

# Blutungen bei Vitamin-K-Mangel unter Orlistat

Martina Bank<sup>a\*</sup>, Pharmazeutin; PD Dr. med. Stefan Weiler<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup> Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich;

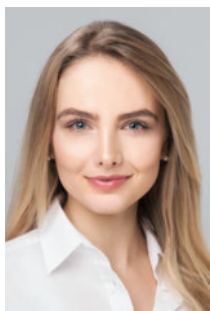
<sup>b</sup> Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

\* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

<b>Folgen der UAW:</b>	Hospitalisation
<b>Verlauf:</b>	Ohne Schaden erholt
<b>Kausalitätsbeurteilung:</b>	Möglich

## Der klinische Fall

Die 55-jährige Patientin (Körpergewicht 98 kg) nahm bei Adipositas zur Gewichtsreduktion 120 mg Orlistat ein. Zwei Monate später manifestierte sich bei ihr spontan ein Hämatom am linken Unterschenkel. Nach weiteren zwei Monaten kam es zu einer atraumatischen Urogenitalblutung, woraufhin die Patientin hospitalisiert wurde. Anamnestisch berichtete sie über mehrere Epistaxisepisoden. Frühere Blutungsprobleme respektive postoperative Blutungskomplikationen wie etwa nach Hysterektomie waren nicht vorgekommen. Tabelle 1 listet die Eintrittsmedikation auf. Die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten oder neueren Antikoagulanzen wurde verneint. In der klinischen Untersuchung zeigten sich mehrere diffuse Hämatome. Laborchemisch ergab sich ein INR-Wert von >5,0, ein Quick-Wert von <7% (Norm: 70–100%), eine aPTT von 122 s (Norm: 25–335 s), eine deutliche Verminderung der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II (26%), VII (20%), IX (25%) und X (21%; Norm: 70–120%) im Gegensatz zu nicht Vitamin-K-abhängigen Faktoren. Eine Anämie bestand bei einem Hämoglobinwert von 81 g/l (Norm: 120–155 g/l). Die Leber- und Nierenfunktion waren unauffällig, der Kreatininwert lag bei 59 µmol/l. Der Patientin wurden notfallmässig Vitamin K, zwei Ery-



Martina Bank



Stefan Weiler

throzytenkonzentrate sowie vier Konzentrate von gefrorenem Frischplasma verabreicht. Orlistat wurde daraufhin abgesetzt. In der Folge kam es zur Normalisierung der Gerinnung, die Patientin erholte sich vollständig.

Bei einer Ureterorenoskopie wurden histologisch keine malignen Zellen nachgewiesen.

## Klinisch pharmakologische Beurteilung

Orlistat ist ein potenter, spezifischer und langwirksamer Hemmstoff der Pankreaslipase, der im Magen-Darm-Trakt wirkt. Durch das inaktivierte Enzym wird die Fettsorption im Dünndarm vermindert, da Triglyzeride in Nahrungsfetten nicht mehr in leicht zu resorbierende freie Fettsäuren und Monoglyzeride hydrolysiert werden. In der Schweizerischen Fachinformation zum Beispiel von Xenical® (einem Präparat mit dem Wirkstoff Orlistat) wird unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» darauf hingewiesen, dass «die Behandlung mit Orlistat potenziell auch die Resorption von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) beeinträchtigen kann». Unter der Rubrik «Unerwünschte Arzneimittelwirkung» (UAW) sind in dieser Fachinformation keine Vitamin-K-Mangelzustände oder Blutungsereignisse (ausser rektale Blutungen) beschrieben [1]. Die US-Datenbank Micromedex® berichtet allgemein von Vitaminmalabsorptionen als UAW [2].

In klinischen Studien war die Resorption von fettlöslichen Vitaminen durch Orlistat zum Teil erniedrigt [3–5].

Tabelle 1: Eintrittsmedikation der Patientin.

Arzneimittel	Tagesdosis	Applikation	Indikation
Orlistat	120 mg	p.o.	Adipositas
Cipralax® (Escitalopram)	20 mg	p.o.	Depression
Crestor® (Rosuvastatin)	10 mg	p.o.	Hyperlipidämie
Esomep® (Esomeprazol)	80 mg	p.o.	Keine Angaben
Meto Zerok® (Metoprolol)	100 mg	p.o.	Arterielle Hypertonie
Rasilez HCT (Aliskiren, Hydrochlorothiazid)	300/25 mg	p.o.	Arterielle Hypertonie
Lodine® retard (Etodolac)	600 mg	p.o.	Rückenschmerzen
Sirdalud® (Tizanidin)	6 mg	p.o.	Rückenschmerzen

**Tabelle 2:** Funktion der fettlöslichen Vitamine, der Einfluss von Orlistat und die Folgen einer Hypovitaminose [3–5, 9].

Fettlösliche Vitamine	Einfluss von Orlistat	Potentielle Folgen einer Hypovitaminose
<b>Vitamin A</b> (Retinal, Retinol, Retinsäuren)	Reduktion von Vitamin A nicht ausgeschlossen	Nachtblindheit Xerophthalmie und Keratomalazie Wachstumsstörungen Knochenbildungsstörungen Schuppige Hauterkrankungen (Hyperkeratosen, Ichthyosis) Beeinträchtigung des Immunsystems In Schwangerschaft: Fetus-Missbildungen möglich
<b>Vitamin D</b> (Cholecalciferol, Ergocalciferol)	Signifikante Reduktion von Vitamin D bereits nach 1 Monat möglich	Rachitis Osteomalazie Osteoporose
<b>Vitamin E</b> (Tocopherole)	Reduktion von Vitamin E um 40–60% möglich	Hämolytische Anämie Neuromuskuläre Störungen wie Ataxie, sensorische und motorische Neuropathie Muskelschwäche Lipofuszinlagerungen in der Haut und Alterspigmente Netzhautdegeneration
<b>Vitamin K</b> (Phyllochinon, Menachinon, Menadion)	Reduktion von Vitamin K möglich	Gestörte Blutgerinnung z.B. mit Schleimhautblutungen, Nasenblutung, Hämatomen, Meläna und Hämaturie Abnahme der Knochendichte und Knochenbrüche

Unzureichende Reserven oder spezifische Bedingungen (z.B. dunkle Hautfarbe bei Vitamin D [5]) können auch als Risikofaktoren eine Rolle spielen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über Interaktionen von Orlistat mit fettlöslichen Vitaminen sowie deren potenzielle Mangelzustände.

Andererseits kann auch die Resorption verschiedener Medikamente, vor allem lipophiler, durch Orlistat beeinflusst werden. Ein Beispiel wäre das Immunsuppressivum Ciclosporin mit einer engen therapeutischen Breite und der Notwendigkeit für Spiegelmessungen bei Kombination mit Orlistat [6]. Eine Wirkung von Orlistat auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin konnte zwar bei gesunden Probanden in einer Kurzzeitstudie nicht festgestellt werden [7]. Bei einem 66-jährigen Patienten mit bekanntem chronischem Vorhofflimmern wurde aber nach Behandlungsbeginn mit Orlistat von einer INR-Erhöhung bei bislang stabiler Warfarintherapie berichtet [8]. Durch die reduzierte Resorption von fettlöslichem Vitamin K im Rahmen einer Orlistattherapie kann eine Dosisreduktion von Vitamin-K-Antagonisten notwendig werden, weshalb Koagulationsparameter engmaschig kontrolliert werden sollten. Mit den Substanzen der Begleitmedikation sind aber keine pharmakokinetischen Interaktionen beschrieben. In der Fachinformation zur Begleitmedikation werden formal ebenfalls Blutungen, wie beispielsweise im Rahmen einer Thrombozytopenie, beschrieben. Verlängerte Blutungszeit sowie hämorrhagische Manifestationen wurden auch unter der Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wie Escitalopram berichtet. Aufgrund der

Ätiologie mit nachweislich verminderten Vitamin-K-abhängigen Faktoren sind die Begleitmedikamente allerdings als alternative Auslöser eher unwahrscheinlich. Zur Sicherstellung einer geeigneten Ernährungsweise sollten Patienten gerade unter Orlistat, die sich zur Gewichtskontrolle diätetisch ernähren, angewiesen werden, auf einen hohen Obst- und Gemüseanteil der Kost zu achten. Die Einnahme eines ergänzenden Multivitaminpräparates kann in Erwägung gezogen werden. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine pharmakokinetische Interaktion auf Resorptionsebene: Durch Orlistat wird die Fettresorption und somit auch die Resorption von lipophilen Substanzen vermindert. Bei einer zeitlichen Trennung der Interaktionspartner kann diese unerwünschte Wechselwirkung umgangen werden. Falls eine ergänzende Multivitaminabgabe angedacht wird, sollte diese daher mindestens zwei Stunden nach Einnahme von Orlistat wie zum Beispiel vor dem Schlafengehen erfolgen [1].

Fettaufnahmehemmer wie Orlistat dienen kurzfristig der ergänzenden Therapie zur Gewichtsreduktion bei adipösen oder übergewichtigen Patienten mit begleitenden Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes, Hyperlipidämie und/oder Hypertonie. Im Rahmen einer gesunden und langfristigen Gewichtsabnahme sollte stets eine Ernährungsumstellung in Verbindung mit körperlicher Aktivität erfolgen. Zu einer ausgewogenen Ernährung gehören ebenfalls Fette, insbesondere ungesättigte Fettsäuren, die zum Erhalt vieler Stoffwechselfunktionen, zum Zellaufbau sowie Transport und zur Aufnahme fettlöslicher Stoffe wie auch von Vitaminen beitragen.

## Schlussfolgerung

Zwischen dem Therapiebeginn mit Orlistat und dem Auftreten der Symptome besteht ein plausibler zeitlicher Zusammenhang. Die Normalisierung der Gerinnung nach Sistieren des Orlistat kann bedingt als positive Dechallenge gewertet werden.

Zusammenfassend wurde in Anbetracht des zeitlichen Zusammenhangs, des plausiblen pharmakodynamischen Mechanismus mit Vitamin-K-Mangel und fehlenden Hinweisen auf nichtmedikamentöse alternative Ursachen, jedoch möglicher mangelnder (absoluter) Zufuhr von Vitamin K, die Kausalität zwischen der Anwendung von Orlistat und dem Auftreten der Blutungskomplikationen gemäss den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation und des «Council for International Organizations of Medical Sciences» (CIOMS) als möglich beurteilt.

### Disclosure statement

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

### Literatur

- 1 Schweizerische Arzneimittelinformation Xenical® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch); Zugriff am 20.1.2018).
- 2 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (Zugriff am 20.1.2018).
- 3 Melia AT, Koss-Twardy SG, Zhi J. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:647–53.
- 4 Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf.* 2008;31:53–65.
- 5 McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy.* 2002;22:814–22.
- 6 Nagele H, Petersen B, Bonacker U, Rödiger W. Effect of orlistat on blood cyclosporin concentration in an obese heart transplant patient. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:667–9.
- 7 Zhi J, Melia AT, Guercioli R, Koss-Twardy SG, Passe SM, Rakhit A, Sadowski JA. The effect of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:659–66.
- 8 MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM. Orlistat enhances warfarin effect. *Ann Pharmacother.* 2003;37:510–2.
- 9 Sassan Pazirandeh. Clinical symptoms of selected vitamin deficiencies. In: UpToDate. Alison G Hoppin (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff am 19.1.2018).

### Korrespondenz:

PD Dr. med. Stefan Weiler,  
PhD, MHBA  
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich  
Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie  
UniversitätsSpital Zürich  
und Universität Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[Stefan.Weiler\[at\]usz.ch](mailto:Stefan.Weiler[at]usz.ch)