,

Pneumonitis

Eine 79jährige Patientin, die seit vielen Jahren an einer chronischen Polyarthritiden litt, erhielt zusätzlich zu ihrer bisherigen Behandlung (Naproxen, Hydrochlorothiazid/Triamteren) neu 7,5 mg Methotrexat wöchentlich. Zwei Monate später musste die Frau wegen Husten, Dyspnoe und beidseitigen lobären Lungeninfiltraten ins Spital aufgenommen werden. Es fand sich eine Leukozytose von 13'600/mm³; die Blutgasanalyse ergab einen pH-Wert von 7,49, ein pCO₂ von 24 mm Hg und ein pO₂ von 51 mm Hg. Eine Bronchoskopie erbrachte keine Anhaltspunkte für spezifische Erreger; die Biopsie zeigte eine Pneumonitis. Methotrexat wurde abgesetzt und eine Behandlung mit Steroiden, Erythromycin und Gentamicin durchgeführt. Obwohl die Atmung intensiv assistiert und noch weitere Antibiotika eingesetzt wurden, starb die Patientin 19 Tage nach Spitaleintritt.

E.D. Newman und T.M. Harrington: *Arthritis and Rheumatism* 31: 1585, 1988

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Asthma-Todesfälle (Fenoterol)
Beinwell
Embryopathie (Etretinat)
Etretinat
Fenoterol
Huflattich
Lange Halbwertszeit (Etretinat)
Leberfibrose (Methotrexat)
Lebervenenverschluss (Pyrrolizidinhaltige Heilpflanzen)
Leberversagen (Pyrrolizidinhaltige Heilpflanzen)
Methotrexat
Panzytopenie (Methotrexat)
Pneumonitis (Methotrexat)
Pyrrolizidinhaltige Heilpflanzen
Retinoide
Sehnen- und Bänderverkalkungen (Etretinat)
Wallwurz

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von A.-C. Guex und U. Käsemödel,
kommentiert von E. Gysling

Folinat, Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen erholte sich die Patientin.

Eine 52jährige Frau, die wegen Psoriasis seit 8 Monaten mit wöchentlich 10 mg Methotrexat behandelt wurde, musste wegen Verschlechterung ihres Zustandes, Fieber, Pollakisurie und Nasenbluten hospitalisiert werden. Bei der Untersuchung fand sich ausserdem ein Ulcus cruris. Die Laboruntersuchungen ergaben ein Hämoglobin von 53 g/l, niedrige Leukozyten ($2200/\text{mm}^3$) und Thrombozyten ($9000/\text{mm}^3$). Die Patientin hatte vor der Hospitalisation ausser Methotrexat auch Acetylsalicylsäure und Hydroxyzin (Atarax®) genommen. Unter Behandlung mit Folinat, Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen erholte sie sich rasch.

J.L. Shernack und G.F. Webster: JAMA 259: 3594, 1988

Eine 60jährige Frau erhielt wegen therapieresistenter Psoriasis 7,5 mg Methotrexat wöchentlich. Diese Patientin nahm ausserdem ein Thiaziddiuretikum, Furosemid (z.B. Lasix®) und Captopril (Lopirin®). Nach 3 Wochen entwickelte sie schwere hämorrhagische Ulzera im Mund. Sie wurde in stark reduziertem Allgemeinzustand hospitalisiert. Ausser den erwähnten Ulzera fanden sich mit Staphylococcus aureus infizierte pustulöse Hautläsionen. Blutuntersuchungen ergaben 400 Leukozyten pro mm^3 und eine Thrombozytenzahl von $17'000/\text{mm}^3$, eine eingeschränkte Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin $240 \mu\text{mol/l}$) und eine Hyperurikämie ($0,98 \text{ mmol/l}$). Trotz intensiver Behandlung mit Breitspektrumantibiotika, Thrombozytentransfusionen und parenteraler Zufuhr von Folinat starb die Frau 4 Tage nach Spitaleintritt. Die Autoren des Berichtes nennen drei Gründe, weshalb es zu toxischen Methotrexatwirkungen gekommen sein könnte: 1) Die Patientin hatte schon vor der Methotrexat-Einnahme eine eingeschränkte Nierenfunktion und führte sich nur wenig Flüssigkeit zu. 2) Die gleichzeitig eingenommenen Diuretika vermögen den wichtigsten aktiven Methotrexat-Metaboliten aus der Proteinbindung zu verdrängen. 3) Sowohl Captopril als auch die Harnsäure werden wie Methotrexat in der Niere aktiv tubulär sezerniert. Die Interaktion mit diesen Substanzen kann zu einer reduzierten Methotrexat-Clearance geführt haben.

A.P. Grigg und D.L. Hare: JAMA 260: 3004, 1988

Leberfibrose

In einer retrospektiven Analyse wurden 399 Patienten eines amerikanischen Spitals erfasst, bei denen wegen einer Methotrexat-Behandlung Leberbiopsien vorgenommen worden waren. Der vorliegende Bericht beschränkt sich auf die Analyse der Daten bei den 210 Patienten mit chronischer Polyarthrit. Sechs dieser Patienten (2,9%) hatten unter Methotrexat Leberveränderungen höheren Grades, d.h. eine Leberfibrose. (Eigentliche Leberzirrhosen fanden sich keine.) Von diesen 6 Individuen waren 5 übergewichtig; 3 hatten eine Glukoseintoleranz oder einen manifesten Diabetes mellitus; nur eine Person berichtete über (mässigen) Alkoholkonsum. Ebenfalls nur ein Patient mit fibrotischen Leberveränderungen hatte

eindeutig abnorme Leberenzymwerte. Wiederholte Leberbiopsien waren bei 61 Polyarthrit-Patienten durchgeführt worden; bei 14 dieser Patienten ergab sich eine Zunahme, bei 4 eine Abnahme der (zumeist geringgradigen) Leberveränderungen. Die Autoren schliessen, die Methotrexat-Behandlung bringe ein kleines, aber eindeutiges Risiko einer Leberfibrose mit sich.

W.J. Shergy et al.: American Journal of Medicine 85: 771, 1988

Verschiedene Faktoren scheinen dazu beizutragen, dass es unter kleinen Methotrexat-Dosen zu lebensbedrohlichen toxischen Effekten kommen kann. Besonders ungünstig wirkt sich aus, wenn Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und/oder Medikamente (z.B. Salizylate) einnehmen, welche die renale Elimination von Methotrexat beeinträchtigen. Um hepatotoxische Auswirkungen rechtzeitig zu erfassen, sollen in regelmässigen (z.B. jährlichen) Abständen Leberbiopsien durchgeführt werden.

ETRETINAT

Etretinat wird in erster Linie zur Behandlung therapieresistenter Fälle von Psoriasis eingesetzt.

Auf die teratogene Wirkung der Retinoide hat pharma-kritik bereits einmal hingewiesen: pharma-kritik 6: 83, 1984

Folgende Arbeiten vermitteln eine ausführliche Übersicht zu den Retinoiden:

C.E. Orfanos et al.: Drugs 34: 459, 1987

M. David: Medical Toxicology 3: 273, 1988

Markenname: Etretinat = Tigason®

Embryopathie

Eine 22jährige, an Psoriasis leidende Brasilianerin nahm während 5 Monaten Etretinat ein. Die initiale Dosis von 60 mg/Tag wurde später auf 35 mg/Tag reduziert. Die Patientin wurde 1 Jahr nach Einnahme der letzten Etretinat-Dosis schwanger. Nach unauffälliger Schwangerschaft kam ihr Kind termingerecht zur Welt. Das Mädchen hatte verschiedene Missbildungen: Neben einer Fallot'schen Tetralogie, welche eine Shunt-Operation erforderte, fanden sich Anomalien des Gesichtsschädels und der Ohren sowie eine Mikrozephalie und ein Strabismus. Die Werte für Gewicht und Länge entsprachen der dritten Perzentile. Röntgenologisch konnten keine Knochenabnormalitäten festgestellt werden, und der Karyotyp war normal. Als das Kind 3 Monate alt war, entnahm man ihm und seiner Mutter Blut: im mütterlichen Serum fand sich Etretinat noch in niedriger Konzentration (unter 2 ng/ml); im Serum des Kindes konnte kein Etretinat nachgewiesen werden.

E.J. Lammer: Lancet 2: 1080, 1988

Etretinat noch Monate nach Absetzen nachweisbar

Im Anschluss an den oben referierten Bericht rapportierten deutsche Autoren über den Nachweis von Etretinat und seinen Metaboliten *nach Absetzen* des Medikamentes: Bei 5 Patienten, deren letzte Etretinat-Einnahme 8 bis 14 Monate zurücklag, wurde die Plasmakonzentration von Etretinat und seinen Abbauprodukten (Acitretin, cis-Acitretin) gemessen. Nur bei einem Patienten war weder Etretinat noch ein Metabolit nachweisbar. Bei einem weiteren Patienten, der an einer Leberkrankheit mit erhöhten Leberenzymen litt, konnten sogar 18 Monate nach Absetzen des Medikamentes noch Etretinat und Metaboliten im Serum nachgewiesen werden. Ausser bei Leberschäden und metabolischen Störungen muss auch bei Übergewicht (d.h. vermehrtem Speichervolumen) mit verlangsamter Ausscheidung von Etretinat gerechnet werden.

G. Rinck et al.: *Lancet* 1: 846, 1989

Sehnen- und Bänderverkalkungen

Bei 38 Patienten, die mit Etretinat (durchschnittlich 0,8 mg/kg/Tag, im Mittel während 60 Monaten) behandelt worden waren, wurden Röntgenbilder von Schultern, Becken, Knien und Sprunggelenken angefertigt. Auf diesen Röntgenaufnahmen fanden sich bei 32 Patienten (84%) Verkalkungen von Sehnen und Bändern, am häufigsten im Bereich der Sprunggelenke und des Beckens. Veränderungen an der Wirbelsäule waren bei dieser Gruppe von Patienten nicht regelmässig nachweisbar. Oft fanden sich bei einem Patienten beidseitige Verkalkungen an verschiedenen Orten. Etwa die Hälfte der 32 betroffenen Patienten verspürte keine Schmerzen am Ort der radiologisch nachweisbaren Veränderung. Extraspinale Sehnen- und Bänderverkalkungen können also Folge einer Langzeitbehandlung mit Etretinat sein.

J.J. DiGiovanna et al.: *New England Journal of Medicine* 315: 1177, 1986

8 Patienten (5 Frauen, 3 Männer), die während 12 bis 84 Monaten Etretinat (durchschnittlich 25 bis 50 mg/Tag) erhalten hatten, wurden mit 8 Kontrollpersonen ohne Behandlung oder Knochenkrankheit verglichen. Obwohl keine der mit Etretinat behandelten Personen über Symptome seitens des Bewegungsapparates klagte, fanden sich bei diesen Individuen viel mehr verkalkte Bänder und Hyperostosen als bei den Kontrollpersonen. Ähnlich wie unter Isotretinoin (Roaccutan®) waren unter Etretinat besonders Verkalkungen von Ligamenten an der Wirbelsäule sowie Wirbel- und Calcaneus-Hyperostosen auffällig.

B. Melnik et al.: *British Journal of Dermatology* 116: 207, 1987

Wegen der langen Halbwertszeit von Etretinat und seinen Metaboliten wird heute allgemein geraten, nach Absetzen dieses Medikamentes noch während 2 Jahren auf eine sichere Kontrazeption zu achten. Etretinat verursacht mehr oder weniger die gleichen unerwünschten Wirkungen wie andere Retinoide. Ob Nebenwirkungen manifest werden, hängt in erster Linie von der verabreichten Gesamtdosis ab.

PYRROLIZIDINHALTIGE HEILPFLANZEN

Extrakte aus *Wallwurz* (Beinwell, *Symphytum officinale*) werden in erster Linie lokal, als Salben oder Kataplasmen, bei rheumatischen Beschwerden und anderen entzündlichen Erkrankungen angewendet. Wallwurz-Blätter oder -Wurzeln gelangen aber auch gelegentlich zur innerlichen Anwendung, z.B. bei Gelenkbeschwerden und weiteren nicht dokumentierten Indikationen. Wallwurz enthält Pyrrolizidine, die sich offenbar besonders bei Kindern toxisch auswirken können. Vor kurzem ist ein ausführlicher Bericht zu diesem Problem erschienen:

P.M. Ridker und W.V. McDermott: *Lancet* 1: 657, 1989

Blüten und Blätter von *Huflattich* (*Tussilago farfara*) sollen sich zur Hustenbehandlung eignen. Huflattich enthält ebenfalls Pyrrolizidine. Die Toxizität von Huflattich wird in folgendem Bericht diskutiert: H.U. Wolf: *Deutsche Apotheker-Zeitung* 123: 2166, 1983

Leberversagen beim Neugeborenen

Ein 5 Tage altes Mädchen musste wegen Ikterus, massiver Hepatomegalie und Aszites in die Intensivstation von Lausanne aufgenommen werden. Die Schwangerschaft war – bis auf juckende Hautveränderungen vom 4. Monat an und vaginale Blutungen in den letzten 3 Tagen vor der Entbindung – unauffällig gewesen. Wegen Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung wurde die Schwangerschaft in der 36. Woche durch Sectio beendet. Der Status bei Eintritt zeigte ein ikterisches, apathisches Mädchen mit aufgetriebenem Abdomen; die Leber war hart und vergrössert. Ausserdem liessen sich ein Aszites und schwer pathologisch veränderte leberabhängige Werte (GOT, GPT, Fibrinogen, Prothrombinzeit, Ammoniak, Serumalbumin, Bilirubin) feststellen. Die übrigen Werte waren normal. Eine Ultraschalluntersuchung zeigte eine Hepatosplenomegalie und grosse Nieren. Eine am 27. Lebenstag durchgeführte Leberbiopsie ergab eine zentrilobuläre Fibrose, Neovaskularisationen, Eisenablagerungen und einen Verschluss kleiner und mittelgrosser Lebervenen. Dieser Befund führte zur Diagnose einer Lebervenenverschlusskrankheit. Das Kind starb 11 Tage später. Eine nochmalige genaue Befragung ergab, dass die Mutter in der Schwangerschaft täglich eine schleimlösende Teemischung zu sich genommen hatte, die 9% Huflattichblätter enthielt.

M. Roulet et al.: *Journal of Pediatrics* 112: 443, 1988

Lebervenenverschluss

Ein 13jähriger Knabe wurde zur Abklärung einer Hepatomegalie hospitalisiert. Wegen eines Morbus Crohn war er 3 Jahre zuvor mit Prednisolon und Sulfasalazin behandelt

worden. Auf Wunsch der Eltern war die Therapie abgebrochen worden. Stattdessen wurde er durch einen Naturheilarzt mit Akupunktur und Wallwurztee (den er 3 Jahre lang regelmässig trank) behandelt. Ungefähr 1 Monat vor der Hospitalisation traten Müdigkeit, Bauchschmerzen und Diarrhoe auf, und es wurde ein Gewichtsverlust festgestellt. Bei der Untersuchung fand man Aszites und eine Hepatomegalie, jedoch keinen Ikterus, keine anderen Anzeichen einer Lebererkrankung und keine Herzinsuffizienz. Die Sigmoidoskopie zeigte eine pflastersteinartige, entzündlich veränderte Schleimhaut. Die Leberwerte waren mässig erhöht, es bestand eine leichte Eisenmangelanämie und eine Hypoalbuminämie. Die übrigen biochemischen und mikrobiologischen Laborwerte waren normal. Die Leberbiopsie ergab eine thrombotische Variante einer Lebervenenverschlusskrankheit. Unter Behandlung mit Spironolacton, salzreicher Diät und Bettruhe besserte sich der Zustand des Patienten. Die entzündliche Darmkrankheit konnte mit Prednisolon und Sulfasalazin einigermassen in Schranken gehalten werden.
C.F.M. Weston et al.: British Medical Journal 295: 183, 1987

Kräuterheilmittel und andere «natürliche» Arzneien erfreuen sich in jüngster Zeit zunehmender Beliebtheit. Um so wichtiger ist es, daran zu denken, dass auch diese – meistens nur rudimentär dokumentierten – Mittel gefährliche Nebenwirkungen verursachen können. Wallwurz sollte sicher nicht innerlich verwendet werden. Der Pyrrolizidingehalt von Huflattich ist geringer; dennoch ist vom chronischen Konsum von Huflattich abzuraten.

FENOTEROL

Fenoterol ist ein betamimetischer Bronchodilatator, der in erster Linie inhalativ (als Dosieraerosol oder mittels Inhalierapparat) verwendet wird. Über die Aerosoltherapie des Asthma bronchiale hat pharma-kritik 1987 berichtet (A. Frei: pharma-kritik 9: 49, 1987). Eine gute Übersicht zu Fenoterol vermittelt der folgende Artikel:

N. Svedmyr: Pharmacotherapy 5: 109, 1985

Markennamen: Fenoterol = Berotec®
Fenoterol + Ipratropiumbromid
= Berodual®

Asthma-Todesfälle

In den späten 70er Jahren wurde in Neuseeland eine Zunahme der Asthmamortalität beobachtet. Da 1976 Fenoterol (als Dosieraerosol) neu eingeführt worden war, wurde die Hypothese aufgestellt, dieses Medikament sei für die erhöhte Asthmasterblichkeit mitverantwortlich. Die Überprüfung dieser Hypothese erfolgte in einer Fall-Kontroll-Studie.

Im Zeitraum vom August 1981 bis Juli 1983 starben in Neuseeland 117 Personen im Alter von 5 bis 45 Jahren an Asthma bronchiale. Zu jedem dieser Fälle wurden vier Asthmatiker (Kontrollen) ausgesucht, die den Verstorbenen in bezug auf Alter, ethnische Herkunft und Spitalregion glichen. Individuen, die das Fenoterol-Dosieraerosol verwendeten, hatten ein relatives Asthma-Sterberisiko von 1,55. Das Risiko wurde auch für verschiedene Untergruppen berechnet: So hatten Asthmatiker, denen drei oder mehr verschiedene Antiasthmatica verschrieben worden waren, unter Fenoterol ein relatives Sterberisiko von 2,21. Personen, die aufgrund einer oralen Kortikosteroidmedikation und einer Hospitalisation innerhalb der vorausgehenden 12 Monate als besonders gefährdet bezeichnet werden konnten, hatten unter Fenoterol ein relatives Sterberisiko von 13,29.

Für andere Antiasthmatica wurde kein erhöhtes Sterberisiko gefunden. Jedoch lassen sich nicht alle Irrtumsquellen ausschliessen. Nach der Meinung der Autoren stützt die Studie die Hypothese, dass Fenoterol als Dosieraerosol das Sterberisiko bei schwerem Asthma erhöht.
J. Crane et al.: Lancet 1: 917, 1989

Diese Fall-Kontroll-Studie, die ein überraschend eindeutiges Ergebnis zuungunsten von Fenoterol gezeitigt hat, dürfte auf mannigfaltige Kritik stossen. So ist zum Beispiel aus der Bundesrepublik Deutschland, wo ebenfalls relativ viel Fenoterol verschrieben wird, nichts von einer ungewöhnlichen Zunahme der Asthma-Todesfälle bekannt. Auch in Neuseeland sind sich die Experten offenbar nicht einig, wie die Studie zu interpretieren sei. Andererseits sind die Daten doch so eindrucksvoll, dass der postulierte Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fenoterol und Asthma-Mortalität auch bei uns genauer überprüft werden sollte.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistenten: Anne-Catherine Guex (Wil), Ulf Käsemodel (Wil), Urs Peter Masche (Wil)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)

Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (St.Gallen), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.