

Tod nach Gabe von 1250 mg Chloroquin bei Porphyria cutanea tarda

G. Drasch und W. Eisenmenger

Institut für Rechtsmedizin der Universität München, Frauenlobstr. 7a, D-8000 München 2,
Bundesrepublik Deutschland

Death Caused by a Dose of 1250 mg Chloroquine Given for Porphyria Cutanea Tarda

Summary. The death of a 23-year-old female patient is reported. She was being treated for porphyria cutanea tarda (p.c.t.) and was mistakenly given a single dose of 1250 mg chloroquine (instead of the intended dose of 125 mg). The course differed from the typical course of chloroquine toxification, which involves cardiac arrhythmias as the main complication (reported in adults only after much higher doses); in spite of intensive care, this patient died 13 days after the ingestion of chloroquine, in a coma caused by irreversible, acute decompensation of the liver. Forensic autopsy and histological and toxicological investigations confirmed the clinical findings. Starting from the chloroquine's pharmacological mechanism of effect in p.c.t., the severe hepatotoxic effect of this drug in the present case is explained. The authors give a serious warning against exceeding the dose of chloroquine now usually recommended for the treatment of the p.c.t., which is 125–250 mg twice weekly. The presence of chronic porphyria hepatica, at least in its clinically manifest form, (= p.c.t.), should be considered a contraindication for chloroquine in prophylaxis and treatment of other illnesses (e.g. malaria and rheumatism).

Key words: Chloroquine, intoxication – Porphyria cutanea tarda, chloroquine intoxication – Intoxication, chloroquine

Zusammenfassung. Es wird über einen Todesfall einer 23jährigen Patientin berichtet, der zur Behandlung einer Porphyria cutanea tarda (P.c.t.) versehentlich einmalig 1250 mg (statt einer beabsichtigten Dosis von 125 mg) Chloroquin (Resochin) gegeben worden war. Im Gegensatz zu einer typi-

schen Chloroquinintoxikation mit Herzrhythmusstörungen als Hauptkomplikation (die beim Erwachsenen erst bei wesentlich höheren Dosen gesehen werden), verstarb die Patientin 13 Tage nach der Chloroquinaufnahme trotz intensivtherapeutischer Maßnahmen letztendlich an einem zerebralen Koma, hervorgerufen durch einen irreversiblen, akuten Leberzerfall. Die gerichtsmedizinische Sektion der Leiche sowie die anschließenden histologischen und forensisch-toxikologischen Untersuchungen bestätigten den klinischen Befund. Ausgehend vom Wirkmechanismus des Chloroquins bei der P.c.t., wobei es bereits bei therapeutischer Dosierung zu einer durchaus erwünschten geringgradigen Schädigung der Leber kommt („Flu-Syndrom“), wird die hohe hepatotoxische Wirkung des Chloroquins im vorliegenden Fall erklärt. Es wird davor gewarnt, bei der Behandlung der P.c.t. über die heute meist empfohlene Dosis von $2 \times$ wöchentlich 125–250 mg Chloroquin hinauszugehen. Bei der Behandlung und Prophylaxe anderer Erkrankungen (z. B. Malaria, Rheuma) mit Chloroquin sollte die chronische hepatische Porphyrie, zumindest in ihrer klinisch manifesten Form (P.c.t.), als Kontraindikation Berücksichtigung finden.

Schlüsselwörter: Chloroquin, Intoxikation – Porphyria cutanea tarda, Chloroquinintoxikation – Vergiftung, Chloroquin

Chloroquin (Resochin) wurde bereits 1934 in die Pharmakotherapie eingeführt, zunächst als Arzneimittel gegen Malaria, dann auch als Antirheumatikum. Hierbei werden Einzeldosen von 200 bis 1000 mg gegeben (Goodman et al. 1980; Bayer AG 1982a, 1982b, 1982c). Intoxikationen wurden berichtet nach Aufnahme von 5 bis 20 g Chloroquin durch Erwachsene, letale Ausgänge bei Aufnahme von 3 bis 44 g (Baselt 1982; Maier und Benkert 1984). In höherer Dosis besitzt Chloroquin eine ausgeprägte kardiotoxische Wirkung. Es verlangsamt durch Angriff an der Zellmembran des Herzens deren Depolarisierbarkeit und setzt hierdurch die Erregbarkeit des Herzmuskels herab (Maier und Benkert 1984). Klinisch führt dies zu schwer beherrschbaren Herzrhythmusstörungen. Trotz Einsatz eines Herzschrittmachers gelang es auch in einigen von uns verfolgten Fällen nicht, den Tod durch toxisches Myokardversagen zu verhindern, wobei die oral aufgenommenen Chloroquinmengen jedoch stets über 10 g lagen.

Im folgenden wird über den gänzlich anderen Verlauf einer tödlichen Chloroquinintoxikation bei Porphyria cutanea tarda berichtet.

Kasuistik

Vorgeschichte

23jährige Patientin, die seit 5 Jahren regelmäßig ein orales Antikonzeptivum (pro Tablette 0,75 mg Lynestrenol und 0,0375 mg Ethinyloestradiol) einnahm. Ein eher mäßiger Alkoholgenuß war zu erfragen.

Ca. 6 Wochen vor Aufnahme ins Krankenhaus bildeten sich bei der Patientin auf beiden Handrücken immer wieder kleine Bläschen mit wäßrigem Inhalt. Die Haut sei auch leichter verletzbar geworden als früher.

Tabelle 1. Porphyrin-Ausscheidungsmengen ($\mu\text{g}/24\text{ h}$) über den Urin vor (–) und nach (+) Gabe von 1250 mg/Chloroquin^a

	Normalbereich	– 10 Tage	+ 3 Tage	+ 6 Tage
Uringesamtmenge (24 h)		1300 ml	1200 ml	3850 ml
Delta-Aminolaevulinsäure	250–6400	3718	1890	2021
Porphobilinogen	100–1800	726	1320	424
Uroporphyrin	3–24	1597	110000	18800
Heptacarboxyporphyrin	0–3	714	52400	7350
Hexacarboxyporphyrin	0–2	81	249	344
Pentacarboxyporphyrin	0–4	56	192	512
Koproporphyrin	14–78	89	393	1682
Gesamt-Porphyrin ca.		2,5 mg	163 mg	29 mg

^a Die Porphyrin-Diagnostik wurde von H. Prof. Dr. Doss, Marburg, durchgeführt

Hautbefund

Bei der Aufnahme in die Klinik fanden sich an beiden Handrücken, den Streckseiten der Finger und in geringerem Maße auch an den Unterarmbeugeseiten neben stecknadelkopfgroßen, prallen, disseminiert stehenden serösen Bläschen linsengroße Erosionen und hämorrhagische Krusten auf unveränderter Haut, sowie einzelne Milien am rechten Handrücken.

Laborbefunde

Die außerhalb der Norm liegenden Laborbefunde waren (10 Tage vor der Chloroquin-Gabe) GOT: 26 U/l; GPT: 26 U/l; Eisen: 193 $\mu\text{g}/\text{dl}$; Ferritin: 323 $\mu\text{g}/\text{l}$. Die Befundkonstellation der Porphyrine im Urin zum gleichen Zeitpunkt (siehe Tabelle 1), wie auch eine Verringerung der Uroporphyrinogen-Decarboxylase auf 26% der Kontrollen im Blut sprach für eine klinisch manifeste chronische hepatische Porphyrie (Typ D), also eine Porphyria cutanea tarda (P.c.t.).

Histologische Vorbefunde

Eine Probeexzision der Haut des rechten Daumens zeigte histologisch eine zentral ausgeprägte subepidermale Blasenbildung mit Erythrozyten-Extravasation. Dermale Papillen ragten fingerförmig in die Blashöhle hinein. Dieses Bild war vereinbar mit einer P.c.t. Eine Blindpunktion der Leber erbrachte einen etwas dunkelgefärbten Leberstanzylinder. Der mikroskopische Befund entsprach Leberzellveränderungen, wie man sie bei vermehrter Medikamenteneinnahme bzw. erhöhter Entgiftungsfunktion der Leber finden kann, sowie den Restzeichen eines ganz gelegentlichen, früher einmal erfolgten Leberzelluntergangs in Form weniger Ceroidmakrophagen. Insgesamt betrachtet waren die mikroskopischen Veränderungen minimal, abgesehen von den beschriebenen Leberzellveränderungen.

Therapie

Die Therapie sollte entsprechend den Angaben der Literatur erfolgen (Goerz und Krieg 1978; Gebel et al. 1978; Swanbeck und Wennersten 1977; Raff und Formanek 1980; Horkay und Nagy 1978, 1980; Wolff 1982): Zunächst wurden zwei Aderlässe (250 ml und 650 ml im Abstand von 5 Tagen) durchgeführt. Diese wurden gut vertragen. Anschließend sollte mit zweimal wöchentlich 125 mg Chloroquin oral behandelt werden. Irrtümlicherweise wurden jedoch einmalig 1250 mg Chloroquin (= 5 Tabletten Resochin 250 mg) gegeben.

Verlauf

Am 1. Tag nach der Chloroquinaufnahme Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens durch Übelkeit und Appetitlosigkeit. 1½ Tage nach Chloroquinaufnahme Blässe, Hypotonie, Tachykardie, erstmalig Erbrechen, geringer Leberdruckschmerz. Tags darauf gebessertes Allgemeinbefinden. Als der Dosierungsfehler ca. 44 h nach Chloroquinaufnahme erkannt worden war, wurde sofort eine Blutprobe entnommen und von uns mittels HPLC (Methodik siehe unten) untersucht. Es wurde eine Konzentration von 0,83 mg Chloroquin/l Blut aufgefunden. Drei Tage nach Chloroquinaufnahme plötzlich zunehmende Schwäche, Tachykardie, peripherer Puls kaum noch fühlbar, Übernahme auf Medizinische Intensivstation. Die Serum-GOT stieg auf ca. 2500 U/l, die GPT auf ca. 3500 U/l an. Es entwickelte sich ein zunehmendes Koma. Bei beidseits weiten Pupillen und einer Tetraspastik als Zeichen eines zunehmenden Hirndrucks erfolgte Intubation und künstliche Beatmung. Es wurde versucht, den diagnostizierten akuten Leberzerfall mit Plasmaphorese zu behandeln. Am 5. Tag nach Chloroquinaufnahme Streckkrämpfe, am 7. Tag fokale Krämpfe; ab 9. Tag Verschlechterung des neurologischen Befundes: Zunehmende Komatiefe, zeitweilig ungleich weite Pupillen, ab 11. Tag beidseits weite, lichtstarre Pupillen. Schlaffe Extremitäten, spontane Atmung erfolgte nicht mehr. Dreizehn Tage nach Chloroquinaufnahme irreversibel erloschene Hirnfunktion und definitiver Herz-Kreislauf-Stillstand.

Die Ergebnisse der Porphyrindiagnostik sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Sektionsbefund

Bei der gerichtsmedizinischen Untersuchung der Leiche imponierten zahlreiche, unterschiedlich große, kreisrunde Veränderungen an der Haut und an den Organen. An den Hautdecken handelt es sich hierbei um zahlreiche kreisrunde, düster rot-braune Veränderungen (1–15 mm Durchmesser) mit z.T. abgehobener Oberhaut, z.T. fehlender Oberhaut. Diese Veränderungen fanden sich vereinzelt im Gesicht, häufiger am Rücken und an der Vorderseite des Rumpfes, in der Nackengegend und am Hals. Braun-rote, kreisrunde und klar begrenzte Verfärbungen von 5 bis 25 mm Durchmesser fanden sich auch an der Zunge und am Kehldeckel. Ähnliche umschriebene kreisrunde Veränderungen von dunkelroter Farbe, z.T. zentral erweicht, fanden sich in der Halsmuskulatur, in der Schilddrüse, in der Herzmuskulatur, im Lungengewebe, in den Nieren, an der Rückwand der Harnblase, in der Schleimhaut der Scheide, im Magen, Dickdarm, Dünndarm und Bauchspeicheldrüse. Die Leber war von braun-gelber Farbe, weitgehend zerfallend, vereinzelte Inseln an Leberzellen waren noch erkennbar. Neben dieser Leberdystrophie bestand ein allgemeiner Ikterus, umschriebene bronchopneumonische Herde in den Lungen, ein umschriebener Lungenabszeß, Sauerstoffmangelschaden im Bereich des Gehirns, reichlich Blut im unteren Dünndarm und im Dickdarm aus diffusen Blutungsquellen, sowie eine Volumenvermehrung des Gehirns mit deutlichen Zeichen von Hirndruck. Nach dem Obduktionsbefund ist die Patientin an akutem Leberzerfall verstorben.

Histologischer Befund

Histologisch stand ein weitgehender Zerfall der Leber im Vordergrund, wobei nur noch ganz wenige kernhaltige Leberzellen aufgefunden werden konnten. Diese noch erhaltenen Zellen waren allerdings weitgehend grobtropfig verfettet. Der läppchenartige Aufbau der Leber war nicht mehr erkennbar. Aufgrund der längeren Überlebenszeit war es schon zu reparativen Bindegewebsneubildungen gekommen, die schemenhaft schon an das Bild einer anulären Zirrhose erinnerten. Im Bindegewebe fanden sich zahlreiche Rundzellen eingestreut. Diffus über die Läppchen verteilt wurden immer wieder rundliche Ansammlungen eines endogenen Pigmentes gefunden. Dieses war von gelb-brauner bis gelblich-grüner Farbe, PAS-negativ und lag teils frei, teils noch von Zellresten umgeben, so daß davon ausgegangen werden muß, daß es sich hierbei um eine ursprünglich intrazelluläre Speicherung eines Pyrrolfarbstoffes gehandelt hat, wobei das Pigment dann durch Zellnekrose frei wurde.

In der Großhirnrinde bestanden schwerste Schädigungen der Nervenzellen. Teils war es zur vollständigen Nekrose gekommen, teils zur Schrumpfung bei gleichzeitiger Ausbildung

eines schweren Ödems. Darüber hinaus fanden sich frischere fleckförmige Einblutungen und Granulome, als deren Ursache sich in der PAS-Färbung Pilze nachweisen ließen. Am Kleinhirn fand sich eine typische Körnerzellnekrose. Die Lunge bot das Bild einer schwersten, hämorrhagisch-nekrotisierenden Pneumonie, wobei sich ebenfalls partiell Pilzfäden nachweisen ließen. Auch in der Nierenrinde und der Zungenmuskulatur fanden sich immer wieder Pilzgranulome, nicht dagegen in der Herzmuskulatur. Die weitgehende Leberzellnekrose hatte demnach sekundär zu einer allgemeinen Blutungsneigung geführt mit diffusen Einblutungen in die Organewebe, und final war eine Pilzsepsis aufgetreten.

Chemisch-toxikologische Untersuchung

Methode. Ca. 6 g Organ, genau gewogen, werden mit 18 ml Pufferlösung pH 3,5 (10% Natriumhydrogentartratlösung, pH eingestellt mit NaOH) unter Zugabe von Chinin als internem Standard (6 µg/g Organ) in einem Cutter homogenisiert. Nach Zentrifugation wird die klare überstehende Lösung abgenommen und nach Zugabe von 0,5 ml konzentriertem Ammoniak auf einen pH-Wert von 9,5 eingestellt. Jeweils zwei Proben von 3 ml dieser Lösung werden auf Kieselgursäulchen (Extrelut 3, Firma E. Merck, Darmstadt) aufgegeben und die Säulchen mit jeweils 15 ml eines Gemisches Diethylether-Ethylacetat 1:1 eluiert. Die Eluate werden schonend zur Trockne eingengt und die erhaltenen Rückstände in jeweils 100 µl Methanol wieder aufgenommen. Proben von 10 µl werden unter folgenden Bedingungen mittels HPLC analysiert:

Geräte. HPLC-System Beckmann Instruments, München: Pumpe 114 M, Altex Probe-Aufgabensystem, (Schleifenventil), variabler Wellenlängendetektor 165, Datenstation 450. Säule: 15 cm 5 µ C18 Nucleosil (Macherey u. Nagel, Düren). Fließmittel: Methanol/Phosphatpuffer 0,01 Mol/l pH 2,3 (25:75). Flußrate: 1 ml/min. Temperatur: 25°C. Wellenlänge: 330 nm. Vergleich: Als Vergleich dienten Organe, denen 4 bzw. 40 µg Chloroquin/g sowie 6 µg Chinin/g (als interner Standard) zugesetzt waren. Sämtliche Untersuchungen wurden in Doppelbestimmung durchgeführt. Retentionszeiten unter oben bezeichneten Bedingungen: Chloroquin 5,4 min; Chinin 7,6 min.

Die aufgefundenen Konzentrationen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Organ	Chloroquinkonzentration (mg/kg)
Lunge	12,8
Hirn	2,9
Fettgewebe	0,3
Herz ^a	17,8
Leber	154,0
Niere	13,8

^a Der Herzmuskel war ursprünglich zur histologischen Untersuchung asserviert worden und wurde dementsprechend in Formalin bis zur Untersuchung fixiert aufbewahrt. Das Formalin wurde hierbei nicht gewechselt

Diskussion

Die „Porphyria cutanea tarda“ (P.c.t.) ist die klinisch manifeste Form der chronischen hepatischen Porphyrie (Doss 1979). Obwohl im klinischen Bild zunächst Hautveränderungen (Erythem, Blasenbildung, Narben) im Vorder-

grund stehen, handelt es sich bei der P.c.t. um einen erworbenen Enzymdefekt bei entsprechender genetisch determinierter, autosomal dominanter Disposition. Als auslösende Ursachen sind Alkoholabusus, Östrogene (auch orale Antikonzeptiva), hepatotoxische Chemikalien und Leberkarzinom bekannt. Durch eine primäre Hemmung der Uro-III-porphyrinogen-Decarboxylase und evtl. auch anderer Enzyme des Porphyrinstoffwechsels, wahrscheinlich durch Eisen (Goerz und Krieg 1978), wird insbesondere die Ausscheidung der Porphyrinvorstufen Uroporphyrin III und Heptacarboxyporphyrin III über den Urin stark gesteigert (Doss 1979). Differentialdiagnostisch bedeutsam zur Abgrenzung gegenüber akuten hepatischen Porphyrien (Porphyria acuta intermittens, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrrie) ist die nicht gesteigerte renale Ausscheidung von Delta-Aminolaevulinsäure und oft auch Porphobilinogen.

Goerz und Krieg (1978) schätzen aufgrund von Literaturangaben das Vorkommen der P.c.t. auf 0,1–1% der Bevölkerung in bestimmten Altersstufen mit einer Häufigkeitszunahme in den letzten Jahren.

Neben der von Ippen 1961 eingeführten Aderlaßbehandlung, deren Erfolg durch Elimination von Eisen von zahlreichen Autoren bestätigt worden ist (Goerz und Krieg 1978), wurden an therapeutischen Möglichkeiten die Gabe von Chelatbildnern (z. B. Desferrioxamin), Pyridoxal-5-Phosphat, Adenosin-5-Phosphat, p-Aminobenzoesäure (PABA), Chloroquin, sowie Alkalisierung des Urins, z. B. mit Uralyt-U erprobt. Mit Ausnahme der Chloroquinbehandlung verliefen die anderen Therapieversuche weitgehend frustan, so daß heute die Therapie der Wahl eine Kombination aus initialen Aderlässen und der Gabe von Chloroquin darstellt (Benedetto und Taylor 1978; Goerz und Krieg 1978; Swanbeck und Wennersten 1977; Raff und Formanek 1980; Horkay und Nagy 1978, 1980; Wolff 1982).

Erste Berichte über die Anwendung von Chloroquin zur Behandlung der P.c.t. stammen von Colomb und London aus dem Jahre 1957. Die Wirkung des Chloroquins besteht darin, daß es mit dem in der Leber deponierten Porphyrin und Porphyrinvorstufen Komplexe bildet, welche die porphyrinsynthetisierenden Zellen in der Leber selektiv schädigen. Dies hat eine signifikante Erniedrigung der Porphyrinsynthese zur Folge. Andererseits sind die gebildeten Komplexe aus Porphyrinen und dem Chloroquin gut wasserlöslich, so daß es zu einem Ausschwemmen der Porphyrine aus dem Leberparenchym und zu einer Ausscheidung der Porphyrine über den Urin kommt (Saltzer et al. 1968; Horkay und Nagy 1978, 1980; Kordac und Semradova 1974; Raff und Formanek 1980). Aufgrund des oben beschriebenen Wirkungsmechanismus führt die Chloroquintherapie jedoch stets zu einer toxischen Reaktion der Leber, dem sogenannten „Flu“-Syndrom, dessen kardinale Symptome Fieber, Übelkeit, Erbrechen, allgemein schlechtes Befinden und Leberschwellung sind. Anfänglich wurde bei der P.c.t. Chloroquin in der gleichen Größenordnung dosiert, wie dies bei der Hauptanwendung des Chloroquins, bei Malaria üblich ist, d. h. 500–1000 mg pro Tag. Dies führte jedoch zu derart schweren Leberschädigungen, daß einige Autoren vor der Therapie der P.c.t. mit Chloroquin warnten und sie ablehnten (Bloom 1969; Cripps und Curtis 1982; Swanbeck und Wennersten 1977; Goerz und Krieg 1978; Raff und Formanek 1980; Horkay und Nagy 1980). Dieses „Flu“-Syndrom war begleitet von einem deutlichen Anstieg der Transaminasen

(GOT und GPT) im Blut. In der Folgezeit trat daher die Chloroquintherapie wieder in den Hintergrund, bis man Anfang der 70er Jahre herausfand, daß eine Therapie mit Chloroquin in wesentlich geringerer Dosierung (allerdings über einen wesentlich längeren Zeitraum) zur Behandlung der P.c.t. ebenfalls geeignet ist und die hepatotoxische Krise („Flu“-Syndrom) dadurch weitgehend vermieden werden konnte (Saltzer et al. 1968). Die Therapie, die in dem von uns beschriebenen Fall durchgeführt werden sollte (initial Aderlässe und dann Chloroquinbehandlung mit zweimal 125 mg Chloroquin wöchentlich) entspricht genau dieser neueren Auffassung über die Anwendbarkeit der Chloroquintherapie bei P.c.t. Nebenwirkungen, insbesondere eine hepatotoxische Krise („Flu“-Syndrom), wären bei dieser Dosierung kaum zu erwarten gewesen. Zumindest wäre es zu keiner schwereren Schädigung der Leber gekommen. In dem von uns beschriebenen Fall wurde nun statt der beabsichtigten 125 mg Chloroquin die 10fach höhere Dosis, 1250 mg, gegeben. Dies mußte fast zwangsläufig zu einer Schädigung der Leber im Sinne eines „Flu“-Syndroms führen. Die gesamte Symptomatik dieses „Flu“-Syndroms, das ein Ausdruck der Schädigung der Leber ist, ist im vorliegenden Fall eingetreten. Hinweise für eine andere Ursache der neurologischen Symptomatik haben sich nicht ergeben. Auch der zeitliche Verlauf der Krankheit läßt keinen vernünftigen Zweifel daran, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Eintritt der zum Tode führenden Leberschädigung und der Gabe des Chloroquins besteht.

Interessant ist hier ein Vergleich mit einem anderen publizierten „Zwischenfall“ bei der Behandlung der Porphyria cutanea tarda mit Chloroquin (Resochin) (Goerz et al. 1976). In diesem Fall wurde einem 64jährigen Mann irrtümlicherweise ebenfalls 1250 mg Chloroquin (ebenfalls anstelle von 125 mg) gegeben. Der Verlauf dieser Intoxikation wurde in folgender Weise beschrieben: 24 h nach Aufnahme kam es akut zu einem schweren Krankheitsbild, das durch folgende klinische Symptome charakterisiert war: Fieber, Gelenkschmerzen, Übelkeit, Blutdruckanstieg, also ein Bild, wie es z.T. an einen akuten Schub der Porphyria acuta intermittens erinnerte. Es kam zu einer dreifachen Steigerung der Porphyrinausscheidung im Urin, jedoch blieb – im Gegensatz zur Krise der Porphyria acuta intermittens – die Ausscheidung der Porphyrinvorstufen (Delta-Aminolaevulinsäure und Porphobilinogen) im Urin normal. Nach 3 Tagen war der Patient subjektiv beschwerdefrei, und die Behandlung wurde nach 12 Tagen mit der vorgesehenen Dosierung (zweimal 125 mg Chloroquin pro Woche) weitergeführt, ohne daß es erneut zu subjektiv oder objektiv nachweisbaren akuten Komplikationen gekommen ist. Diese „Resochin-Krise“ ging mit einer erheblichen Steigerung der Transaminasen einher, die jedoch reversibel war. Die Autoren verweisen darauf, daß ihr Fall bestätigt, daß die „Resochin-Krise“ (= „Flu“-Syndrom) bei der P.c.t. eindeutig dosisabhängig ist. Die Porphyrinausscheidung im Urin wurde durch die hohe Chloroquin-Gabe massiv gesteigert. Es lag jedoch unverändert ein Ausscheidungsmuster vor, wie es von Doss (1979) für die P.c.t. gefordert wird. Goerz et al. fanden eine maximale Porphyrinausscheidung von 17–18 mg Gesamtporphyrin/l Urin. In dem von uns berichteten Fall lag die Spitze der Porphyrinausscheidung mit ca. 163 mg am 3. Tag nach der Chloroquingabe noch wesentlich höher (s. Tabelle 1). Auch in unserem Fall blieb jedoch das Ausscheidungsmuster der Porphyrine weitgehend

erhalten, d.h. bei extremer Steigerung der Ausscheidung von Uroporphyrin und Heptacarboxyporphyrin war die Ausscheidung der weiteren Porphyrine (Hexacarboxyporphyrin, Pentacarboxyporphyrin und Koproporphyrin) nur mäßig erhöht, während sich die Ausscheidung der Delta-Aminolaevulinsäure und des Porphobilinogens weiter im Normalbereich bewegten (Tabelle 1). In Übereinstimmung mit Goerz et al. (1976) ist hieraus zu folgern, daß es sich auch im vorliegenden Fall eindeutig um eine P.c.t., eine Porphyria cutanea tarda und nicht etwa um eine Porphyria acuta intermittens bzw. eine Mischform gehandelt hat.

Die Tatsache, daß bei dem von Goerz et al. 1976 beschriebenen Zwischenfall eine Dosis von 1250 mg Chloroquin zwar zu einer schweren Erkrankung, nicht jedoch zum Tode geführt hat, steht nicht im Widerspruch zu den vorstehenden Äußerungen. Es muß hier die offensichtlich individuell sehr unterschiedliche Reaktion auf Chloroquin bei P.c.t. (große biologische Schwankungsbreite) berücksichtigt werden. So ist z.B. auch bekannt, daß Chloroquin in einer heute üblichen Dosierung von 250 mg zweimal die Woche bei P.c.t. in der Regel zwar nur zu geringen Nebenwirkungen führt, es jedoch „gelegentlich bei einzelnen Patienten zu einer vorübergehend überschießenden Verschlechterung der Leberfunktion und, allerdings sehr selten, zu klinischer Allgemeinsymptomatik führen kann...“ (Wolff 1982).

Aufgrund des sowohl von Goerz et al. (1976) wie auch von uns vorstehend beschriebenen Verlaufes einer Gabe von jeweils „nur“ einmalig 1250 mg Chloroquin bei P.c.t., erscheint es erneut angebracht zu sein, davor zu warnen, bei der Therapie der P.c.t. über die heute meist empfohlene Dosierung von zweimal wöchentlich 125 bis 250 mg Chloroquin hinauszugehen (Wolff 1982; Goerz und Krieg 1978; Raff und Formanek 1980; Kordac und Semradova 1974).

Bei der Behandlung und Prophylaxe anderer Erkrankungen (z.B. Malaria, Rheuma) mit Chloroquin sollte die chronische hepatische Porphyrie, zumindest in ihrer klinisch als P.c.t. manifesten Form (Typ D), als Kontraindikation Berücksichtigung finden, insbesondere bei Anwendung von Chloroquin in höherer Dosierung als 250 mg/die. Dies steht nicht im Widerspruch zu der Tatsache, daß Chloroquin – richtig = niedrig dosiert – heute in Kombination mit initialen Aderlässen das Mittel der Wahl zur Therapie der P.c.t. darstellt.

Literatur

- Baselt R (1982) Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Biomedical Publications, Davis, pp 155–158
- Bayer AG (1982a) Ärztesprospekt: Resochin bei nichtmalarischen Indikationen. Leverkusen
- Bayer AG (1982b) Ärztesprospekt: Resochin bei Malaria. Leverkusen
- Bayer AG (1982c) Ärztesprospekt: Resochin bei Gelenkrheumatismus. Leverkusen
- Benedetto AV, Taylor JS (1978) Porphyria cutanea tarda. *Cutis* 21: 483–488
- Bloom M (1969) Porphyria cutanea tarda: treated with chloroquine phosphate. *Arch Derm* 100: 375–376
- Cripps DJ, Curtis AC (1982) Toxic effect of chloroquine on porphyria hepatica. *Arch Derm* 86: 575–588

- Doss M (1979) Hepatische Porphyrrien. Diagnose und Therapie. Dtsch Ärztebl 1979:2959–2968
- Gebel M, Doss M, Schmidt FW (1978) Chloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. In: Doss M (ed) Diagnosis and therapy of porphyrias and lead intoxication. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Goerz G, Krieg Th, Eichenauer MG (1976) Zwischenfall bei der Behandlung der Porphyria cutanea tarda mit Chloroquin (Resochin). Arch Derm Res 255:169
- Goerz G, Krieg Th (1978) Porphyria cutanea tarda. Therapie-Möglichkeiten und -Ergebnisse. Dtsch Med Wochenschr 103:1329–1333
- Goodman Gilman A, Goodman L, Gilman A (1980) The pharmacological basis of therapeutics, 6th edn. Macmillan Publishing Co Inc, New York, 1042–1045
- Horkay I, Nagy E (1978) Behandlung der Porphyria cutanea tarda mit Chloroquin. Z Hautkr 53:417–421
- Horkay I, Nagy E (1980) Kombinationsbehandlung der Porphyria cutanea tarda (PCT) mit Chloroquine und Aderlaßtherapie. Z Hautkr 55:813–816
- Ippen H (1961) Allgemeinsymptome der späten Hautporphyrie (Porphyria cutanea tarda). Als Hinweis für deren Behandlung. Dtsch Med Wochenschr 86:127–133
- Kordac V, Semradova M (1974) Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine. Br J Derm 90:95–100
- Maier RD, Benkert B (1984) Toxikologische Aspekte beim mehrtägigen Verlauf einer tödlichen Chloroquin-Intoxikation. Z Rechtsmed 92:27–33
- Raff M, Formanek I (1980) Chloroquin wirkt auch gegen Porphyrie. Praxis-Kurier 51:16
- Raff M, Formanek I (1980) Behandlung der Porphyria cutanea tarda mit intermittierender Resochinmedikation. Der Hautarzt 31:437–440
- Saltzer EI, Redeker EG, Wilson JW (1968) Porphyria cutanea tarda. Arch Derm 98:496–498
- Swanbeck G, Wennersten G (1977) Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine and phlebotomy. Br J Derm 97:77–81
- Wolff K (1982) Chloroquinbehandlung bei Porphyria cutanea tarda. Der Hautarzt 33:625

Eingegangen am 8. September 1986