

5341, 5439, vgl. a-t 3 [1992], 32). Ein 21-jähriger reagiert 10 Minuten nach der Einnahme mit Schwindel, Desorientiertheit und dem Gefühl „volltrunken“ zu sein, obwohl er keinen Alkohol getrunken hatte (Bericht 5539). Einen Tag nach Einnahme einer halben Tablette BIKALM erleidet ein 76-jähriger Rentner einen Krampfanfall – so der Bericht (5938) eines Internisten aus dem Allgäu.

## Warnhinweise

### TÖDLICHE KARDIALE ZWISCHENFÄLLE DURCH ONDANSETRON (ZOFTRAN)?

In Übereinstimmung mit den US-amerikanischen Basisinformationen finden sich in unserem Arzneimittelkursbuch '92/93 Angaben zu den kardialen Störwirkungen des Antiemetikums Ondansetron (ZOFTRAN) wie Angina pectoris (Brustschmerzen), EKG-Veränderungen und Tachykardie.<sup>1</sup> In der deutschen Herstellerinformation<sup>2</sup> fehlt ein entsprechender Hinweis.

New Yorker Kliniker beschreiben sieben Karzinompatienten, die den 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten gegen zytostatika- bzw. strahleninduziertes Erbrechen erhielten und mit kardialen Störwirkungen reagierten. Vier Patienten entwickelten nach der intravenösen Gabe Angina pectoris, einer ventrikulären Rhythmusstörung und einen nicht tödlichen Herzstillstand, während je ein Patient an Myokardinfarkt bzw. Herz- und Atemstillstand verstarben. Als Konsequenz ihrer Erfahrungen setzen die Kliniker nunmehr Ondansetron nach den ersten Hinweisen auf kardiale Beschwerden ab.<sup>3</sup>

Der Hersteller Glaxo bestreitet einen „kausalen Zusammenhang“ zwischen Ondansetron und den kardialen Symptomen. Ein Teil der Patienten habe Zytostatika mit bekanntem kardiotoxischen Potential erhalten. Einige der Patienten hätten zudem an vorbestehender koronarer Herzkrankheit gelitten.<sup>4</sup>

**FAZIT:** Unter der antiemetischen Behandlung von Karzinompatienten mit dem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron (ZOFTRAN) werden kardiale Effekte von Angina pectoris bis hin zum tödlichen Myokardinfarkt bzw. Herzstillstand beschrieben. Es empfiehlt sich, das Antiemetikum bei den ersten Zeichen kardialer Störwirkungen abzusetzen.

- 1 Facts and Comparisons, Lippincott, St. Louis (USA), S. 259m, März 1991 – Arzneimittelkursbuch '92/93, S. 172
- 2 Rote Liste 1992, Nr. 13 018
- 3 BALLARD, H. S. et al.: Lancet **340** (1992), 1107
- 4 Scrip Nr. 1768 (1992), 22

### FDA: NEUE WARNUNG ZU ANTIALLERGIKUM ASTEMIZOL (HISMANAL)

Die Warnung der US-amerikanischen FDA vor einer erhöhten Kardiotoxizität von Astemizol (HISMANAL) bei gleichzeitiger Anwendung des Makrolidantibiotikums Erythromycin (ERYCINUM u.a.) (vgl. a-t 9 [1992], 94) wird nun erweitert für weitere den Stoffwechsel hemmende Substanzen. Die Astemizol-Blutspiegel steigen auch bei gleichzeitiger Einnahme des Antimykotikums Ketoconazol (NIZORAL) erheblich an mit dem Risiko bedrohlicher Herzrhythmusstörungen. Wegen der chemischen und pharmakologischen Ähnlichkeit wird auch die gleichzeitige Einnahme des Azol-Antimykotikums Itraconazol (SEMPERA, SIROS) als Kontraindikation eingestuft.

Scrip Nr. 1768 (1992), 23

### SEHNENRISS DURCH GYRASEHEMMER

Glieder-, Gelenk- und Muskelschmerzen sind bekannte Störwirkungen der Behandlung von Infektionen mit Gyrasehemmern (vgl. Arzneimittelkursbuch '92/93, Seite 856). Störungen der Knorpelzellen sind im Tierversuch nachweisbar. In der Schwangerschaft, bei Kindern und Heranwachsenden sind diese Antibiotika wegen des Risikos von Knorpel- und Gelenkschäden kontraindiziert.

Seltener beschrieben sind Tendopathien bis hin zum Sehnenriß. Bei einem über 60-jährigen Mann traten unter der Behandlung mit täglich 800 mg Pefloxacin (PEFLACIN) Knöchelödeme und Schmerzen im Bereich der Achillessehne auf, die in Ruhe abklangen. Palpation und passive Mobilisation waren bei fehlender Bewegungseinschränkung im Knöchel schmerzhaft. Die Intensität der Entzündungszeichen erinnert an eine Phlebitis.<sup>1</sup>

Schwellungen und Schmerzen an beiden Achillessehnen, die drei Tage nach Einnahmebeginn von Ciprofloxacin (CIPROBAY) einsetzten, machten bei einem 67-jährigen Mann Treppensteigen unmöglich. Die Beschwerden der Tendosynovitis klangen erst 6 Wochen nach Absetzen des Gyrasehemmers ab.<sup>2</sup>

Französische Rheumatologen berichten über 7 Tendinitiden der Achillessehne unter Pefloxacin und Ofloxacin (TARIVID). Bei drei Personen kam es zum Sehnenriß, von dem einer histologisch dokumentiert ist.<sup>3</sup> Bei zwei Patienten wurden die Beschwerden zunächst als Entzündungszeichen einer venösen Thrombose verkannt. Mindestens drei weitere Achilles-Tendinitiden sind literaturbekannt, je eine nach Ciprofloxacin, Enoxacin (GYRAMID) und Pefloxacin (mit Ruptur).<sup>3</sup>

Als Schädigungsmechanismus der Gelenk- und Knorpelschäden durch Gyrasehemmer werden ein direkter Einfluß auf Chondrozyten und Zytokin-vermittelte Effekte diskutiert. Für Sehnenbeschäden fehlen Erklärungsmodelle. Die Achillessehne ist wahrscheinlich wegen ihrer hohen physikalischen Belastung besonders verletzlich.

**FAZIT:** Schäden am Sehnenapparat sind eine bisher wenig dokumentierte unerwünschte Stoffeigenschaft der Gyrasehemmer. Vor allem die Achillessehnen sind – ein- oder beidseitig – betroffen. Die Beschwerden können schon wenige Tage nach Einnahmebeginn einsetzen und dauern Wochen nach Abbruch der Behandlung an. Sie werden bisweilen als Thrombosen oder Phlebitiden verkannt. Gyrasehemmer-bedingte Tendopathien betreffen anscheinend vorwiegend Personen über 60 Jahre. Bei Verdacht sind Gyrasehemmer sofort abzusetzen.

- 1 La Revue Prescrire **12** (1992), 543
- 2 MC EWAN, S. R., P. G. DAVEY: Lancet **2** (1988), 900
- 3 RIBARD, P. et al.: J. Rheumatol. **19** (1992), 1479

arznei-telegramm, Petzower Str. 7, W-1000 Berlin 39 (Institut für Arzneimittelinformation) Telefax (030) 8 05 42 03

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker, Dr. med. R. BECKMANN, Dr. med. A. von MAXEN, Dr. med. U. M. MOEBIUS (verantwortl.), Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE

Das arznei-telegramm erscheint monatlich. Bezug im Jahresabonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 78,- DM, für Studenten 52,- DM (Nachweis erforderlich). Für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 156,- DM. Ausland bei Zahlung mit EC-Scheck Zusatzkosten 10,- DM, sonst 25,- DM. Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die im arznei-telegramm gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

\* 1992, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Einem Teil der Auflage liegt eine Verlagsbeilage bei.

**Hinweis:** Wir bitten unsere studentischen Abonnent(inn)en um Zusendung der Studienbescheinigung. Sonst berechnen wir den höheren Abonnementpreis.

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Amoxicillin:  
CLAMO-  
XYL  
(A, CH)

Cipro-  
floxacin:  
CIPROXIN  
(A, CH)

Citalopram:  
SEPRAM  
(A, CH)

Clomi-  
pramin:  
ANA-  
FRANIL  
(A, CH)

Clopidogrel:  
PLAVIX  
(A, CH)

Dextro-  
methorphan:  
WICK  
FORMEL  
44 PLUS  
(A)  
ASTHO-  
MED  
HUSTEN  
(CH)

Johannisk-  
kraut  
JARSIN  
(A, CH)

Levo-  
floxacin:  
TAVANIC  
(A, CH)

Moclo-  
bemid:  
AURORIX  
(A, CH)

Pentazocin:  
FORTRAL  
(A)  
FORTAL-  
GESIC  
(CH)

Pethidin:  
ALODAN  
„GEROT“  
(A)  
PETHIDIN  
STREULI  
(CH)

Pravastatin:  
SELIPRAN  
(A, CH)

Sertralin:  
GLADEM  
(A, CH)

Ticlopidin:  
TIKLID  
(A)  
TICLID  
(CH)

Tramadol:  
TRAMAL  
(A, CH)

**Nochmals – Sehnenrisse unter Levofloxacin (TAVANIC) auffallend häufig:** Im Mai 2001 warnten wir wegen häufiger Verdachtsmeldungen zu Sehnenbeschäden unter dem Gyrasehemmer Levofloxacin (TAVANIC; a-t 2001; 32; 56). Im darauf folgenden halben Jahr steigt die Zahl der Berichte an das NETZWERK um weitere sechs auf insgesamt 20, darunter jetzt sechs Meldungen zu Achillessehnenriss und eine zum Riss einer Fingersehne. In Verbindung mit Ofloxacin (TARIVID u.a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) liegen demgegenüber neun bzw. sieben Meldungen über Sehnenbeschwerden und -entzündung vor, davon jeweils vier mit Achillessehnenriss. Mit der Verordnungshäufigkeit lassen sich die Unterschiede nicht begründen, im Gegenteil: Das auch als Generikum angebotene Ciprofloxacin wird deutlich häufiger verschrieben als das erst seit 1998 erhältliche Levofloxacin. Am 12. Dez. 2001 haben wir daher per blitz-a-t erneut vor der im Vergleich mit anderen Gyrasehemmern auffälligen Gefährdung durch Levofloxacin gewarnt (blitz-a-t vom 12. Dez. 2001\*).

Eine Woche später räumt Aventis in einem Rundschreiben an Ärzte erstmals ein, dass nach Markteinführung in Frankreich ein „unerwarteter Anstieg von Fallberichten“ zu Sehnenbeschäden unter Levofloxacin beobachtet wurde und dass deshalb „die dortigen Fachkreise“ informiert wurden (Aventis Pharma: Schreiben vom 19. Dez. 2001). Obgleich Levofloxacin auch in den Daten des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auffällt mit 118 (53%) von insgesamt 223 Berichten zu „Sehnenveränderungen/Sehnen-erkrankungen“ bzw. 47 (69%) von insgesamt 71 Berichten zu Sehnenrissen unter Gyrasehemmern (1988 bis Dezember 2001; BfArM: Schreiben vom 8. Jan. 2002), behauptet Aventis, in Deutschland sei „kein Anstieg von derartigen Berichten beobachtet“ worden und rechtfertigt so die bisherige Untätigkeit. Eine von Aventis initiierte epidemiologische Studie soll den Verdacht jetzt klären – oder ob die Firma lediglich Zeit gewinnen will?

Ein stärkeres sehnenbeschädigendes Potenzial von Levofloxacin lässt sich möglicherweise auf die relativ hohe Dosierung zurückführen: Obwohl Levofloxacin die reine linksdrehende Form, also die mikrobiologisch aktive Hälfte von Ofloxacin ist, wird die Dosis nicht halbiert, sondern bis über das Doppelte erhöht – beispielsweise bei Haut- und Weichteilinfektionen mit bis zu 1.000 mg im Vergleich zu 400 mg Ofloxacin. Durch die hohe Dosis soll wahrscheinlich bessere Wirksamkeit gegen Kokken erzielt werden, die bei Ofloxacin unbefriedigend ist.

Die im NETZWERK erfassten Tendopathien unter Gyrasehemmern ereignen sich bei 30 (68%) der 44 Geschädigten innerhalb einer Woche, bei 9 (20%) bereits innerhalb von zwei Tagen nach Einnahmebeginn. Die in den Fachinformationen genannten Risikofaktoren, höheres Lebensalter und gleichzeitiger Gebrauch von Kortikoiden, spiegeln sich nur zum Teil in den uns vorliegenden Berichten wider. Von den 37 Patienten mit Altersangaben sind 17 (46%) unter 65 Jahre alt. Bei 8 (18%) der 44 Patienten wird über zeitgleiche Anwendung systemischer Kortikoide berichtet. Ein großer Teil der Schädigungen lässt sich somit nicht mit bekannten Risikokonstellationen erklären.

Die Ereignisse bekräftigen erneut unsere Zurückhaltung gegenüber Gyrasehemmern, die auch durch bedrohliche zentralnervöse Erregung bis zur Psychose, lebensbedrohliche Kardiotoxizität, Leberschäden, immunallergische Erkrankungen u.a. auffallen. Standardantibiotika wie Amoxicillin (AMOXYPEN u.a.), Makrolide oder Tetracykline sind gut wirksam und in der Regel besser verträglich (a-t 1999; Nr. 11: 120).

**Akute Arthritis in Verbindung mit Thrombozytenaggregationshemmer Ticlopidin (TIKLYD u.a.):** Nach einmonatiger Einnahme von zweimal täglich 250 mg

Ticlopidin (TIKLYD u.a.) entwickelt ein 55-jähriger Mann Polyarthrit mit Schmerzen, Schwellung, Überhitzung und Rötung wechselnder Gelenke von Hand und Knie sowie der oberen Sprunggelenke. Die Beschwerden bessern sich nach Absetzen (NETZWERK-Bericht 8.080). Ähnlich ergeht es einer 65-jährigen Diabetikerin, die nach Myokardinfarkt fünf Tage lang zweimal täglich 250 mg Ticlopidin einnimmt bei gleichzeitiger Langzeittherapie mit Azetylsalizylsäure (ASPIRIN u.a.), Pravastatin (PRAVASIN u.a.) und Insulin. Neben diffusum Hautausschlag schwellen Finger, Hand- und Kniegelenke an, sind überwärmt und schmerzen. Fieber und Krankheitsgefühl bestehen nicht. Tests auf Rheumafaktor sowie antinukleäre und andere Antikörper fallen negativ aus. Nach Absetzen und Behandlung mit einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer ist die Polyarthrit nach zwei Wochen abgeklungen. Als Ursache wird eine immunallergische Vasculitis angenommen (DAKIK, H.A. et al.: BMJ 2002; 324: 27). Auch unter Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX), eine nahe chemische Variante von Ticlopidin (a-t 1998; Nr. 8: 70-1), sind schwerwiegende Immunerkrankungen einschließlich akuter Arthritiden als Anwendungsfolge beschrieben. Von einem immunogenen Stoffgruppeneffekt ist auszugehen.

## Nebenwirkungen

### SEROTONIN-SYNDROM UNTER ANALGETIKUM TRAMADOL (TRAMAL U.A.)

Das Serotonin-Syndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Folge serotonerger Überstimulation des Zentralnervensystems, äußert sich mit Verwirrtheit, Hypomanie, Koordinationsstörungen, Erregtheit, Muskelkrämpfen, Tremor, gesteigerten Reflexen, Schwitzen, Schüttelfrost, Durchfall und Fieber (a-t 1995; Nr. 5: 55).

Wenig bekannt ist, dass auch opioidartig wirkende Analgetika wie Tramadol (TRAMAL u.a.) das Syndrom verursachen können. Aus Australien kommen sechs Berichte.<sup>1</sup> Vier Patienten haben zeitgleich Antidepressiva eingenommen, die die Serotonin-Konzentration steigern: die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram (SEPRAM u.a.), Clomipramin (ANAFRANIL u.a.) bzw. Sertralin (ZOLOFT u.a.) oder den selektiven Monoaminoxidase-Hemmer Moclobemid (AURORIX u.a.). Ein Patient hat zeitgleich Johanniskraut (JARSIN u.a.) verwendet, das möglicherweise die Serotonin-Konzentration erhöht,<sup>1</sup> ein weiterer ausschließlich hoch dosiertes Tramadol (400 mg).

In Fachinformationen von Tramadol-Produkten fehlen Hinweise auf das Serotonin-Syndrom als Störwirkung.<sup>2</sup> Das Analgetikum kann die Aufnahme von Serotonin in Neurone hemmen.<sup>3</sup> Wegen der Gefahr epileptischer Anfälle ist der gleichzeitige Gebrauch von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika zu vermeiden. Die parallele Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern ist in Deutschland kontraindiziert.<sup>2</sup> Auch Opiode wie Pethidin (DOLANTIN u.a.), Pentazocin (FORTRAL) und das als Hustenstiller verwendete Dextromethorphan (NEOTUSSAN u.a.) können das Serotonin-Syndrom auslösen.<sup>4,5</sup>

Vorsicht ist bei hohen Tramadol-Dosierungen angebracht sowie bei Komedikation mit Arzneimitteln, die die Konzentration von Serotonin im Gehirn erhöhen können. Tritt das Syndrom auf, bewirkt sofortiges Absetzen aller serotonergen Arzneimittel meist Besserung innerhalb von 6 bis 12 Stunden. Symptomatische Maßnahmen – insbesondere bei hohem Fieber – können jedoch erforderlich werden.<sup>5</sup>

1 Austral. Adv. Drug React. Bull. 2001; 21: 14

2 B. Grünenthal: Fachinformation TRAMAL, Stand Sept. 1999

3 HEBEL, S. K. et al. (Hrsg.): „Drug Facts and Comparisons“, St. Louis (USA), Januar 2000, Seite 817-8

4 BOWDLE, T.A.: Drug Safety 1998; 19: 173-89

5 SCHLIENGER, R.G., SHEAR, N.H.: Dtsch. med. Wschr. 1997; 122: 1495-9

\* Bezug des blitz-a-t kostenlos und nur für a-t-Abonnenten. Bitte im Internet E-Mail-Anschrift auf a-t-Startseite (<http://www.arznei-telegramm.de>) eintragen (nur im Abobereich möglich). Dort lassen sich auch alle blitz-a-t ausdrucken.

# Netzwerk aktuell

**Schwere Herzrhythmusstörungen nach Gyrasehemmer Levofloxacin (TAVANIC):** Nach einmaliger Einnahme des seit März 1998 erhältlichen Gyrasehemmers Levofloxacin (TAVANIC), der aktiven linksdrehenden Form des Razemats Ofloxacin (TARIVID), bemerkt eine 38-jährige Frau in der folgenden Nacht Herzrasen. Ein am Morgen angefertigtes EKG lässt salvenartig einfallende supraventrikuläre Extrasystolen erkennen mit Frequenzen bis 210 pro Minute. Beschwerden und EKG normalisieren sich noch am selben Tag (Halbwertszeit von Levofloxacin 6 bis 7 Stunden). Die berichtenden Kardiologen kommentieren: „Trotz der Angabe von Rhythmusstörungen in der Gebrauchsinformation ist erhöhte Aufmerksamkeit für derartige Nebenwirkungen angebracht“ (NETZWERK-Bericht 9603). Im NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION überblicken wir 23 weitere Berichte zu kardialen Störwirkungen durch Gyrasehemmer (16 zu Ofloxacin, 4 zu Ciprofloxacin [CIPROBAY], 3 zu Enoxacin [GYRAMID]). Unter Sparfloxacin (ZAGAM) fallen Verlängerung des QT-Intervalls, Herzrhythmusstörungen sowie lebensbedrohliche Torsade de pointes auf (vgl. a-t 5 [1997], 55).

## Nebenwirkungen

### HUMANALBUMIN FÜR RISIKOPATIENTEN?

Erniedrigtes Serumalbumin bei schwerkranken Patienten ist mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert.<sup>1,2</sup> Die vom PAUL-EHRLICH-Institut als „konsistent“<sup>3</sup> beurteilte Auswertung von 30 randomisierten kontrollierten klinischen Studien bei über 1.400 Patienten mit Hypovolämie nach Trauma oder operativen Eingriffen, Verbrennungen und Hypoalbuminämie soll den Einfluss von Humanalbumin auf die Mortalität klären.<sup>2</sup> In den drei Indikationsgruppen findet sich eine insgesamt um 6% erhöhte Sterblichkeit für die mit Albumin behandelten Patienten. Demnach sollen von 100 Patienten zusätzlich sechs durch Gebrauch des Blutproduktes sterben. Antikoagulatorische Eigenschaften des Albumins Volumenüberlastung und bei Kranken mit erhöhter Kapillarpermeabilität vermehrte und erhöhte Ödembildung kommen ursächlich in Betracht.<sup>2,4</sup>

Aufgrund dieser Datenlage, aber auch wegen nicht auszuschließender Infektionsrisiken, der begrenzten Verfügbarkeit und der hohen Kosten erscheint es ratsam, die Verwendung von Humanalbumin drastisch einzuschränken und den Nutzen in kontrollierten Studien rigoros zu prüfen. Andere Volumenersatzmittel (Hydroxyethylstärke [HAES u.a.], Gelatine-Präparate, isotone Elektrolytlösungen) sind unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Indikationseinschränkungen (z.B. Mengenbegrenzung) vorzuziehen.

Das britische Department of Health, Eigentümer des größten Albumin-Produzenten in Großbritannien, sieht keinen Handlungsbedarf. Hierzulande hat das PAUL-EHRLICH-Institut ein Stufenplanverfahren eingeleitet, gibt aber keine Empfehlungen für Anwender.<sup>3</sup>

- 1 SONI, N.: Brit. Med. J. **310** (1995), 887
- 2 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Brit. Med. J. **317** (1998), 235
- 3 PAUL-EHRLICH-Institut: Schreiben vom 28. Juli 1998
- 4 OFFRINGA, M.: Brit. Med. J. **317** (1998), 223

### LIPODYSTROPHIE-SYNDROM DURCH PROTEASEHEMMER

Zentrale Fettsucht mit Büffelnacken und Fettschwund an Armen, Beinen und im Gesicht sowie Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden, Insulinresistenz und verminderte Glukosetoleranz kennzeichnen das sogenannte Lipodystrophie-Syndrom, das bei HIV-Patienten beschrieben wird (vgl. a-t 7

**A 4330 E** Postvertriebsstück  
A.T.I. Arzneimittelinformation GmbH & Co. KG, Bismarckstr. 63, D-12169 Berlin

Entgelt bezahlt

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Ciprofloxacin:  
CIPROXIN  
(A, CH)

Enoxacin:  
ENOXOR  
(A)  
GYRAMID  
(CH)

Hydroxyethylstärke:  
HAES  
(A, CH)

Ofloxacin:  
TARIVID  
(A, CH)

Sparfloxacin:  
ZAGAM  
(CH)

[1997], 80; a-t 3 [1998], 36).<sup>1,2</sup> Die Mehrzahl der AIDS-Experten sieht darin eine Störwirkung von Proteasehemmstoffen.<sup>1</sup> In einer australischen Untersuchung wird Lipodystrophie nach durchschnittlich 14 Einnahmemonaten bei 64% der Anwender beobachtet, im Vergleich zu 3% der HIV-Patienten ohne Proteasehemmer.<sup>2</sup> Auch Frauen sind betroffen.<sup>1,3</sup> Isolierter Fettschwund im Gesicht kommt vor.<sup>4</sup> Andere Autoren haben Anstieg der Blutfette und vorzeitige Koronarsklerose mit Myokardinfarkt ohne Fettverteilungsstörungen unter Proteasehemmern beschrieben.<sup>5,6</sup> Ob und wie weit das Syndrom nach Absetzen reversibel ist, ist offen, ebenso der Nutzen von Diät oder Lipidsenkern.

Die HIV-Protease und zwei menschliche fettstoffwechselregulierende Eiweiße ähneln sich in bestimmten Molekülabschnitten. Hemmung dieser Eiweiße könnte die Differenzierung der peripheren Fettzellen stören und ihren Zelltod fördern, wodurch die Fettspeicherung beeinträchtigt und Lipide freigesetzt würden.<sup>7</sup>

Der Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkung wird jedoch nicht von allen Experten geteilt. Nach Daten, die auf der 12. Welt-AIDS-Konferenz in Genf präsentiert wurden, sollen die Stoffwechselveränderungen eher eine Folge des Langzeitüberlebens mit der Krankheit selbst sein.<sup>1,8</sup>

Bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung haben Kombinationsregime mit Proteasehemmstoffen einen erwiesenen lebensverlängernden Nutzen. Hier gehören Proteasehemmer zu den Mitteln der Wahl. Auf Fettstoffwechselstörungen und vorzeitige Atherosklerose unter der Anwendung ist jedoch zu achten. Für die frühe HIV-Erkrankung ist ein Überlebensvorteil von Proteasehemmern bislang nicht belegt. Hier könnte insbesondere bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren eine Kombination mit dem auch einfacher anwendbaren nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptasehemmer Nevirapin (VIRAMUNE) von Vorteil sein.<sup>2</sup>

- 1 Scrip 2351 (1998), 20
- 2 CARR, A. et al.: AIDS **12** (1998), F51
- 3 WURTZ, R. et al.: Lancet **351** (1998), 1735
- 4 HO, T. T. Y. et al.: Lancet **351** (1998), 1736
- 5 HENRY, K. et al.: Lancet **351** (1998), 1328
- 6 BEHRENS, G. et al.: Lancet **351** (1998), 1958
- 7 CARR, A. et al.: Lancet **351** (1998), 1881
- 8 BERGER, A.: Brit. Med. J. **317** (1998), 100

arznei-telegramm (Institut für Arzneimittelinformation), Bismarckstr. 63, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, Email: ati@berlin.snafu.de  
Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH & Co. KG  
Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantw.), U. EULER, Ärztin, Prof. Dr. med. H. GLOSSMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. JUCHE, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Priv. Doz. Dr. med. P. T. SAWICKI, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Das arznei-telegramm erscheint monatlich. Bezug im Jahresabonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 86,- DM, für Studenten 60,- DM (Nachweis jährlich erforderlich).

Für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 172,- DM. Ausland: bei Zahlung mit EC-Scheck Zusatzkosten 10,- DM, sonst 25,- DM. Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die im arznei-telegramm gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1998, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH & Co. KG

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Atorvastatin:  
SORTIS  
(A, CH)

Cerivastatin:  
LIPOBAY  
(A, CH)

Diclofenac:  
VOLTAREN  
(A, CH)

Hydro-  
morphon:  
HYDAL  
(A)  
OPIDOL  
(CH)

Levo-  
floxacin:  
TAVANIC  
(A, CH)

Lovastatin:  
MEVACOR  
(A, CH)

Metoprolol:  
LOPRE-  
SOR  
(A, CH)

Morphin:  
MUNDI-  
NOL  
RETARD  
(A)  
MST CON-  
TINUS  
RETARD  
(CH)

Nikotin,  
transdermal:  
NICO-  
TINELL  
TTS  
(A, CH)

Nikotin,  
Kaugummi,  
Spray:  
NICO-  
RETTE  
(A, CH)

Ofloxacin:  
TARIVID  
(A, CH)

Perindopril:  
COVER-  
SUM  
(A, CH)

Pethidin:  
ALODAN  
„GEROT“  
(A)  
PETHIDIN  
AMINO  
(CH)

Pravastatin:  
SELIPRAN  
(A, CH)

Simvastatin:  
ZOCORD  
(A)  
ZOCOR  
(CH)

Trova-  
floxacin:  
TROVAN  
(A, CH)

unterstützen. *Viertens:* Im Verlauf der Nikotinentwöhnung Kontakt halten, um bei Problemen helfen zu können. Schon ein zehnmütiges Arzt-Patientengespräch soll die Abstinenzrate um 3% erhöhen. Besonders für Raucher, die rückfällig werden, empfiehlt sich ein spezielles Entwöhnungsprogramm, üblicherweise Gruppentherapie und Medikamente. Nikotin-Substitution über acht Wochen ist vor allem in Verbindung mit psychosozialen Maßnahmen sowie bei stärkeren Rauchern (über 15 Zigaretten pro Tag) effektiv. Aber auch in Verbindung mit kurzfristiger hausärztlicher Intervention verdoppelt sich die Rate der Patienten, die ein halbes bis ein Jahr danach noch abstinent sind, von etwa 5% auf 10%. Dabei scheint die Art der Anwendung – beispielsweise Nikotin-Kaugummi (NICORETTE u.a.), Nasenspray (NICORETTE) oder Pflaster (NICOTINELL TTS u.a.) – die Wirksamkeit nicht zu beeinflussen. Allerdings sind sie nicht in kontrollierten Studien gegeneinander geprüft. Die Wahl der Ersatztherapie wird am besten vom Störwirkungsprofil und den Vorlieben der Patienten abhängig gemacht. Kombinations-therapie erhöht die Effektivität. In einer Langzeitstudie sind nach fünfmonatiger Basisversorgung mit Nikotinpflaster und bedarfsweisem Gebrauch von Nasenspray bei Rauchverlangen in den ersten zwölf Monaten fast doppelt so viele Raucher nach sechs Jahren abstinent (16% vs. 9%) wie unter alleinigem Gebrauch von Pflastern (BLONDAL, T. et al.: Brit. Med. J. **318** [1999], 285). Auch Bupropion (ZYBAN [USA]), ein atypisches Antidepressivum, das in den USA zur Raucherentwöhnung zugelassen ist, wirkt nicht besser als Nikotin. Nach Auffassung der amerikanischen Autoren verwirken Ärzte, die ihre Patienten nicht zur Aufgabe des Rauchens motivieren, die Aufnahme in den virtuellen „good doctor's club“, –Red.

**Schattenseiten von Sonnencreme:** Kinder in Mittel- und Südeuropa, die häufig Sonnencreme verwenden, scheinen vermehrt Hautnaevi zu entwickeln. Diese gelten als Risikofaktor für die Entstehung des malignen Melanoms. Zu dieser nachdenklich stimmenden Schlussfolgerung kommen die Autoren einer multizentrischen Beobachtungsstudie an Erstklässlern (AUTIER, P. et al.: J. Natl. Cancer Inst. **90** [1998], 1873, vgl. a-t 7 [1996], 65). Tragen Kinder häufig Hemd und Hose in der Sonne, findet sich eine geringere Zahl von Naevi. Der Sonnenschutzfaktor der Creme beeinflusst die Zahl der Hautveränderungen nicht. Kinder, die sich selten eincremen und häufig Sonnenbrände haben, weisen ein besonders hohes Risiko auf, Naevi zu entwickeln. Gleiches gilt überraschenderweise auch für Kinder, die sehr häufig Lichtschutzmittel benutzen und noch nie einen Sonnenbrand hatten. Der Gebrauch von Sonnencreme verleitet offensichtlich dazu, länger „ungeschützt“ in der Sonne zu bleiben, da Warnzeichen wie Sonnenbrand verhindert werden. Die Untersuchung unterstreicht das gängige Missverständnis, sich bzw. Kinder allein durch Benutzen von Sonnencreme vor Hautschäden schützen zu wollen. Wer dicht gewebte Kleidung und einen breitkrempigen Sonnenhut trägt sowie die sonnenintensive Mittagszeit im Schatten überbrückt, beugt hingegen gesundheitsverträglich vor, –Red.

**Pethidin (DOLANTIN) bei Kolikschmerz?** In deutschen und amerikanischen internistischen Standardwerken wird dem Analgetikum Pethidin (DOLANTIN) bei Kolik- und Pankreatitisschmerz eine Sonderstellung gegenüber anderen Opioiden eingeräumt, da es geringer spasmogen wirken soll. Wissenschaftlich belegt ist dies jedoch nicht (LEE, F., D. CUNDIFF: Arch. Intern. Med. **158** [1998], 2399). Die Datenlage spricht eher für gegenteilige Effekte. In äquianalgetischer Dosis erhöht Pethidin die Druckwerte im Gallengang stärker als Morphin (MST u.a.; RADNAY, P. A. et al.: Anaesthesist **29** [1980], 26). Allerdings soll intravenös injiziertes Morphin häufiger Kontraktionen des Sphincter Oddi auslösen (THUNE, A. et al.: Brit. J. Surg. **77** [1990], 992). Im direkten Vergleich ist das nichtsteroidale Antirheumatikum Diclofenac (VOLTAREN u.a.) Pethidin bei Patienten mit Nieren- sowie Gallensteinikoliken in Hinblick auf

Schmerzlinderung und Verträglichkeit überlegen (a-t 4 [1986], 30). In einer weiteren kontrollierten Studie bei Patienten mit Ureterkoliken lindert Hydromorphon (DILAUDID) Schmerzen besser als Pethidin (JASANI, N. B. et al.: Acad. Emerg. Med. **1** [1994], 539). Dies spricht dafür, auch bei diesen Indikationen Morphin beziehungsweise Diclofenac zu verwenden, –Red.

## Netzwerk aktuell

**Levofloxacin (TAVANIC) und Trovafloxacin (TROVAN) – Gyrasehemmer mit unverkennbarem Risikoprofil:** Ein 84-jähriger Mann mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Lungenfunktion erhält wegen Verdachts auf Bronchopneumonie täglich 500 mg Levofloxacin (TAVANIC). Vom zweiten Behandlungstag an leidet er massiv unter Angst, Depression und Halluzinationen. Zwei Tage später schmerzen Achilles- und Ellenbogenstreckersehnen beidseits sowie das rechte Schultergelenk. Alltägliche Bewegungen sind schließlich nicht mehr möglich. Während die psychischen Störungen mit Beendigung der siebentägigen Therapie verschwinden, nimmt die Tendopathie erst nach Wochen ab (Bremer Modell/NETZWERK-Bericht 9832). Bei einer 66-jährigen Hausfrau reißt die rechte Achillessehne zwölf Tage nach einwöchiger Einnahme von Levofloxacin zusätzlich zur Dauermedikation mit Kortikoiden (9768). Während mehrtägiger Trovafloxacin (TROVAN)-Einnahme entstandene beidseitige Achillessehnenbeschwerden bessern sich nach Absetzen nur langsam (9824). Eine 35-jährige Frau fühlt sich etwa eine Viertelstunde nach Einnahme einer Tablette TROVAN „high“. Denken und Handeln sind so stark beeinträchtigt, dass sie arbeitsunfähig wird. Die Nachtruhe ist durch Alp- und Wachträume gestört (9742). Das NETZWERK dokumentiert drei weitere Berichte über psychische Störungen in Verbindung mit Trovafloxacin, einschließlich Sprachstörung, Halluzination und Sedierung (9772, 9815, 9833). Bis zu 7% der Anwender von Gyrasehemmern leiden unter zentralnervösen Störeffekten. Vor allem ältere Personen sind gefährdet. Bei eingeschränkter Nierenfunktion geht eine besondere Gefahr von vorwiegend renal eliminierten Mitteln wie Ofloxacin (TARIVID) und Levofloxacin aus. Sehnen-schäden nach Gyrasehemmern sind in der Literatur mehr als zweihundertmal beschrieben (Austr. Adv. Drug React. Bull. **16** [1997], 7; vgl. a-t 11 [1992], 116). Sie können nach wenigen Tagen, aber auch erst im Verlauf einer längeren Behandlung auftreten. Nicht selten reißt die Achillessehne. Bei Sehnen-schmerzen sind die Mittel deshalb sofort abzusetzen. Es steht zu befürchten, dass diese schwerwiegenden Störwirkungen künftig gehäuft zu beobachten sind, da die neueren Gyrasehemmer ohne therapeutische Begründung intensiv für die Erstbehandlung von Atemwegserkrankungen im ambulanten Bereich beworben werden (vgl. a-t 4 [1998], 41).

**Cholesterinsynthese (CSE)-Hemmer und Impotenz:** Während der Einnahme des neuen „Mikro-Stätins“ Cerivastatin (LIPOBAY: a-t 3 [1998], 30) bekommt ein 72-jähriger Mann Erektionsschwierigkeiten. Trotz jahrelanger Einnahme des Betablockers Metoprolol (BELOC u.a.) und des ACE-Hemmers Perindopril (COVERSUM) hatte er zuvor keine Potenzprobleme (NETZWERK-Bericht 9817). Ein 57-jähriger Mann klagt unter Atorvastatin (SORTIS) über Schmerzen in der Beinnmuskulatur und Potenzstörungen. Die Beschwerden beeinträchtigen ihn noch mehrere Wochen nach Absetzen (9312). Weitere Berichte über Impotenz betreffen ebenfalls Atorvastatin (8831, vgl. a-t 3 [1997], 34) sowie Simvastatin (DENAN, ZOCOR, 4680, 8928). Wegen zahlreicher entsprechender Meldungen zu Pravastatin (LIPRE-VIL u.a.), Lovastatin (MEVINACOR) und Simvastatin äußerte das damalige Bundesgesundheitsamt 1993 den Verdacht, dass es sich um einen Gruppeneffekt handeln könnte und leitete ein Stufenplanverfahren ein (Dtsch. Ärztebl. **91**