

MUNW

Erhalten
24. OKT. 1934
Univ.-Bibl. München
Klin. Gaffnerstr.



Arbeitswerke der
Hörbehinderte

Offenes Ohr für Akustiker

Exemplarische

Praxismagazin: Wie ist die Rechtslage?

Fallstricken

Arzthonorar
nach Vereinbarung

Aktuelle Medizin**Medienschau** 4**Nachrichten** 9**Leserforum**Von der Schweigepflicht ent-
bunden – durch Überweisungs-
schein? (B. Huhn) 10

Schlußwort (Ch. Dierks) 10

ExpertenmeinungAtemalkoholkontrolle kontra Blut-
alkoholkontrolle: Gehört die Blut-
abnahme der Vergangenheit an? 10**Report**Möglichkeiten – und Grenzen
apparativer Hörhilfen: Technische
Wunderwerke im Ohr 17**Aus internationalen Fachzeitschriften**Letztes Wort zur prophylaktischen
Sklerosierung von Ösophagus-
varizen 24Diabetes-Prophylaxe durch
körperliche Aktivität 24Misoprostol verhindert Magen-
ulzera unter Antirheumatika 24Langzeitprognose der stummen
Myokardischämie 27Wieviele Lipidparameter zur
Beurteilung des kardialen Risikos? 27Stationäre Alkoholentzugsbe-
handlung besser als ihr Ruf 28Brauchen wir Lidocain-Spray
für die Gastroskopie? 28**Editorial**

N. Zöllner

**Bedeutung der Kasuistik für
die Medizin** 637/31**Originalia**

Ch. Manke, Ch. Keller,

G. Wolfram, N. Zöllner

Aortenstenose und KHK als**Frühmanifestation familiärer****Hypercholesterinämie** 638/32

M. Klüglich, S. Reder,
H. Holzgreve, M. Middeke
**Sporadische adrenomedulläre
Hyperplasie mit Hypertonie:
ein eigenes Krankheitsbild** 640/36

H. S. Fießl, W. Zoller,
H. Kellner, J. Bogner
**Idiopathische Retroperitoneal-
fibrose** 643/41

E. Jonatha, Ch. Keller, J. Bogner,
N. Zöllner
**Tumorverdächtige Leberver-
änderungen unter Pyridyl-
methanol-Therapie** 647/49

I. Kamilli, G. Rauh, K. G. Riedel,
M. Landthaler, N. Zöllner
**Chronische rezidivierende Poly-
(peri)chondritis** 649/53

Seminar

Urologie, Folge 5
V. M. Beer, A. Schilling
Hodentumoren 651/57

Praxismagazin

Urteile und Paragraphen
Wenn der GOÄ-Rahmen zu eng
erscheint: Honorarvereinbarungen
zulässig? 63

Onkologie
Nachsorge bei Patienten mit
Magenkarzinom 66

Pharma-Informationen
Tannacomp® 69
Naftifin und Terbinafin 71
Hepa-Merz® 72

Pharma-Nachrichten 75

Impressum 76

Mitteilungen 76

Vorschau 77

Explorator
Brustbewußt 77

Insel
„Ganzohrsein“ 78

Tumorverdächtige Leberveränderungen unter Pyridylmethanol-Therapie

E. Jonatha, Ch. Keller, J. Bogner, N. Zöllner

Bei einer 54jährigen Patientin kam es zwei Jahre nach Beginn einer Therapie mit Pyridylmethanol wegen einer Hypercholesterinämie zu unspezifischen Oberbauchbeschwerden mit leichtem Anstieg der Leberenzyme. Mittels Sonographie und Computertomographie konnten tumorverdächtige Leberveränderungen nachgewiesen werden. Histologisch ergab sich jedoch ein nicht malignitätsverdächtiger, unspezifischer Befund. Die Laborwerte normalisierten sich innerhalb von vier Wochen, die morphologischen Leberveränderungen innerhalb von vier Monaten nach Absetzen des Medikamentes vollständig. Vermutlich hat es sich um eine Fettverteilungsstörung unter Pyridylmethanol gehandelt. Eine derartige Nebenwirkung wurde vorher erst bei zwei Patienten beschrieben.

Suspected Tumorous Changes in the Liver During Therapy with Pyridylmethanol: Two years following the initiation of treatment with pyridylmethanol for hypercholesterolaemia, a 54-year-old female patient developed non-specific epigastric complaints associated with a slight increase in liver enzymes. Suspected tumorous changes in the liver were verified by sonography and CT scan. Histologically, however, the findings were nonspeci-

fic, and not suspect of malignancy. The laboratory parameters returned to normal within 4 weeks, and complete normalisation of the morphological changes of the liver was seen within 4 months of discontinuation of the drug. The cause is assumed to have been a disorder of fat distribution under pyridylmethanol. Such a side effect had so far only been described in two patients.

Die Nikotinsäure wird seit 1958 erfolgreich zur Therapie der Hypercholesterinämie eingesetzt. Die Cholesterinsenkung ist anhaltend, und die Prognose der Erkrankung wird verbessert [1]. Wir verordnen in dieser Indikation seit 1960 Pyridylmethanol, den Alkohol der Nikotinsäure, in einer Retardpräparation (Ronicol® retard) und konnten schon vor Jahren zeigen, daß dieses Derivat im Vergleich zu reinen Nikotinsäurepräparaten weniger Nebenwirkungen hat [7, 8]. Im folgenden berich-

ten wir über eine seltene Nebenwirkung dieser Therapie.

Kasuistik

Anamnese: Die 54jährige Patientin wurde wegen einer familiären Hypercholesterinämie mit LDL-Rezeptor-Defekt seit Oktober 1988 mit Tagesdosen von 0,9 g Pyridylmethanol und 16 g Colestyramin behandelt. Die Patientin litt außerdem an einem milden Diabetes mellitus Typ II a, der mit 3,5 mg

Glibenclamid behandelt wurde. Sie stellte sich im Oktober 1990 mit einem dumpfen Druckgefühl im Oberbauch, leichter Übelkeit und gelegentlichem morgendlichen Erbrechen vor.

Klinischer Befund: Die körperliche Untersuchung war bis auf einen diffusen epigastrischen Druckschmerz ohne Abwehrspannung unergiebig. Die Leber war von normaler Größe und Konsistenz, nicht druckempfindlich.

Laboruntersuchungen: Bei den Laboruntersuchungen zeigten sich eine leichte Erhöhung der Transaminasen und ein deutlicher Anstieg der alkalischen Phosphatase gegenüber den Voruntersuchungen innerhalb des Normalbereiches (Tabelle). Die Lipide und Lipoproteine waren unter Therapie normal.

Bildgebende Verfahren: Bei der Sonographie zeigten sich landkartenartige, inhomogene, unscharf begrenzte, echoreiche Strukturen im gesamten rechten Leberlappen (Abb. 1). Im Computertomogramm fanden sich multiple, teils konfluierende hypodense, bis 4 × 5 cm große Areale mit deutlich verringerter Kontrastmittelaufnahme (Abb. 2 u. 3). Insgesamt bestand der dringende Verdacht auf eine tumoröse Infiltration des rechten Leberlappens.

Histologie: Ein Gewebszylinder, der mittels ultraschallgezielter Punktion aus dem beschriebenen Areal gewonnen wurde, zeigte erhaltene Läppchenstruktur, unauffällige Portalfelder und periportal einzelne Gruppen von Lochkernen und Kernglykogenese. Es fanden sich keine Verfettung, kein zirrhotischer Umbau, keine Fibrose, keine Cholestase, insbesondere auch keine Hinweise auf einen malignen Prozeß.

Verlauf: In der Annahme einer Fettverteilungsstörung der Leber beendeten wir die Therapie mit Pyridylmethanol am 4. 10. 1990; Cholestasen wurden im Zusammenhang mit dieser Medikation beschrieben [2, 4]. Die

Tabelle: Leberwerte (im Serum) unter der Therapie mit Pyridylmethanol (bis 4. 10. 1990) und nach Absetzen (ab 4. 10. 1990).

	7. 12. 89	31. 5. 90	4. 10. 90	31. 10. 90	15. 2. 91
GOT (U/l)	14	21	41	18	13
GPT (U/l)	18	22	36	23	19
Gamma-GT (U/l)	10	17	17	18	10
Alk. Phosphatase (U/l)	85	155	171	124	77

Dr. med. E. Jonatha, Prof. Dr. med. Ch. Keller, Dr. med. J. Bogner, Prof. Dr. med. N. Zöllner, Medizinische Poliklinik der Universität, Pettenkoferstr. 8 a, 8000 München 2.

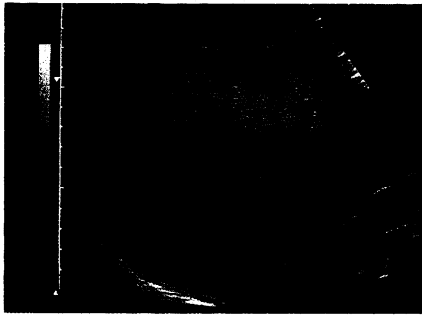


Abb. 1: Ultraschalluntersuchung des Abdomens (Flankenschnitt) 10/1990: Landkartenartige, inhomogene, unscharf begrenzte, echoreiche Strukturen im gesamten rechten Leberlappen.

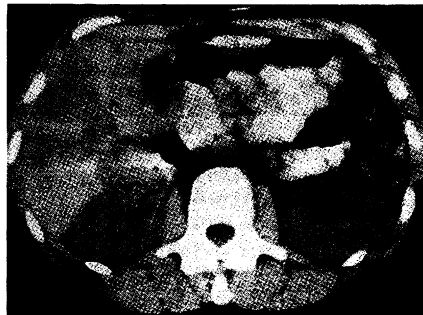


Abb. 2: Computertomographie des Abdomens ohne Kontrastmittel 10/1990: Multiple, teils konfluierende, hypodense 4 x 5 cm große Areale im rechten Leberlappen.



Abb. 3: Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel 10/1990: Deutlich verringerte Kontrastmittel-Aufnahme in den vorher hypodensen Arealen.

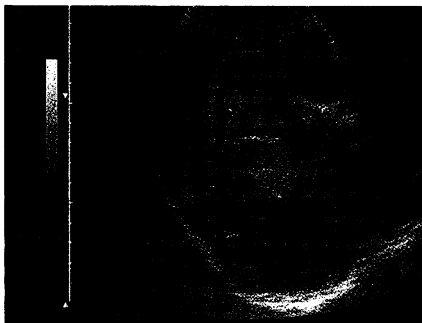


Abb. 4: Ultraschalluntersuchung des Abdomens (Flankenschnitt) 2/1991: Völlig homogene Darstellung des rechten Leberlappens. Die rechte Niere ist mit dargestellt.

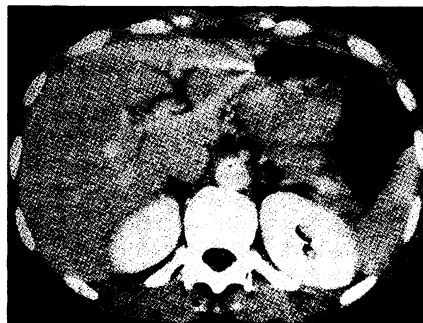


Abb. 5: Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel 2/1991: Vollständige Rückbildung der Veränderungen im rechten Leberlappen.

Therapie mit Glibenclamid und Colestyramin wurde fortgeführt. Innerhalb von vier Wochen normalisierte sich nicht nur das Befinden der Patientin, sondern auch die Laborkonstellation (s. Tabelle; ab dem 31. 10. 1990). Die morphologischen Veränderungen der Leber waren sonographisch und computertomographisch bereits nach zwei Monaten rückläufig. Nach insgesamt vier Monaten wurde ein Normalbefund erhoben (Abb. 4 u. 5). Die Hypercholesterinämie wird derzeit nur mit Colestyramin behandelt.

Diskussion

Histologische Veränderungen der Leber während einer Therapie mit Nikotinsäure oder Pyridylmethanol sind

nur selten beschrieben worden [2, 4, 5]. Sie beinhalten lympho-histiozytäre Infiltrationen der Portalfelder mit geringer Vermehrung der Kollagenfasern, wenige Einzelzellnekrosen und gelegentliche Leberzellverfettung. Unter Therapie mit einer in den USA erhältlichen Retardpräparation der Nikotinsäure wurden drei Fälle einer schweren nekrotisierenden Hepatitis beschrieben [4, 7]. Vergleichbare Beobachtungen wurden bei der Therapie mit Pyridylmethanol, dem Alkohol der Nikotinsäure, nicht gemacht. Die tumorverdächtigen Veränderungen, die bei unserer Patientin in der Sonographie und im Computertomogramm der Leber erfasst wurden, sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Allerdings haben wir derartige Veränderungen be-

reits zweimal beobachtet [3]. Ob die Reexposition zum Wiederauftreten der Befunde führt, ist nicht untersucht worden.

Pyridylmethanol wird schon seit vielen Jahren langfristig zur Therapie der Hypercholesterinämie eingesetzt, und die beschriebenen tumorverdächtigen Leberveränderungen waren mittels Sonographie und Computertomographie eindrucksvoll und gut erkennbar. Deshalb dürfte es sich um eine äußerst seltene Nebenwirkung handeln. Übelkeit, Erbrechen, diffuse Bauchschmerzen sowie Transaminasenanstieg und Cholestasezeichen während einer Therapie mit Pyridylmethanol sollten deshalb zu gezielter Diagnostik und Absetzen des Arzneimittels führen.

Dokumentation: D3, D11 – C6 Nikotinsäure, Pyridylmethanol – Leberveränderungen (tumorverdächtige)

Literatur

1. Berge, K. G. et al.: Hypercholesterolemia and nicotinic acid. A long-term study. *Amer. J. Med.* 31 (1961) 24–36.
2. Christensen, N. A. et al.: Nicotinic acid treatment of hypercholesterolemia, comparison of plain and sustained action preparations, and report of two cases of jaundice. *J. Amer. med. Ass.* 177 (1969) 546–550.
3. Keller, Ch. et al.: Unusual but reversible hepatic lesions following long-term treatment with pyridylcarbinol for familial hypercholesterolemia. *Klin. Wschr.* 66 (1988) 647–650.
4. Mullin, G. E., Greenson, J. K., Mitchell, M. C.: Fulminant hepatic failure after ingestion of sustained-release nicotinic acid. *Ann. int. Med.* 111 (1989) 253–255.
5. Patterson, D. J. et al.: Niacin hepatitis. *Sth. med. J.* 76 (1983) 239–240.
6. Zöllner, N., Gudenzi, M.: Behandlung der Hypercholesterinämie mit Beta-Pyridylcarbinol. *Med. Klin.* 61 (1966) 1966–2002 und 2036–2040.
7. Zöllner, N., Schmidt-Garve, H.J., Wolfram, G.: Behandlung der Hypercholesterinämie. III. Erfolge einer fünfjährigen Dauerbehandlung. *Med. Klin.* 66 (1971) 474–484.
8. Zöllner, N., Keller, Ch., Wolfram, G.: The treatment of hypercholesterolemia with beta-pyridylcarbinol. Part 5 (Report of 16 cases with severe hypercholesterolemia treated for 12 years). *Atherosclerosis* 26 (1977) 611–615.