Unerwartete Nebenwirkung

Halluzinationen nach Hustenbehandlung

Tobias Gertsch[a], Cédric Wernli[b]

[a] Ärtzehaus Niederuzwil, Niederuzwil; [b] Mühlematt Apotheke, Oberwil

Hintergrund

Etwa 20–25% der Medikamente werden über die CYP 2D6-Enzyme metabolisiert [1]. Eine Übersicht über die wichtigsten Substanzklassen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Nebst den verschreibungspflichtigen Präparaten, welche unter der Überwachung des behandelnden Arztes stehen, finden sich auch solche, welche in der Selbstmedikation eingenommen werden können (z.B. Dextromethorphan oder Codein). Liegt nun ein unbekannter Polymorphismus vor, kann dies zu unerwünschten Nebenwirkungen oder zu Therapieversagen bei den betroffenen Patienten führen. Der vorliegende Fall beschreibt eine Patientin, welche im Rahmen einer Selbstmedikation ihren Husten behandeln wollte und eine unerwartete Nebenwirkung erfahren hat.

Fallbericht

Anamnese

Die 17-jährige Patientin berichtete, dass sie seit rund einer Woche unter Husten und Halsschmerzen leidet. Sie erhielt nach Ausführung ihrer Beschwerden in der Apotheke vor zwei Tagen ein Dextromethorphan-retard-Präparat (Dextromethorphan hydrobromid 50 mg, entspricht 37 mg Dextromethorphan). Die erste Retardkapsel wurde vorschriftsgemäss am Abend eingenommen. Am Folgemorgen litt sie bereits unter Schwindel, nahm aber trotzdem nochmals eine Retardkapsel ein. Dies führte zu einer Exazerbation des Schwindels und visuellen Halluzinationen (farbige Ringe an der Decke), grossen Pupillen und zusätzlich zu einer Kiefersperre.

Status

Klinisch zeigte sich die 17-jährige Patientin mit 55 kg Körpergewicht in leicht reduziertem Allgemeinzustand mit einem feinschlägigen Tremor der Hände und leichten Faszikulationen der Zunge. Die Pupillen reagierten seitengleich auf Licht und zeigten eine deutliche Mydriase. Der restliche Status war bland.

Befunde

Laborchemisch war das CRP mit 5,2 mg/l normal bei einer Leukozytose von 11 × 10^9/l und leicht erhöhten Granulozyten von 78,3% (Norm: 43–76%).

Diagnose

Unerwünschte Nebenwirkung auf Dextromethorphan bei CYP 2D6-Polymorphismus (Genotyp *4/*5).

Therapie

Das Dextromethorphan wurde unverzüglich gestoppt.

Verlauf

Nach Absetzen von Dextromethorphan waren alle geschilderten Symptome der Patientin innerhalb von vier Tagen vollständig regredient. Aufgrund der anamnestisch versicherten Normaldosierung wurde eine genetische Abklärung auf einen CYP 2D6-Polymorphismus durchgeführt. Das Genotyping bei der Patientin zeigte Mutationen der beiden kodierenden Allelen auf, wobei die Mutationen CYP 2D6 *4 zu einem inaktiven Enzym führt und die Mutation CYP 2D6 *5 eine Gendeletion beschreibt, wodurch kein Enzym kodiert wird [1]. Basierend auf diesem Befund konnte gezeigt werden, dass die Patientin ein sogenannter «Poor Metabolizer» ist und dadurch CYP 2D6-Substrate nur verlangsamt eliminieren kann.

Tabelle 1: Übersicht von Medikamentenklassen, die über CYP 2D6 metabolisiert werden [1].

Medikamentenklassen von CYP 2D6-Substraten	Beispiele
Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)	Clomipramin, Citalopram
Neuroleptika	Clozapin
Betablocker	Atenolol
Antiarrhythmika	Flecanaid

Korrespondenz:
Dr. med. Tobias Gertsch
Ärztehaus Niederuzwil
Bankstrasse 1
CH-9244 Niederuzwil
tgertsch[at]hin.ch

Diskussion

Poor Metabolizer sind in der europäischen Bevölkerung mit ca. 5–10% vertreten [2]. Aufgrund dieser nicht unbeachtlichen Häufigkeit muss dies einerseits bei der Therapie mit diesen Medikamenten (Tab. 1) beachtet werden und andererseits im Zusammenhang mit unerwünschten Nebenwirkungen in der Selbstmedikation berücksichtigt werden.

Codein führt bei «Poor Metabolizern» zu Therapieversagen, da bei diesen die Umwandlung in den aktiven Metaboliten Morphium und Morphium-6-Glucuronid nur verlangsamt stattfindet. Bei «Ultrafast Metabolizern» (ca. 1–2%) kommt es aufgrund der extensiven Metabolisierung von Codein zu Morphium und Morphium-6-Glucuronid, unter regulärer Dosierung, zu unerwünschten Nebenwirkungen. Bei regulärem Metabolismus wird ca. 5–10% des Codeins in die entsprechenden aktiven Metaboliten umgewandelt [2].

Dextromethorphan wird ebenfalls metabolisiert, jedoch ist die Muttersubstanz, nebst des Metaboliten Dextorphan, selber bereits pharmakologisch aktiv, wodurch «Slow Metabolizer» von entsprechenden Nebenwirkung betroffen sind.

Dextromethorphan ist in der Schweiz zur Behandlung von Husten verschiedener Genese, insbesondere trockenem Reizhusten, zugelassen [3]. Die in der Schweiz zugelassenen Dextromethorphan-haltigen Präparate sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Dextromethorphan bindet an die σ-Rezeptoren, um so den antitussiven Effekt zu bewirken, ohne dabei die μ- und δ-Rezeptoren zu bedienen, wie die klassischen Opiate. In höheren Dosen, im Zusammenhang mit Missbrauch bei Kindern und Adoleszenten, antagonisiert Dextromethorphan die NMDA-Rezeptoren (ähnlich wie Phencyclidin [PCP] oder Ketamin), wodurch sogenannte ausserkörperliche Erfahrungen erlebt werden, ebenfalls werden adrenerge Effekte beobachtet. Leichte Intoxikationen zeigen eine Tachykardie, Hypertonie, Erbrechen, Mydriasis, Schwitzen, Nystagmus, Euphorie, Verlust der motorischen Koordination und Kichern oder Lachen. Moderate Intoxikationen zeigen überdies Halluzinationen und einen schleppenden Gang. Patienten mit schwerer Intoxikation sind agitiert oder somnolent. Stark agitierte Patienten können eine Hyperthermie und eine metabolische Azidose entwickeln [5].

Bei der erwähnten Patientin konnte anamnestisch ein Missbrauch ausgeschlossen werden, weshalb andere Ursachen für diesen Zustand gesucht werden mussten. Die erfolgreiche Dechallenge mit Dextromethorphan führte zur Verdachtsdiagnose eines «Slow Metabolizers». Aufgrund der mangelnden Elimination akkumuliert bei diesen Patienten Dextromethorphan sowie der aktive Metabolit (Dextorphan), wodurch es zur Intoxikation mit den entsprechenden Symptomen kommen kann, obwohl die zugelassene Dosierung eingehalten wurde.

Tabelle 2: Übersicht zugelassener Dextromethorphan-haltiger Spezialitäten in der Schweiz [4].

Amavita Dextromethorphan (plus Retard-Formulierung)
Apotheke zur Eiche Antitussivum
Bexin®
Bexomed®
Calmerphan-L®
Calmesin-Mepha®
Coop Vitality Dextromethorphan (plus Retard-Formulierung)
Dextro-Med®
Ernedrin®
Hicoseen® N Antitussivum
Irotussin® Antitussivum
MAKU Antitussivum mit Dextromethorphan
Oberland Apotheke Hustenstiller
Pulmofor® (plus Retard-Formulierung)
Bisolvon® Dextromethorphan
Pretuval®, Pretuval® C
Vicks MediNait®

Schlussfolgerungen für die Praxis

Bei unerwarteten Nebenwirkungen nach Dextormethorphan-Einnahme sollte auch an einen CYP 2D6-Polymorphismus gedacht und ggf. abgeklärt werden, da im Hinblick auf vielerlei Medikationen (z.B. Morphium und Neuroleptika) die Dosen angepasst werden müssen. Es empfiehlt sich bei fehlender Erfahrung des Patienten mit Dextromethorphan auf eine Retard-Formulierung zu verzichten, um vorab die Verträglichkeit zu prüfen.

Finanzierung/Interessenkonflikte
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J. 2004;5(1):6–13.
2 Crews KR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(4):376–82.
3 Swissmedic. Fachinformation zu Bexin®-Hustensirup. www.swissmedicinfo.ch (besucht am 17.2.2015).
4 Swissmedic. Suchbegriff «Dextormethorphan» (Wirkstoff). www.swissmedicinfo.ch (besucht am 17.2.2015).
5 Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. Subst Abuse Rehabil. 2013;4:75–82.