


Orthostatische Synkope und Hepatitis C


Daniel Portmann^a, Stephan Albert^b, Peter E. Ballmer^a

^a Medizinische Klinik, Kantonsspital Winterthur, ^b Gastroenterologe, Winterthur

Fallbeschreibung

Ein 49-jähriger Mann wurde auf der internistischen Notfallstation zur Synkopenabklärung vorgestellt. Der 58 kg schwere Patient wurde seit 3 Monaten wegen einer chronisch aktiven Hepatitis C mit 1200 mg Ribavirin täglich und 180 µg Peginterferon-α2a einmal wöchentlich behandelt. Die letzte Peginterferongabe erfolgte am Vortag vor Spitaleintritt. Üblicherweise werden Patienten mit einem Körpergewicht unter 75 kg mit dem HCV-Genotyp-1 lediglich mit 1000 mg Ribavirin täglich behandelt. Da der Patient bereits vor 7 Jahren mit einer Interferon-Monotherapie erfolglos behandelt wurde und als primärer Therapieversager galt, wurde von einem externen Gastroenterologen bewusst eine hochdosierte Kombinationstherapie mit 1200 mg Ribavirin gewählt. Andere Medikamente wurden nicht eingenommen. Die persönliche Anamnese war bis auf die seit 10 Jahren bekannte Hepatitis C unauffällig, insbesondere waren keine kardiovaskulären und neurologischen Vorerkrankungen bekannt. Der Patient berichtete lediglich, dass er seit Therapiebeginn vor 3 Monaten mehrmals wöchentlich präsynkopale Beschwerden nach ca. 5 bis 10 Minuten im Stehen mit Schwindel und Schwarzwerden vor Augen verspürte, diese jedoch mit Hinsetzen wieder vollständig verschwanden. Am Eintrittstag kam es zu Nausea und Fieberschüben, dem Patienten ebenfalls wohlbekannte Nebenwirkungen unter dieser Kombinationstherapie, insbesondere in den ersten Tagen nach Peginterferongabe. Auf dem Weg zur Toilette zeigte der Patient eine Synkope und zog sich dabei erhebliche Verletzungen im Gesichtsbereich zu.

Bei Ankunft im Spital war der Patient bereits wieder beschwerdefrei und kardiopulmonal kompensiert mit einem regelmässigen Puls von 72/min. Der Hydratationsstatus war mit normalem Hautturgor und gut gefüllten Halsvenen ohne Hinweise für eine Hypovolämie. Die Abdomenuntersuchung zeigte keine Druckdolenz bei normalen Darmgeräuschen. Die neurologische Untersuchung war unauffällig, insbesondere bestanden bei normalem Vibrationsempfinden keine Anhaltspunkte für eine periphere Neuropathie. Das Routinelabor zeigte eine vorbestehende therapieassoziierte Thrombozytopenie von $130 \times 10^9/l$ und eine Anämie von 10 g/dl. Die Transaminasen waren seit Therapieeinleitung regredient. Aufgrund einer grenzwertigen D-Dimererhöhung von 0,8 µg/ml (Referenzwert <0,5 µg/ml) wurde trotz niedriger Vortestwahrscheinlichkeit nach Wells eine Lungenembolie szintigraphisch ausgeschlossen. Das konventionelle Thoraxröntgenbild zeigte keine kardialen Dekompensationszeichen. Das Elektrokardiogramm war normal, ebenfalls zeigten sich keine gehäuft Rhythmusstörungen während 32 Stunden der telemetrischen Überwachung. Eine bereits vor Spitaleintritt durchgeführte Echokardiographie war ohne Hinweise für eine organische Herzkrankheit. Ein Karotissinus-Druckversuch wurde nicht durchgeführt. Der Stehversuch nach Schellong ergab eine ausgeprägte orthostatische Reaktion nach 7 Minuten im Stehen (Abb. 1 ). Bei anfänglich annähernd adäquatem Kreislaufverhalten setzte nach 7 Minuten im Stehen eine massive orthostatische Reaktion ein. Nach 11 Minuten im Stehen war es zu einem systolischen Blutdruckabfall von 60 mm Hg respektive einem diastolischen Blutdruckabfall von 65 mm Hg gekommen. Zu diesem Zeitpunkt traten präsynkopale Symptome (Blässe, Unruhe und Grauerwerden vor den Augen) auf. Aufgrund des fehlenden Herzfrequenzanstieges handelt es sich um eine asympathogene orthostatische Reaktion.

Unter Therapieeinleitung mit dem Alpha-Sympathikomimetikum Midodrin (2,5 mg zweimal täglich) und Anpassung von Kompressionsstrümpfen kam es im Verlauf zu einer deutlichen Besserung der orthostatischen Hypotonie. Die zu Beginn der Hospitalisation noch angegebenen Schwindelattacken während der Mobilisation traten nach Therapieeinleitung nicht mehr auf. Ein Schellongtest im Verlauf bestätigte die subjektive Empfindung des Patienten (Abb. 2 .

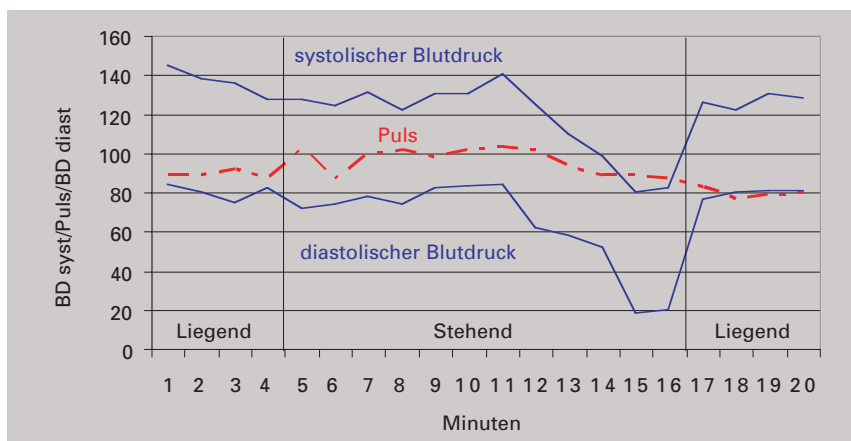


Abbildung 1. Orthostasetest nach Schellong bei Klinikeintritt.

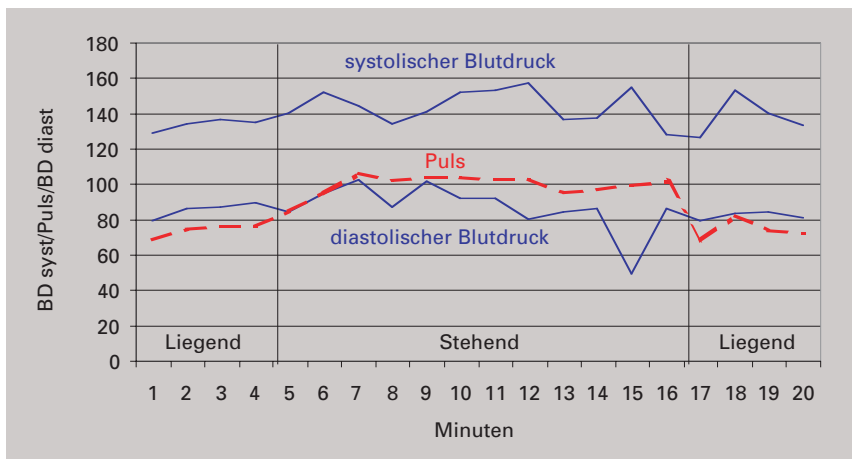


Abbildung 2. Orthostasetest nach Schellong unter Therapie mit Midodrin.

Kommentar

Die Interpretation des Schellongtests ergab aufgrund des fehlenden Herzfrequenzanstieges das Bild einer asympathogenen orthostatischen Hypotonie, welche zudem verzögert auftrat. Das protrahierte Auftreten (nach der ersten Minute im Stehen) kommt typischerweise auch bei vasovagalen Synkopen vor. Aufgrund der Anamnese von rezidivierenden Ereignissen, welche erst seit Therapieeinleitung nach 5 bis 10 Minuten im Stehen aufgetreten waren, ist eine vasovagale Ätiologie eher unwahrscheinlich. Ebenfalls passen die fehlende Bradykardie nicht ins Bild einer vasovagalen Synkope. Eine Hypovolämie, wie sie zum Beispiel im Rahmen einer Gastroenteritis vorkommen kann, wurde klinisch ausgeschlossen. Eine rhythmogene Ursache erschien uns aufgrund der rezidivierenden Schwindelattacken zu Hospitalisationsbeginn bei normaler telemetrischer Überwachung unwahrscheinlich. Eine strukturelle Herzkrankheit wurde bereits vor der Hospitalisation ausgeschlossen. Ebenfalls wurden nicht synkopale Störungen wie die Hypoglykämie (mittels wiederholten Blutzuckermessungen) und Hyperventilationsanfälle (fremdanamnestic) ausgeschlossen. Warum jedoch eine medikamentös induzierte orthostatische Kreislaufreaktion, wovon aufgrund der Anamnese auszugehen ist, nicht mit einer sympathogenen Reaktion einhergeht, bleibt unklar. Hinweise für eine autonome Neuropathie fanden sich keine, wobei diese allerdings nicht explizit durch autonome Funktionstests ausgeschlossen wurden. Da der Patient bis zur Therapieeinleitung mit Peginterferon- α 2a und Ribavirin kreislaufmässig beschwerdefrei war, ist somit am ehesten von einer ausgeprägten orthostatischen Reaktion im Rahmen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung dieser Therapie auszugehen. Um dies sicher zu beweisen, wäre ein Medikamenten-

Auslassversuch nötig gewesen. Da das Weiterführen der Therapie für den Therapieerfolg jedoch absolut prioritär war, haben wir einen passageren Auslassversuch bewusst unterlassen. Schwerwiegende orthostatische Reaktionen respektive Synkopen wurden unter dieser Therapie bislang nicht beschrieben. Typischerweise sind eher arterielle Hypertonien und supraventrikuläre Arrhythmien als häufige kardiovaskuläre Nebenwirkungen beschrieben worden. Hypotonien wurden nur vereinzelt unter der herkömmlichen Therapie mit Interferon beschrieben. Eine indische Studie von Sood und Kollegen beschreibt einen Therapieabbruch aufgrund einer schweren Hypotonie, welche jedoch nicht genauer differenziert wurde [1]. Die Ähnlichkeit des Wirkmechanismus von Interferon und der pegylierten Form lassen ein ähnliches Nebenwirkungspotential vermuten.

Mit einer Dosisreduktion des Ribavirins auf 800 mg und einer Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen liesse sich im Vergleich zur vom Patienten eingenommenen Dosis (1200 mg Ribavirin und 180 μ g Peginterferon- α 2a) die Anzahl der schweren Nebenwirkungen signifikant reduzieren, dies jedoch zu Lasten einer schlechteren Therapie-Ansprechrates. Dieser Zusammenhang konnte kürzlich in der Studie von Hadziyannis und Kollegen dargestellt werden [2]. Gleichzeitig konnte dabei gezeigt werden, dass mit einer Dosisreduktion die Zahl der vorzeitigen Therapieabbrüche wie auch Dosisanpassungen unter laufender Therapie deutlich seltener nötig waren. Gemäss Fried und Kollegen [3] ist die Kombinationstherapie mit dem pegylierten Interferon (Peginterferon- α 2a) und Ribavirin der Peginterferon-Monotherapie sowie der Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie bezüglich der anhaltenden virologischen Ansprechrate signifikant überlegen. In einer Studie von Hassanein und Kollegen konnte ausserdem gezeigt werden, dass im Gegensatz zur Monotherapie mit Peginterferon- α 2a unter der Kombinationstherapie mit zusätzlich Ribavirin ein signifikanter Verlust an Lebensqualität zu verzeichnen war [4].

Ein häufiger Grund für Dosisreduktionen ist die Entwicklung einer Hämolyse. Diese stellt eine typische Nebenwirkung der Therapie mit Ribavirin dar. In der bereits zitierten Studie von Fried und Kollegen [3] kam es unter Kombinationstherapie mit Ribavirin zu einem signifikant grösseren Hämoglobinabfall als unter Monotherapie mit Peginterferon- α 2a alleine (3,7 versus 2,2 g/dl), dies jedoch ohne Zunahme von schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen. Hadziyannis und Kollegen [2] beobachteten bei Patienten mit 800 mg Ribavirin (in Kombination mit Peginterferon) und einer Therapiedauer von 24 Wochen lediglich bei 3,4% einen Hämoglobinabfall unter 10 g/dl, wohingegen bei nicht reduzierter Ribavirindosis bei einem Therapieregime

während 48 Wochen ein solcher Abfall bei 15,4% zu verzeichnen war.

Der hier vorgestellte Patient berichtete über eine Zunahme der Schwindelattacken einhergehend mit dem Hämoglobinabfall. Eine Verstärkung der Symptome könnte allenfalls durch die begleitende Anämie erklärt werden.

Zusammenfassend sind Therapieabbrüche aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie mit Peginterferon- α 2a und Ribavirin relativ selten notwendig, so dass die Medikamentendosis in Hinblick auf den Therapieerfolg nach den gültigen Behandlungsrichtlinien gewählt werden soll. Für den

häufigsten HCV-Genotyp-1 ist eine Behandlung während 48 Wochen mit 1000/1200 mg Ribavirin (abhängig vom Körpergewicht) und 180 μ g Peginterferon- α 2a vorgesehen. Es ist durchaus möglich, dass es bei dem hier vorgestellten Patienten zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen gekommen ist, wurde er doch mit einer überdurchschnittlich hohen Ribavirindosis behandelt. Da der Patient unter der eingeleiteten Therapie mit Midodrin beschwerdefrei wurde, konnte die Kombinationstherapie ohne Dosisreduktion fortgeführt werden. Dies mit gutem Erfolg; es ist zurzeit kein Virusnachweis (PCR) mehr nachweisbar.

Korrespondenz:

Dr. med. Daniel Portmann
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
Brauerstrasse 15
Postfach 834
CH-8401 Winterthur
daniel.portmann@ksw.ch

Literatur

- 1 Sood A, Midha V, Sood N, Awasthi G. Chronic hepatitis C-treatment results in northern India. *Trop Gastroenterol.* 2002;23:172–5.
- 2 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346–55.
- 3 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
- 4 Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, et al. The impact of peginterferon alpha-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2004;40:675–81.