

## Assoziation zwischen Herzklappenerkrankungen, pulmonaler Hypertonie und Fenfluramin-Phentermin- Kombinationstherapie

Die Firma Servier hat in einem „Rote-Hand-Brief“ vom 17. September 1997 bekanntgegeben, daß sie die Appetitzügler Fenfluramin (Ponderax) und Dexfenfluramin (Isomeride) ab sofort nicht auf dem Markt hält. Wyeth-Ayerst und Interneuron haben eine ähnliche Entscheidung für den amerikanischen Markt mitgeteilt. Fenfluramin und sein d-Isomer Dexfenfluramin stehen seit längerem im Verdacht, eine pulmonale Hypertonie zu verursachen (1-4). Nun gibt es neue Hinweise, daß durch diese Appetitzügler außer der Nebenwirkung an der Lunge auch Herzklappendefekte hervorgerufen werden können. Aufgrund der großen Bedeutung (18 Mio. Verschreibungen in den USA im Jahr 1996!) erlaubte das New England Journal of Medicine die Veröffentlichung dieser Ergebnisse in der Laienpresse und im Internet (s.a. <http://www.mayo.iv.com>) noch vor dem Erscheinen seiner Originalartikel.

H.M. Connolly et al. (5) und D.J. Graham et al. (6) berichten unabhängig voneinander über 24 bzw. 28 Frauen (mittleres Alter 45 Jahre), die eine Kombinationstherapie von 60 mg Fenfluramin plus 30 mg Phentermin/d zur Gewichtsreduktion erhielten. Phentermin, ebenfalls ein Appetitzügler, ist in Deutschland nicht zugelassen.

Etwa 85% der vor Therapiebeginn kardiologisch gesunden Frauen bekamen nach durchschnittlich 11 bzw. 10 Monaten Zeichen der Herzinsuffizienz, die restlichen 15% fielen bei Routineuntersuchungen durch ein neu entstandenes Herzgeräusch auf. Echokardiographisch fand sich bei allen Patientinnen eine milde bis schwere Regurgitation (Insuffizienz) an den Herzklappen. Bei 85% waren zwei und mehr Klappen betroffen, am häufigsten die Mitralklappe (86-88%), gefolgt von Aortenklappe (68-79%) und Trikuspidalklappe (39-58%). 8 bzw. 10 Patientinnen hatten Zeichen einer pulmonalen Hypertonie.

Bei den pathologischen Untersuchungen in fünf Fällen zeigten sich makroskopisch glänzend weiße Klappen mit verdickten und ausgefransten Rändern und mikroskopisch aufgelagerte Plaques aus proliferierten Myofibroblasten, die den Klappenveränderungen durch Ergotamin-Abkömmlinge und beim Karzinoid-Syndrom ähneln. Eine gemeinsame Pathogenese durch erhöhte Serotoninkonzentrationen ist durchaus denkbar, denn sowohl Dex- als auch Fenfluramin unterstützen die Freisetzung von Serotonin und hemmen seine Wiederaufnahme. Phentermin interferiert mit der Serotonin-Clearance in der Lunge. Die klinischen Besonderheiten bei dieser Form der vermuteten Nebenwirkung sind die Beteiligung des linken Herzens, der Befall mehrerer Klappen und der rapide Verlauf.

Daß auch die alleinige Gabe von Dex- oder Fenfluramin zu gleichartigen Klappenveränderungen führen kann, legen weitere Einzelfallberichte nah (6, 7). Mark, E. J., et al. (8) berichten im selben Heft

des N. Engl. J. Med. über die Entwicklung einer tödlichen pulmonalen Hypertonie bei einer 29jährigen Patientin 8 Monate nach Einnahme einer Fenfluramin-Phentermin-Kombination für nur 23 Tage. Der klinische Verlauf sowie die pathologischen Befunde erinnern stark an die Aminorex-induzierte pulmonale Hypertonie der späten 60er Jahre.

**Fazit:** Bisher hat keine klinische Studie belegen können, daß Appetitzügler die mit Adipositas assoziierten Krankheiten verhindern oder das Leben verlängern können. Vor diesem Hintergrund sind Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen von Appetitzüglern besonders ernst zu nehmen, auch wenn ein Kausalzusammenhang zwischen Herzklappenerkrankungen bzw. pulmonaler Hypertonie und der Einnahme von Fenfluramin/Phentermin bei den kleinen, hier berichteten Patientengruppen noch nicht definitiv zu klären ist. Die Marktrücknahme von Fenfluramin und Dexfenfluramin ist unter diesem Verdacht dringend geboten.

### **Literatur**

1. McMurry, J., et al.: Brit. Med. J. [1986, 292, 239](#).
2. Brenot, F., et al.: Brit. Heart J. [1993, 70, 537](#).
3. Abenhaim, L., et al.: N. Engl. J. Med. [1996, 335, 609](#).
4. AMB 1996, **30**, 76.
5. Conolly, H.M., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 337, 581](#).
6. Graham, D.J., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 337, 635](#).
7. Cannistra, L.B., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 337, 636](#).
8. Mark, E.J., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 337, 602](#).