

Wundersame chinesische Kräuter: Betamethason als Wirkungsgrund der SPES-Kapseln

E. Brem Al-Muaid, B. Dick^a, A. Scholer^b, G. Cathomas^c, R. Krapf

Medizinische Universitätsklinik
des Kantonsspitals Bruderholz
^a Abteilung für Nephrologie und
Hypertonie, Inselspital, Bern
^b Zentrallaboratorium Kantonsspital
Basel
^c Kantonales Institut für Pathologie,
Liestal

Korrespondenz:
Prof. R. Krapf
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

reto.krapf@ksbh.ch

Die 66jährige ehemalige Sekretärin beklagt im Juni 2000 eine Anstrengungs-Dyspnoe NYHA II-III und diffuse Arthralgien. In der Anamnese lässt sich keine Asbestexposition eruieren. Klinisch und radiologisch (vgl. Abb. 1) wird ein linksseitiger Pleuraerguss diagnostiziert. Die Ergusspunktion ergibt: Protein 50 g/L, Glukose 4,7 mmol/L, pH 7,44, LDH 467 U/L, Leukozyten 2600/μL, wovon 96% mononukleäre Zellen. Zytologisch (vgl. Abb. 2a) werden papilläre Mesothelverbände mit chronischen Entzündungszeichen beschrieben, vereinbar mit Manifestationen einer «Kollagenkrankheit» oder eines Pleuramesothelioms. Die Thorakoskopie zeigt diffus verstreute Pleuraknötchen (Abb. 2b). Histologisch zeigen diese Knötchen eine atypische, tubulopapilläre Mesothelzellproliferation ohne sicher nachweisbare Invasion (Abb. 2c). Die Gesamtheit der morphologischen Befunde führte schliesslich, unter Einbezug einer externen Zweitbeurteilung, zur Verdachtsdiagnose der Frühform eines malignen Mesothelioms. Klinisch und labormässig bestehen keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Autoim-

munkrankheit (fehlende Entzündungszeichen, keine Synovitiden, Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper negativ).

Man entscheidet sich für ein abwartendes Vorgehen. Ab September 2000 nimmt die Patientin neben anderen pflanzlichen Mitteln pro Tag 3×2 Kapseln SPES (Botanic Lab, Brea, CA, USA). Dieses Produkt enthält 15 deklarierte pflanzliche Extrakte (www.botaniclab.com), unter anderem Ginseng und chinesische Lakritze. Die monatlichen, von der Patientin selber «berappten» Kosten betragen 1200.– Fr. Wegen eines beidseitigen Glaukoms lässt sich die Patientin die Augendrucke regelmässig messen. Diese lagen zwischen Februar und Oktober 2000 zwischen 14 bis maximal 24 mm Hg. In der Folge steigen diese Augendrucke bis auf medikamentös nicht mehr kontrollierbare Werte (rechts 35, links 44 mm Hg im Januar 2001). Deshalb wird eine beidseitige Trabekulektomie nötig.

Unter der Phytotherapie mit SPES fühlt sich die Patientin ausgezeichnet, bis Juli 2001 kann kein Rezidiv des Pleuraergusses festgestellt

Abbildung 1.
Röntgen Thorax: linksseitiger
Pleuraerguss.



Abbildung 2a.
Zytologie aus Pleurapunktat:
Papilläre Mesothelverbände.

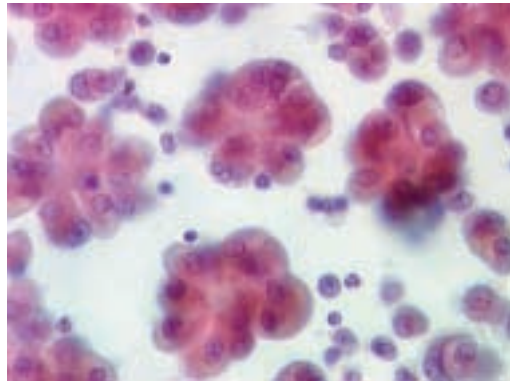


Abbildung 2b.
Thorakoskopie: Diffus verstreute
Pleuraknötchen.

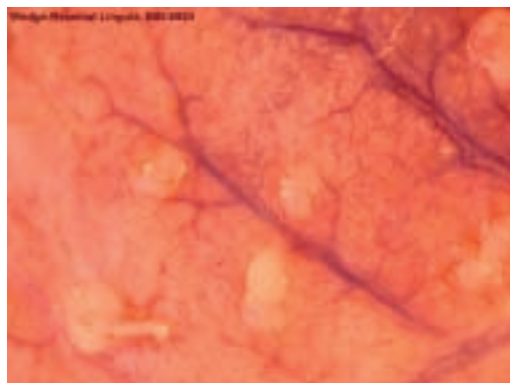


Abbildung 2c.
Histologie: Atypische, tubulo-
papilläre Mesothelzellproliferation.

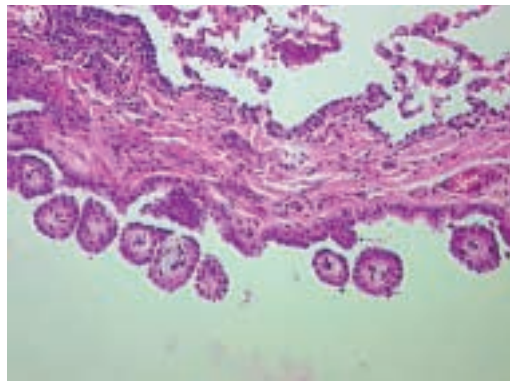
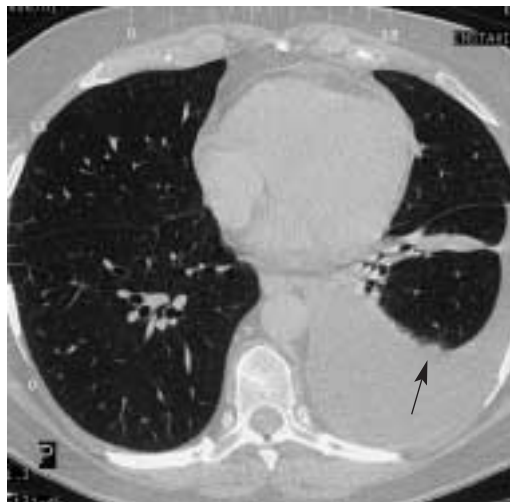


Abbildung 3.
CT-Thorax: Pleurale Knötchen (→).



werden. Anlässlich einer Re-Thorakoskopie im Dezember 2000 finden sich keine nodulären Pleuraauflagerungen mehr.

Im September 2001 setzt die Patientin die SPES-Kapseln ab. Im November 2001 klagt sie wieder über Dyspnoe und Husten wie auch Wiederauftreten der Arthralgien.

Die weitere Abklärung ergibt ein Rezidiv des linksseitigen Pleuraergusses mit den gleichen Erguss-Charakteristika. Im CT-Thorax finden sich pleurale Knötchen (Abb. 3) und zytologisch wird erneut eine atypische mesotheliale Proliferation, verdächtig auf ein Mesotheliom, beschrieben.

Eine Woche vor diesen Abklärungen hat diese Patientin erneut mit der SPES-Einnahme (gleiche Dosierung) begonnen. Darunter fühlte sie sich sofort wieder besser; nach Punktion kann kein Rezidiv des Ergusses mehr nachgewiesen werden.

Aufgrund dieser zeitlichen Zusammenhänge, einer leichten Rubeosis faciei, einem leichten Vollmondgesicht und Lidödemem wurde die ACTH/Kortisol-Achse untersucht. Die Untersuchung zeigte, dass unter Einnahme von SPES die ACTH- und Kortisolwerte vermindert waren, während sich diese Werte nach Absetzen des SPES normalisierten (Tab. 1). Somit ergab sich der Verdacht auf die Anwesenheit eines exogenen mit Kortisol nicht kreuzreagierenden Glukokortikoids in den SPES-Kapseln.

Analytik

Nach der Extraktion des Inhalts einer Kapsel (300 mg) mit Dichlormethan wurde das Extrakt mittels Dünnschichtchromatographie aufgetrennt, wobei die vier synthetischen Glukokortikoide Prednison, Prednisolon, Betamethason und Dexamethason als Vergleichssubstanzen mitliefen. Die unter UV 254 nm sichtbaren Flecke wurden mit Äthylacetat eluiert. Die gaschromatographisch-massenspektrometrische Analyse ergab 0,1 mg Betamethason pro Kapsel. Des weiteren zeigt die HPLC-Untersuchung, dass SPES-Kapseln auch Alprazolam (ein Benzodiazepin), ebenfalls nicht deklariert, enthalten.

Kommentar

Zusammenfassend führte die Einnahme von SPES-Kapseln bei der Patientin zu einem Sistieren der Arthralgien, der Verhinderung eines Rezidivs des entzündlichen Pleuraergusses links, einer Entwicklung eines leichten Cushing-Syndroms, therapierefraktären Augen-drucksteigerungen und einer reversiblen Suppression der ACTH/Kortisol-Achse. Ursächlich verantwortlich für alle diese Defekte dürfte das – nicht deklarierte – Betamethason in den

Tabelle 1. Einfluss von SPES-Einnahme auf die ACTH/Kortisol-Achse.

	Normwerte	SPES 3×2/Tag	ohne SPES	SPES 3×2/Tag
		15.11.2001	9.1.2002	18.2.2002
Kortisol (nmol/L) 0800 h	140–690	7,0	350,0	<6,0
ACTH (pmol/L)	<11	2,7	6,8	2,1
Freie Kortisol-Ausscheidung im Urin (nmol/24 Std.)	39–270	32,0		

SPES-Kapseln sein. Die Natur des Pleuraergusses ist nicht geklärt, es könnte sich um einen entzündlichen Erguss nach einer viralen Pleuritis oder einen «rheumatischen» Erguss im Rahmen einer nicht klassifizierten, serologisch negativen Rheumaerkrankung handeln.

Die Zusetzung potenter, synthetischer Glukokortikoide zu Phytotherapeutika ist leider kein Einzelfall [1, 2]. Unser Beispiel zeigt, dass Ärzte und Patienten gut beraten sind, bei auffallend starker entzündungshemmender Wirkung von Kräuterpräparaten an die Anwesenheit synthetischer Glukokortikoide zu denken. Wichtig ist auch, dass die Patienten ermuntert werden, alle eingenommenen Substanzen bekanntzugeben, und dass in der Anamnese gezielt auch die Einnahme solcher pflanzlicher Produkte erfragt wird.

Die Firma BotanicLab hat in der Zwischenzeit das SPES zumindest vorübergehend vom Markt genommen. Ein ähnliches Präparat (PC-SPES) musste früher vom Markt genommen werden, weil es Blutungskomplikationen aufgrund der Anwesenheit eines Kumarins nach sich zog. Bis jetzt ist nicht geklärt, ob es sich um ein pflanzliches oder synthetisches Kumin gehandelt hat [3]. Wie in unserem Fall wurden auch in den

USA in SPES-Kapseln Spuren von Alprazolam nachgewiesen. Dies ist der offizielle Grund für den Rückzug des SPES, die Firma äussert sich auf ihrer Website auch erstaunt über diese Kontamination. Von Glukokortikoiden wird nicht gesprochen. Unser Beispiel zeigt, dass die «Kontamination» mit Alprazolam nicht der einzige Grund ist, eine Wiedereinführung des SPES in den Markt zu verhindern, zumal beide Fremdstoffe ein gewisses Suchtpotential aufweisen.

Es ist eine wohl bekannte Tatsache, dass die zytologische wie auch die biopsische Diagnose eines malignen Mesothelioms schwierig ist. So besteht eine erhebliche Überlappung der morphologischen Charakteristika einer reaktiven und einer malignen Mesothelproliferation; beweisend für letztere ist nur das infiltrative Wachstum, was aber auch gerade in Biopsien (wie auch im vorliegenden Fall) häufig schwierig zu beweisen ist [4]. Der Begriff der «atypischen Mesothelproliferation» trägt dieser Problematik Rechnung. Wichtig ist, dass der Kliniker in Würdigung der Gesamtumstände insbesondere auch Ursachen für einen reaktiven Prozess in Erwägung zieht.

Literatur

- Knoblauch A, Schafroth U, Paky A, Galeazzi RL. Amborum spezial F und ASFO-2 Glukokortikoid-enthaltende Kräuterpräparate. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:796–802.
- Rivera JO, Verna KM. Hidden problems with herbal remedies. *Pharmacotherapy* 2000;20:874–6.
- Weinrobe MC, Montgomery B. Acquired bleeding diathesis in a patient taking PC-SPES. *N Engl J Med* 2001;16:345:1213–4.
- Battifora H, Elliott WT. Tumors of the serosal membranes. *Atlas of tumor pathology, Third Series, Fascicle 15* 1995:18–88.