

Praktische Medizin

Ethambutol-Nebenwirkungen am Auge

Ulrich Kellner, Joachim Sassmannshausen*

In der Tuberkulosetherapie gehört Ethambutol neben Isoniazid, Rifampicin und Streptomycin zu den Standardmedikamenten [14]. Im Gegensatz zum breiten Nebenwirkungsspektrum der anderen Tuberkulostatika hat Ethambutol nur eine wesentliche Nebenwirkung: Es kann zu einer Verschlechterung des Sehvermögens durch eine lokale Schädigung am Auge und am Sehnerv führen. Diese Nebenwirkung wurde bereits kurz nach der Einführung von Ethambutol in die Tuberkulosetherapie im Jahr 1961 von Carr u. Henkind [3] beschrieben.

Anfänglich betrug die Häufigkeit okulärer Nebenwirkungen bei Ethambutol-Medikation etwa 50% [3]. Durch Ersatz des Ethambutoldihydrochlorid-Razemats durch die tuberkulostatisch wesentlich wirksamere rechtsdrehende Form des Razemats mit Reduzierung der therapeutisch wirksamen Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht (KG) auf 20 bis 25 mg/kg KG ließ sich die Häufigkeit okulärer Nebenwirkungen auf 2 bis 7% verringern [2, 4, 10, 11].

Da auch heute trotz des Rückgangs der Tuberkuloseinzidenz regelmäßig noch schwere Sehstörungen durch Ethambutol beobachtet werden, soll im folgenden die Ethambutol-Wirkung am Auge in Erinnerung gerufen und auf die Notwendigkeit der regelmäßigen ophthalmologischen Kontrollen eingegangen werden.

Symptomatik

Die ersten Nebenwirkungen können bereits drei Wochen nach Therapiebeginn, aber auch noch nach 15 Monaten auftreten. Meist beträgt die Latenz mehrere Monate. Frühsymptome können Störungen des Rot-Grün-Farbensehens und parazentrale oder

Rot-Grün-Farbsinnstörungen
Zentrale und periphere Gesichtsfeldausfälle
Visusverlust
Papillenabblassung
Pigmentverschiebung im Makulabereich

Tabelle 1. Symptome der Ethambutol-Intoxikation.

periphere Gesichtsfeldausfälle sein (Tabelle 1, Abbildung 1), die in den Anfangsstadien subjektiv oft un bemerkt bleiben. Im Verlauf kommt es zu einer Zunahme der Farbsinnstörungen und Gesichtsfeldausfälle und zu einer Minderung der Sehschärfe. Die Symptomatik kann jedoch auch als rasch progredienter Visusverlust ohne Prodromi auftreten.

Die Ausprägung und das Fortschreiten der einzelnen Symptome ist individuell sehr unterschiedlich. Dies betrifft sowohl das Ausmaß der Farbsinnstörungen und der Gesichtsfeldausfälle als auch die Visusminderung. Das Sehvermögen kann so weit absinken, daß nur noch Fingerzählen möglich ist, meist liegt es jedoch bei 0,1, das heißt unterhalb des Lesesehvermögens.

Als ophthalmologisch sichtbares Korrelat dieser Veränderungen kommt es bei einigen Patienten zu Pigmentverschiebungen im Makulabereich oder zu einer partiellen bis vollständigen Abblassung der Papille [6, 12, 13]. Bei nahezu allen Patienten sind beide Augen gleichermaßen betroffen.

Pathophysiologie der Ethambutol-Wirkung

Der Schädigungsmechanismus von Ethambutol ist nicht genau bekannt. Bei der bisher einzigen histologischen Untersuchung fand sich nach sechswöchiger Therapie mit Ethambutol

ein Ödem der Nervenfasern des Nervus opticus ohne Zerstörung der anatomischen Strukturen [11].

Aufgrund dieses histologischen Befundes und der klinischen Symptomatik hat man die Ethambutol-Schädigung früher als isolierte Erkrankung des Nervus opticus betrachtet. Es gibt jedoch Hinweise, daß Schädigungen auch in der Ganglienzellschicht der Retina [16] und in anderen Netzhautzellen auftreten [7]. Veränderungen des Elektrookulogramms bei einigen unserer Patienten deuten auf eine Schädigung des Pigmentepithels der Aderhaut.

Es gibt offensichtlich mehrere Wirkorte des Ethambutols am Auge, deren jeweilige Bedeutung für die Symptomatik der Ethambutol-Nebenwirkungen noch unklar ist.

Ophthalmologische Untersuchungen

Die ophthalmologische Diagnostik bei Ethambutol-Therapie umfaßt als regelmäßige Screening-Untersuchungen: eine Prüfung der Sehschärfe, des zentralen und peripheren Gesichtsfelds, des Farbsinns und die Beurteilung des Augenhintergrunds. In bestimmten Fällen sind elektrophy-

<i>A. Screening-Untersuchungen</i>
Visusprüfung
Farbsinn (Farbtafeln, Panel-D-15-Test)
Perimetrie
Ophthalmoskopie
<i>B. Spezielle Untersuchungen</i>
Farbsinn (Anomaloskop, Farnsworth-100-Hue-Test)
Visuell evozierte kortikale Potentiale (VECP)
Elektroretinogramm
Elektrookulogramm

Tabelle 2. Ophthalmologische Untersuchungen.

* Universitätsaugenklinik Essen (Direktoren: Prof. Dr. Th. N. Waubke, Prof. Dr. A. Wessing).

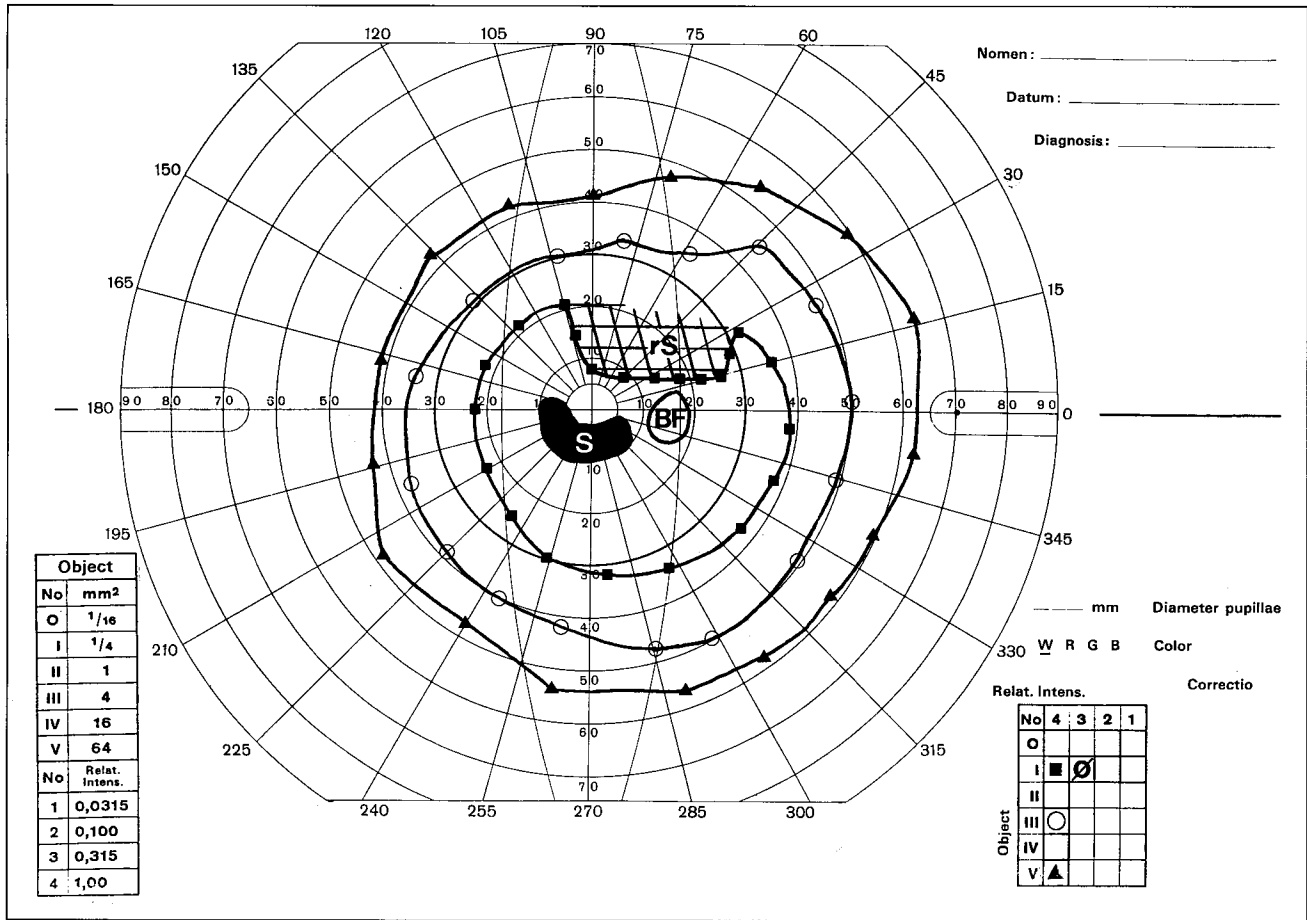
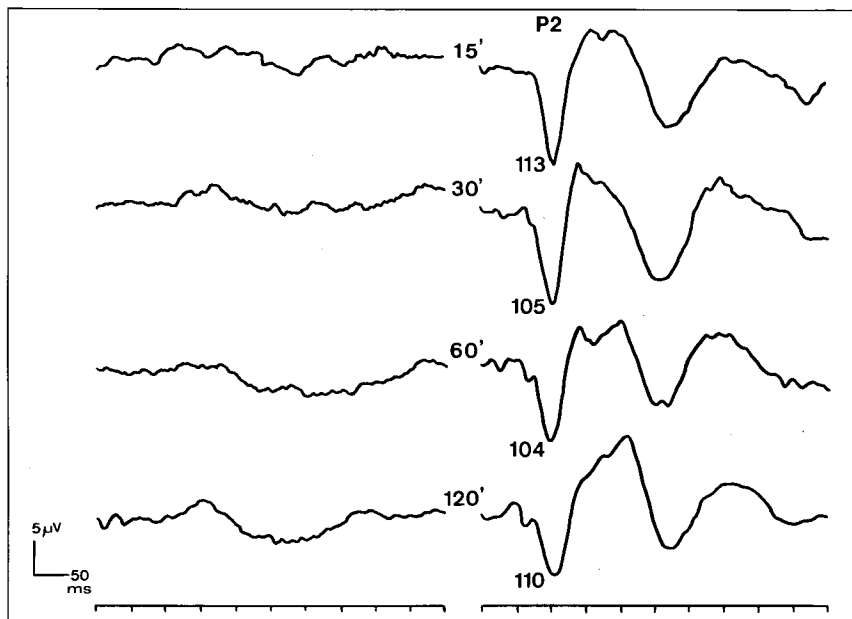


Abbildung 1. Gesichtsfeldbefund mit parazentralen Skotomen und konzentrischer Einengung (BF = blinder Fleck; rS = relatives Skotom; S = absolutes Skotom) bei einem 53jährigen Patienten mit Urogenitaltuberkulose mit Orchitis bei Nephrolithiasis. Therapie: Myambutol 20 mg/kg Körpergewicht (KG), Neoteben 5 mg/kg KG und Rimactan 7,2 mg/kg KG. Nach einem Jahr subjektive Sehverschlechterung, Visus 0,7 und 0,4. Nach Absetzen von Ethambutol innerhalb von drei Wochen weitere Visusminderung auf 0,1 beidseitig mit Rot-Grün-Farbsinnstörungen und Gesichtsfeldausfällen. Innerhalb von sieben Monaten Visusbesserung auf 0,7 beidseitig, Gesichtsfeld, Farbsehen und VECP-Befund bleiben jedoch unverändert.



siologische Untersuchungen der visuell evozierten kortikalen Potentiale, des Elektroretinogramms und des Elektrookulogramms indiziert (Tabelle 2).

Als Screening-Untersuchung haben sich bei den Farbsinnuntersuchungen die Farbtafeln nach Ishihara oder kurze Pigmentfarbenreihen (Panel-D-15-Test) bewährt. Bei pathologischem Ausfall dieser Farbsinnuntersuchungen ist eine Untersuchung am Ano-

Abbildung 2. Muster-VECP bei vier verschiedenen Schachbrettmustergrößen (15', 30', 60', 120'). Rechts Normalbefund (mit den Latenzen der positiven, nach unten gerichteten P2-Komponente). Links bei dem Befund des gleichen Patienten wie in Abbildung 1 keine sicheren Reizantworten.

maloskop oder mit dem Farnsworth-100-Hue-Test erforderlich.

Funktionsstörungen des Nervus opticus können mit der Ableitung der visuell evozierten kortikalen Potentiale (VECP) gesichert werden (Abbildung 2). Je nach Ausprägung der Funktionsstörung finden sich eine Amplitudenminderung und Latenzzeitverzögerung bis zum vollständigen Fehlen einer Reizantwort [1, 5, 15]. Die Ableitung von VECP ist keine Screening-Untersuchung, da Funktionsstörungen nicht eher als mit den anderen Untersuchungsmethoden vorhergesagt werden können. Es dient vielmehr der Abklärung pathologischer oder unklarer Befunde der Screening-Untersuchungen und der elektrophysiologischen Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose. Zur differentialdiagnostischen Abklärung kann ein Elektroretinogramm oder Elektrookulogramm erforderlich werden.

Therapie und Verlauf

Beim Auftreten von Nebenwirkungen muß Ethambutol sofort abgesetzt werden. Weitere therapeutische Möglichkeiten bestehen nicht; Behandlungsversuche mit Cortison und durchblutungsfördernden Maßnahmen zeigten keinen Erfolg [12].

Treten unter einer Kombinationstherapie mit Ethambutol, Streptomycin, Rifampicin und Isoniazid Sehstörungen auf, reicht es aus, nur Ethambutol abzusetzen. Zwar ist in wenigen Einzelfällen auch von Streptomycin, Rifampicin und Isoniazid eine optikotoxische Wirkung berichtet worden [8]. Jedoch sprechen die rapide Zunahme der Sehstörungen nach Einführen von Ethambutol in die Kombinationstherapie der Tuberkulose und die Besserung der Symptome bei den meisten Patienten nach Absetzen von Ethambutol dafür, daß Ethambutol fast immer allein für die Sehstörungen verantwortlich ist [12]. Ein geringes Risiko, daß durch eine toxische Wirkung der anderen Tuberkulostatika eine zusätzliche Schädigung eintritt, ist wegen der Notwendigkeit der weiteren tuberkulostatischen Therapie im allgemeinen unvermeidbar.

Nach dem Absetzen von Ethambutol kann es noch bis zu sechs Monate zu weiteren Verschlechterungen kom-

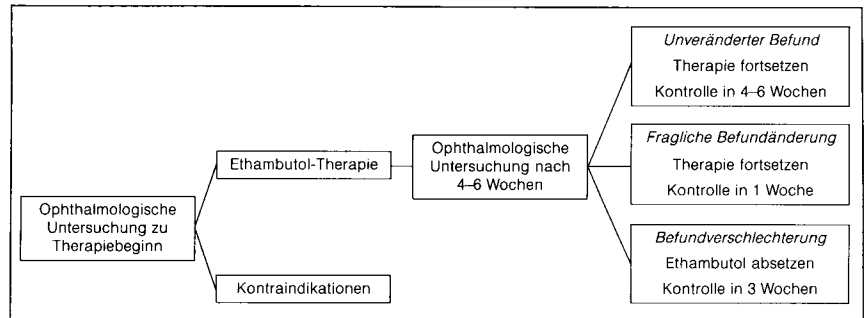


Abbildung 3. Fließschema der ophthalmologischen Betreuung bei Ethambutol-Therapie.

men [9, 12]. Im weiteren Verlauf erhalten sich meist die Sehfunktionen langsam [8], was sich über ein bis zwei Jahre hinziehen kann. Eine Restitutio ad integrum ist möglich, oft bleiben jedoch leichte Defektzustände mit geringer Visusminderung, Farbsinnstörungen und relativen Gesichtsfeldausfällen zurück. Leider gibt es auch Fälle, bei denen keine Besserung eintritt [8, 10]. Dies ist um so häufiger, je ausgeprägter die initiale Sehverschlechterung auftritt und je länger nach Beginn der Symptomatik die Ethambutol-Therapie fortgeführt wird. Ein prognostisch schlechtes Zeichen ist eine Abblassung der Papille [12]. Die frühzeitige Entdeckung von okulären Symptomen und das sofortige Absetzen von Ethambutol sind für den bestmöglichen Erhalt der Sehfunktionen wesentlich.

Kontraindikationen

Als Kontraindikation für die Therapie mit Ethambutol gelten vorbestehende Schäden des Nervus opticus, zum Beispiel ein Zustand nach Neuritis nervi optici [11]. Besondere Beachtung verdienen Patienten mit einer Niereninsuffizienz, da bei ihnen eine Akkumulation von Ethambutol möglich ist [14]. Die wiederholt geäußerte Meinung, daß ein Diabetes mellitus eine Ethambutol-Schädigung des Nervus opticus begünstigt, geht auf einen von Carr u. Henkind [3] beschriebenen Patienten zurück. Bei den meisten anderen Fallberichten wird auf eine diabetische Stoffwechsellaage nicht eingegangen. Eine sichere Aussage über die mögliche Bedeutung eines Diabetes mellitus für das Auftreten von Ethambutol-Nebenwirkungen ist daher nicht zu treffen. Gesicherte diabetische Optikusschäden sind dagegen als Kontraindika-

tion für eine Ethambutol-Therapie anzusehen.

Schlußfolgerung

Ein sinnvolles Schema der begleitenden ophthalmologischen Betreuung bei der tuberkulostatischen Therapie mit Ethambutol ist in Abbildung 3 dargestellt. Eine ophthalmologische Erstuntersuchung bei Therapiebeginn ist zu fordern. Sie zeigt vorhandene Einschränkungen auf (angeborene Farbsinnstörungen, Gesichtsfelddefekte und Visusminderungen anderer Ätiologie) und ermöglicht, später auch leichte Veränderungen der Sehfunktionen zu erkennen.

Der Abstand der ophthalmologischen Kontrolluntersuchungen sollte bei Fehlen von besonderen Risikofaktoren etwa vier bis sechs Wochen betragen. Darüber hinaus ist eine ausreichende Aufklärung über die möglichen Symptome wesentlich mit dem Hinweis, daß bei Sehstörungen eine rasche ophthalmologische Abklärung notwendig ist. Wenn der Patient subjektive Beschwerden hat, ohne daß sich objektiv eine Befundverschlechterung feststellen läßt, sollten wöchentliche Kontrollen erfolgen, falls eine Fortsetzung der Ethambutol-Therapie internistisch wünschenswert ist.

Mit Hilfe dieser Maßnahmen läßt sich die therapeutische Sicherheit von Ethambutol verbessern und die Zahl der schweren, persistierenden Funktionsstörungen vermindern.

Literatur auf Seite 390.

Für die Verfasser: Dr. Ulrich Kellner,
Universitätsaugenklinik, Hufelandstraße
55, D-4300 Essen 1.

Fortsetzung von Seite 378

Literatur

1. Adachi-Usami, E., F.J. Kellermann, R. Makabe: Visuell evozierte Antworten bei Patienten mit Ethambutol-Schäden. Berichte der 72. Tag. d. Dtsch. Ophthal. Ges. 1972, S. 181-185.
2. Bouzas, A., K. Kokkinakis, G. Papadakis, G. Daikos: La toxicité oculaire de l'ethambutol. Ophthalmologica (Basel) 161 (1970), 361-371.
3. Carr, R.E., P. Henkind: Ocular manifestations of ethambutol. Arch. Ophthal. 67 (1962), 566-571.
4. Derka, H.: Besteht Korrelation zwischen der Höhe der Myambutoldosis und der Häufigkeit der Neuritis nervi optici. Ophthalmologica (Basel) 171 (1975), 123-131.
5. Fledelius, H.C., J. Petrera, K. Skødt, W. Trojaborg: Ocular ethambutol toxicity. Acta ophthal. (Kbh.) 65 (1987), 251-255.
6. Groß, V., H. Eule, G. Hager: Auswertung einer Toxizitätsstudie bei intermittierender Ethambutol-Medikation. Klin. Mbl. Augenheilk. 163 (1973), 17-22.
7. Hennekes, R.: Clinical ERG-findings in ethambutol intoxication. Graefes Arch. clin. exp. Ophthal. 218 (1982), 319-321.
8. Leibold, J.: In: Ellis, P.: Side effects of drugs in ophthalmology. Int. Ophthal. Clin. 11 (1971), 139-144.
9. Mellin, K.-B., Th. N. Waubke: Schäden am Auge durch Ethambutol. Münch. med. Wschr. 120 (1978), 995-996.
10. Orou, F., G. Sideroff, F. Schabel: Frequenzuntersuchungen von Optikuskrankungen im Rahmen der Myambutol®-Behandlung. Klin. Mbl. Augenheilk. 161 (1972), 601-603.
11. Pahlitzsch, H., H. Tiburtius: Augenuntersuchungen bei Behandlung mit dem neuen Tuberkulostatikum Ethambutol-dihydrochlorid Lederle (Myambutol). Klin. Mbl. Augenheilk. 154 (1969), 228-232.
12. Pau, H.: Myambutol® (Ethambutol) bedingte Retinoneuritis. Klin. Mbl. Augenheilk. 187 (1985), 25-29.
13. Pau, H., M. Wahl: Myambutol-Schädigung des Auges. Berichte der 72. Tag. d. Dtsch. Ophthal. Ges. 1972, S. 176-181.
14. Reimes, D.: Der aktuelle Stand der Tuberkulosetherapie. Dtsch. Ärztebl. 78 (1981), 2031-2038.
15. Weder, W.: Myambutolschäden des Sehnerven. Berichte der 72. Tag. d. Dtsch. Ophthal. Ges. 1972, S. 189-192.
16. Zrenner, E., C.J. Krüger: Ethambutol mainly affects the function of red/green opponent neurons. Docum. ophthal. (Den Haag) (Proc. Ser.) 27 (1981), 13-25.