

Methämoglobinämie unter Dapson

Amany El Gedaily^a, eidg. dipl. Apothekerin; PD Dr. med. Stefan Weiler^{a,b}

^a Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich;

^b Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Folgen der UAW:	Hospitalisiert
Verlauf:	Ohne Schaden erholt
Kausalitätsbeurteilung:	Wahrscheinlich

Der klinische Fall

Die 17-jährige Patientin (60 kg Körpergewicht) wurde aufgrund einer Blauverfärbung der Lippen, der Finger und der Zehen sowie Kopfschmerzen, Schwindel und starker Müdigkeit im Spital vorstellig. Bei Eintritt betrug der Blutdruck 126/64 mm Hg bei einem Puls von 143/min. Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Palpitationen waren bei der Patientin nicht vorhanden. Am Abend zuvor hatte sie einmalig 6 Tabletten à 50 mg von Dapson-Fatol® (entspricht 300 mg Dapson) zur Behandlung einer Akne vulgaris und 1 Kapsel Isotretinoin-Mepha Solucaps® (Isotretinoin 20 mg) eingenommen. In der arteriellen Blutgasanalyse wurde initial ein Methämoglobinwert von 27,9% festgestellt. Unter Gabe von 15 Liter Sauerstoff betrug die Sättigung 88%. Es erfolgte die kumulative Gabe von 420 mg Methylenblau (entspricht 7 mg/kg Körpergewicht) über 3 Tage, worunter sich die Methämoglobinämie langsam besserte. Bei stets stabilem Hämoglobin und normwertigen Hämolyseparametern konnte eine Hämolyse ausgeschlossen werden. Fünf Tage nach der Dapson-Einnahme erschien die Patientin erstmals nicht mehr zyanotisch. Die Patientin konnte nach einer Woche wieder entlassen werden. Informationen bzgl. einer angeborenen Störung wie Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase oder Methämoglobin-Reduktase liegen nicht vor.



Amany El Gedaily

Klinisch pharmakologische und toxikologische Beurteilung

Dapson-Fatol® (Dapson) ist ein bakterizid wirkendes Sulfon-Anilin-Antibiotikum, welches vergleichbar mit Sulfonamiden die Dihydrofolsäure-Synthese hemmt. Eine Tablette Dapson enthält 50 mg des Wirkstoffs. Dapson ist in der Schweiz nicht zugelassen. Je nach Indikation beträgt die empfohlene Dosierung zwischen 50–200 mg oder kurzfristig auch 300 mg. Somit liegt im vorliegenden Fall keine Überdosierung vor. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch, wobei unter ande-



Stefan Weiler

rem Dapson-Monohydroxylamin entsteht, welches im Verdacht steht, für die unerwünschten hämatologischen Wirkungen verantwortlich zu sein. Die biologische Halbwertszeit von Dapson beträgt im Mittel 20 Stunden mit einer starken Varianz von 14–83 Stunden, was zu einer länger anhaltenden Wirkung als auch Nebenwirkungen führen kann. Im Durchschnitt wären nach circa 4 Tagen damit über 90% der Substanz aus dem Körper eliminiert. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) können dosisabhängig Hämolyse (häufig), Methämoglobinämie (selten) und Zyanose ohne Angabe von Häufigkeiten auftreten [1].

Methämoglobinämie entsteht durch einen höheren Gehalt von Methämoglobin gegenüber Hämoglobin, was durch eine erhöhte Methämoglobin-Produktion oder eine verminderte Reduktion verursacht sein kann. Methämoglobin trägt im Gegensatz zu Hämoglobin (mit reduziertem Eisen [Fe⁺⁺]) oxidiertes Eisen (Fe⁺⁺⁺), das Sauerstoff nicht binden kann, was zu einer funktionellen Anämie führt. Im gesunden Organismus besteht ein Steady-State zwischen Hämoglobin und Methämoglobin (der oxidierten Form von Hämoglobin), wobei eine spontane Umwandlung stattfinden kann. Methämoglobin macht dabei maximal 1% des gesamten Hämoglobins aus. Die «toxische Dosis» von Methämoglobin ist variabel und abhängig von intrinsischen Faktoren, wie z.B. dem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel oder einer kongenitalen Methämoglobinämie-Reduktase-Defizienz, die für dessen Abbau nötig sind [2, 3]. Durch verminderte Enzymaktivität kann Methämoglobin nicht zu normalem Hämoglobin reduziert werden und akkumuliert im Organismus [4]. Gemäss Fachinformation von Dapson ist daher auch bei Patienten mit erblichem Mangel an G6PD das Risiko von Nebenwirkungen deutlich erhöht. In Abhängigkeit der Indikationsdringlichkeit wird eine Vermeidung oder eine Halbierung der Dosis empfohlen [1].

Eine Methämoglobinämie kann aber auch erworben sein. In den meisten Fällen ist eine Medikamenten-überdosierung, die Einnahme von Medikamenten in der Standarddosierung oder auch gewerbliche Gifte wie Nitro- und Aminoverbindungen verantwortlich [4, 5]. Dapson und topische Anästhetika, wie Benzocain, Lidocain und Prilocain, gehören dabei zu den

Tabelle 1: Mit Methämoglobinämie assoziierte Substanzen [2, 4, 8, 11].

Wirkstoffklasse	Substanzen	Beispiele verfügbarer Präparate in CH
Lokalanästhetika	Lidocain	Xyloneural®
	Prilocain	Emla® ² , Anesderm® ² , Oraqix®
	Benzocain	Benzocaine PD®
Antibiotika	Dapson*	–
	Chloroquin	Plaquenil® ¹ , Nivaquine® ¹
	Primaquin*	–
	Trimethoprim, Sulfonamide	Nopil forte® ¹ , Bactrim® ¹
Analgetika	Phenazopyridin*, Phenacetin*	–
	Paracetamol	Panadol® ² , Dafalgan® ² usw.
Nitrate	Amylnitrit («Poppers»)	–
	Ammoniumnitrat	
	Kaliumnitrat	
	Natriumnitrat usw.	
Stickoxide	Stickstoffmonoxid	–
	Stickstoffdioxid	–
Anderes	Methylenblau	–
	Aniline, Chlorate	Textilfarbstoffe, chem. Industrie
	Metoclopramid	Paspertin®, Primperan®
	Nitroglycerin	Perlinganit® ² , Nitroderm® TTS
	Kaliumpermanganat	–
	Wasserstoffperoxid	Desinfektionsmittel
	Paraquat	Herbizide

* nicht zugelassen in CH

1 = gemäss entsprechender Fachinformation kontraindiziert bei G6PD-Mangel

2 = gemäss entsprechender Fachinformation Warnhinweis bei G6PD-Mangel

häufigsten Ursachen der erworbenen Methämoglobinämie (Tab. 1). Sogar die topische Anwendung von Dapson kann mit einer schweren Methämoglobinämie assoziiert sein [6, 7].

Patienten, die an einer erworbenen Methämoglobinämie leiden, weisen Symptome auf Grund einer

akuten Sauerstoffunterversorgung auf (Tab. 2). Die Symptome variieren abhängig vom Schweregrad der Methämoglobinämie. Vorerkrankungen wie Anämien, Herz- und Lungenerkrankungen sowie das Vorhandensein eines G6PD-Mangels und anschliessender Hämolyse können die Toxizität einer Methämoglobinämie erhöhen [4, 9].

Eine Methämoglobinämie lässt sich anhand des Methämoglobin-Gehaltes feststellen. Der plötzliche Eintritt von Zyanose, Hypoxie, die sich durch eine Sauerstoffverabreichung nicht verbessert, und die Braunverfärbung des Blutes zeigen sich ab einem Methämoglobin-Gehalt von 15%. Mittels CO-Oxymeter kann zudem eine Differentialdiagnose gegenüber anderen Hypoxie-induzierenden Erkrankungen (Kohlenmonoxidüberdosierung, Sulfhämoglobinämie) gestellt werden [5, 9]. Die Pulsoxymetrie ist dabei nicht verlässlich, da der Grad der Hypoxämie bei Patienten mit schwerer Methämoglobinämie und nach Methylenblau falsch eingeschätzt wird [5]. Bei Patienten mit G6PD-Mangel kann Methylenblau zu einer Verschlechterung der Methämoglobinämie führen mit dem Risiko einer Hämolyse. Risikopopulationen für G6PD-Mangel sind z.B. Patienten afroamerikanischer, mediterraner oder südostasiatischer Herkunft sowie mit familiärer Prädisposition [4, 10]. Ein Vorscreening bzgl. G6PD-Status ist meist nicht praktikabel vor dessen Verabreichung. Ist der G6PD-Status unbekannt, wird daher empfohlen, mit geringen Mengen an Methylenblau zu beginnen und danach auf zu dosieren [4, 10, 12]. Jedoch wird insgesamt ein G6PD-Mangel als Kontraindikation zur Anwendung von Methylenblau kontrovers beurteilt, da dieser häufig ist, nicht sofort diagnostisch erfasst werden kann und auch bei Vorliegen nur selten zu einer Hämolyse führt [13]. Alternativ kann Ascorbinsäure (Vit-

Tabelle 2: Schweregrade, Symptome und Therapie der Methämoglobinämie [4, 9, 10].

Methämoglobin-Grad	Schweregrad mit Klinik	Symptome	Therapie
<15%	Normalerweise asymptomatisch	Mild bis moderat:	Stopp der Methämoglobinämie-induzierenden Substanz.
15–20%	Zyanose mit milden Symptomen	– Zyanose mit blasser, gräulich oder bläulich verfärbter Haut, Lippen und Nagelbetten («chocolate cyanosis»)	Ab 20% Methämoglobinämie:
20–45%	Zyanose mit moderaten Symptomen	– Kopfschmerzen	– Evtl. Bluttransfusion (falls im Schockzustand)
45–70%	Zyanose mit schweren Symptomen	– Tachykardie	– Sauerstoffverabreichung
>70%	Normalerweise letal	– Dyspnoe	– Methylenblau i.v. 1–2 mg/kg Körpergewicht über 5 Minuten in Glukose 5% → Effekt erst nach Stunden erwartet
		– Lethargie	– Evtl. Wiederholung Methylenblaugabe nach 1 Stunde
		Schwerwiegender:	– Ascorbinsäure in vielfacher Gabe → Effekt jedoch verzögert (>24 h)
		– Atemdepressionen	
		– Veränderte Sinneswahrnehmungen	
		– Koma	
		– Schock	
		– Krämpfe bis hin zur Letalität	

amin C) als Substanz mit reduzierenden Eigenschaften bei Patienten mit einer Methämoglobinämie und einem G6PD-Mangel eingesetzt werden, wobei die Wirkung dabei langsam einsetzt. Bei der oben beschriebenen Patientin wurde ein G6PD-Mangel nicht ausgeschlossen. Dieser wäre im vorliegenden Fall möglich, obwohl die Patientin dann erfolgreich auf Methylenblau ansprach. Vor Einsatz mit Methämoglobinämie-assoziierten Substanzen wäre daher eine Austestung von zusätzlichen Risikofaktoren klinisch sinnvoll. Im vorliegenden Fall besteht ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen der einmaligen Einnahme von 6 Tabletten Dapson-Fatol® und dem Auftreten der Methämoglobinämie mit Zyanose, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit [13]. Das Abklingen der Zyanose 5 Tage nach der ersten Gabe von Methylenblau stellt eine bedingt positive Dechallenge dar, die auch mit der Halbwertszeit von Dapson gut vereinbar ist [13]. Über intrinsische bzw. endogene Co-Faktoren, wie die genetische Prädisposition, ist im vorliegenden Fall nicht berichtet. Zusammenfassend beurteilen wir, aufgrund des engen zeitlichen Zusammenhangs, der guten Dokumentation in der Fachinformation und wissenschaftlichen Literatur und weniger wahrscheinlicher anderen Ursachen, die Kausalität zwischen der einmaligen Einnahme von Dapson und dem Auftreten der Methämoglobinämie gemäss WHO/CIOMS-Kriterien formal als wahrscheinlich.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Ramistrasse 100
CH-8091 Zürich
Stefan.Weiler[at]usz.ch

Disclosure statement

SW ist auch Mitglied des «Pharmacovigilance Risk Assessment Committee» (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA. Die dargestellten Aspekte und Ansichten geben die Meinung der Autoren wieder und können nicht so verstanden oder zitiert werden, dass sie im Namen des PRAC gemacht werden oder die Position des PRAC widerspiegeln. Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

- 1 Rote Liste; Fachinfo Dapson-Fatol®. Stand der Info: Januar 2015.
- 2 Coleman MD, et al. Drug-induced methaemoglobinemia. Treatment issues. *Drug Saf.* 1996;14(6):394–405.
- 3 Hegesh E, et al. Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome b5. *N Engl J Med.* 1986;314:757.
- 4 Prchal JT. Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia. In: Schrier SL, et al. (eds.). UpToDate. Waltham, MA UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Zugriff am 25.6.2018).
- 5 Wright RO, et al. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646–56.
- 6 Nast A. et al. Behandlung der Akne, ICD-10 Ziffer: L70; S2k-Leitlinie zur Therapie Akne; S. 60; Deutsche Dermatologische Gesellschaft: <https://www.dermaostschweiz.ch> (Zugriff am 24.6.2018).
- 7 Swartzentruber GS. Methemoglobinemia as a complication of topical dapsone. *N Engl J Med.* 2015;372:491–2.
- 8 Gentry Wilkerson R. Getting the blues at a rock concert: a case of severe methaemoglobinemia. *Emerg Med Australas.* 2010;22(5):466–9.
- 9 Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. 6th ed. New York: Lange-McGraw-Hill; 2007; p. 280–2 and 510–1.
- 10 Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. In: Schrier SL, et al. (eds.). UpToDate. Waltham, MA UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Zugriff am 11.9.2018).
- 11 Schweizer Arzneimittelinformation (www.swissmedicinfo.ch, Zugriff am 13.9.2018).
- 12 Rehman A. et al. Sever acute haemolytic anaemia associated with severe methaemoglobinemia in a G6PD-deficient man. *BMJ Case Reports.* 2018. doi:10.1136/bcr-2017-223369.
- 13 Rauber-Lüthy C. Methylenblau bei Methämoglobinämie; ToxInfoSuisse. Juni 2015 (<http://toxinfo.ch>).