

Jahrgang 19

Nummer 15/16/1997

Nebenwirkungen aktuell

PARACETAMOL

Paracetamol ist heute das wichtigste Schmerzmittel ohne entzündungshemmende Wirkung. Im Gegensatz zur Acetylsalicylsäure verursacht Paracetamol nur selten Magenprobleme. Paracetamol ist unter zahlreichen Markennamen erhältlich.

Neuere Übersichten zu Paracetamol:
Gleiter CH. Internist 1997; 38: 707-11
Moore A et al. Pain 1997; 70: 193-201

Verstärkung oraler Antikoagulantien

Im Rahmen einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden während eines Jahres Männer und Frauen erfasst, die zu intensiv antikoaguliert waren, d.h. die einen INR-Wert (INR = International Normalized Ratio) über 6,0 hatten. (Eine INR von 6,0 entspricht ungefähr einem Quickwert von 12%.) Es handelte sich um Patientinnen und Patienten des Ambulatoriums eines Bostoner Spitals, die mit dem – in der Schweiz nicht erhältlichen – Standard-Antikoagulans Warfarin behandelt wurden. Die *Kontrollen* wurden nach dem Zufall aus denjenigen Antikoagulierten ausgewählt, deren INR-Wert zwischen 1,7 und 3,3 lag. Nur Personen, die seit mehr als einem Monat antikoaguliert waren, wurden berücksichtigt. Fälle und Kontrollen wurden innerhalb von 24 Stunden nach der entsprechenden Laborkontrolle von speziell ausgebildeten Interviewern telefonisch befragt.

Die Studie hatte zum Ziel, Medikamente, Nahrungsmittel oder interkurrente Krankheiten zu erfassen, die den INR-Wert beeinflussen. Auch der Alkoholkonsum und die Warfarindosis wurden registriert. Die Daten von 93 Fällen (mit INR-Werten über 6,0) und 196 Kontrollen konnten ausgewertet werden.

Bezüglich Alter und Indikation bzw. Dauer der Antikoagulation fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Fäl-

len und den Kontrollen. Meistens war ein zu hoher INR-Wert Folge einer kurzfristig entstandenen Entgleisung der Antikoagulation. In 20 Fällen von zu hohen INR-Werten konnte festgestellt werden, dass diese Personen Medikamente mit *bekannt*en Auswirkungen auf die Antikoagulation (wie z.B. *Antibiotika*) eingenommen hatten. In der Kontrollgruppe waren es 7, die solche Medikamente einnahmen. *Acetylsalicylsäure* war von 9 Personen mit zu hohem INR-Wert und von 34 der Kontrollgruppe verwendet worden.

52 Behandelte (56%) mit zu hohem INR-Wert und 70 Kontrollen (30%) hatten in der Woche vor dem Quicktest *Paracetamol* genommen. Gegenüber den Kontrollen nahmen die Antikoagulierten der «Fallgruppe» auch höhere Paracetamol-Dosen. Leute, die Paracetamol nahmen und einen zu hohen INR-Wert hatten, hatten durchschnittlich fast 7 g (entsprechend 14 Tabletten zu 500 mg) in einer Woche genommen. Für die Personen der Kontrollgruppe betrug der entsprechende Wert nur 3 g. Ferner konnte berechnet werden, dass das Risiko, mit Paracetamol eine inadäquate Verstärkung der Antikoagulation zu verursachen, von der Paracetamoldosis abhängt.

Die Studie bestätigte im übrigen, dass eine Vitamin-K-reiche Ernährung und regelmässiger, moderater Alkoholkonsum (z.B. 1 Glas Wein täglich) mit einem reduzierten Risiko zu hoher INR-Werte assoziiert sind.

Hylek EM et al. JAMA 1998; 279: 657-62

Mit Ausnahme der Opioide können also alle gebräuchlichen Schmerzmittel, auch Paracetamol, eine orale Antikoagulation verstärken. Solange es sich nur um eine gelegentliche Dosis handelt, dürfte kaum ein Problem entstehen. Es ist aber wichtig, sich bewusst zu sein, dass eine regelmässige (oder höher dosierte) Einnahme von Paracetamol die Antikoagulation beeinflusst, damit man sich nicht fälschlicherweise in Sicherheit wiegt.

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe: Seite 64

SELEGILIN

Selegilin ist ein selektiver Hemmstoff der Monoaminoxidase B (MAO-B), der zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit verwendet wird. Eine amerikanische Studie wurde in der 1980er Jahren vorzeitig abgebrochen, da Selegilin signifikant bessere Resultate als Placebo oder Tocopherol (Vitamin E) ergeben hatte. Neuere Übersichten zu Selegilin:

Gerlach M et al. *Neurology* 1996; 47 (Suppl 3): S137-45
Mahmood I. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 91-102

Markenname: Jumexal®

Erhöhte Mortalität

In einer offenen Studie in Grossbritannien wurden zwischen 1985 und 1990 insgesamt 782 Personen mit einer frühen, leichten Parkinson-Erkrankung randomisiert einem der folgenden Behandlungsarme zugeteilt: 1. Levodopa in Kombination mit einem Dekarboxylasehemmer (z.B. Madopar®). 2. Levodopa/Dekarboxylasehemmer plus Selegilin. 3. Bromocriptin (z.B. Parlodel®) allein. Im September 1995 wurde der Behandlungsarm 2 (mit Selegilin) vorzeitig abgebrochen, da provisorische Resultate (Todesfälle bis Dezember 1993) auf eine im Vergleich mit dem Arm 1 um 60% höhere Mortalität in dieser Gruppe schliessen liessen.

Jetzt liegt eine genauere Analyse der Resultate vor. Berücksichtigt wurde die Gesamtmortalität der 520 Personen der beiden Gruppen 1 und 2 sowie von 104 Personen, die zuerst Bromocriptin erhielten, aber später ebenfalls randomisiert den Gruppen 1 oder 2 zugeteilt wurden. Alle Todesfälle wurden «blind» von einem kompetenten Panel begutachtet.

Von *allen* mit Selegilin behandelten Personen (ursprünglicher Behandlungsarm 2 plus nachträglich dieser Gruppe Zugeteilte) starben bis Ende September 1995 124, in der Gruppe ohne Selegilin nur 94. In den ursprünglichen Gruppen war nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 6,8 Jahren das Mortalitätsrisiko für mit Selegilin Behandelte um 32% (nicht-signifikant) höher als für Personen, die nur Levodopa/Dekarboxylasehemmer erhielten. Auch ursprünglich mit Bromocriptin behandelte Personen, die nachträglich in eine der beiden Gruppen randomisiert wurden, hatten eine nicht-signifikant erhöhte Mortalität unter Selegilin. Nach Korrektur für gewisse vorbestehende Unterschiede ergab sich zusammenfassend ein Risiko von 1,30 für mit Selegilin behandelte Personen (ebenfalls knapp nicht-signifikant). Eine Analyse, die nur die Todesfälle derjenigen Personen berücksichtigte, die unmittelbar vor dem Tod noch entsprechend dem einen oder anderen Modus behandelt wurden («on treatment»), zeigte nur wenig abweichende Resultate. Während des dritten und vierten Behandlungsjahres war die Mortalität in der Selegiligruppe grösser. In dieser Gruppe wurde die Parkinson'sche Krankheit häufiger als Todesursache genannt als in der Vergleichsgruppe, die nur Levodopa/Dekarboxylasehemmer erhielt. Eine spezifische Ursache für die erhöhte Mortalität unter Selegilin fand sich jedoch nicht. Insbesondere fehlen Anhaltspunkte für Auswirkungen auf das autonome Nervensystem oder Herz/Kreislauf oder für bedeutsame Arzneimittel-Interaktionen, obwohl Stürze, Schwindel und Demenz in der Selegiligruppe häufiger beobachtet wurden.

Die Autoren der Studie halten eine kombinierte Behandlung mit Levodopa/Dekarboxylasehemmer und Selegilin in frühen Stadien eines Morbus Parkinson für nicht gerechtfertigt.

Ben-Shlomo Y et al. *Br Med J* 1998; 316: 1191-6

Die hier vorgelegten genaueren Resultate einer grossen britischen Studie sind leider nicht geeignet, die Kontroversen um Selegilin zu beenden. Die Publikation wird von zwei Editorials begleitet, in denen der Entscheid, die Studie vorzeitig abzubrechen, hart kritisiert wird.^{1,2} Obwohl heute die Resultate von zwei kleineren, aber doppelblinden Studien auf eine vorteilhafte Wirkung von Selegilin hinweisen,^{3,4} und obwohl der Mortalitätsüberschuss in der britischen Studie statistisch nicht signifikant ist, fällt es schwer, an einen handfesten, klinisch relevanten Nutzen von Selegilin zu glauben. «The clinical questions are not well answered, and probably never will be» ist der Untertitel des einen Editorials: schade!

1 Breteler MMB. *Br Med J* 1998; 316: 1182-3

2 Abrams KR. *Br Med J* 1998; 316: 1183-4

3 Larsen JP, Boas J. *Mov Disord* 1997; 12: 175-82

4 Myllyla VV et al. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 211-8

PROTEASEHEMMER

Die Proteasehemmer haben in der Behandlung von HIV-positiven und AIDS-kranken Menschen einen sehr wichtigen Fortschritt gebracht. Meistens werden sie im Rahmen einer Dreiertherapie mit zwei Hemmstoffen der «reverse transcriptase» kombiniert.

Eine Übersicht zu Wirkungsmechanismus und Bedeutung der Proteasehemmer bieten zwei kürzlich erschienene Artikel:

McDonald CK. *Arch Intern Med* 1997; 157: 951-9

Wood AJJ. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-92

In der Schweiz sind zur Zeit folgende vier Proteasehemmer im Handel:

Indinavir (Crixivan®)

Nelfinavir (Virazept®)

Ritonavir (Norvir®)

Saquinavir (Invirase®)

Umverteilung des Fettgewebes

Ein 34-jähriger HIV-positiver Mann wurde zunächst mit Zidovudin (Retrovir®) allein behandelt. Im April 1996 wurde diese Behandlung mit Lamivudin (3TC®) und im Juni 1996 zusätzlich mit *Indinavir* ergänzt. Im August 1996 klagte der Patient über Schwäche und Myalgie. Laboruntersuchungen zeigten eine erhöhte Kreatinkinase. Obwohl sich dieser Laborwert nicht normalisierte, verschwanden die klinischen Symptome innerhalb von drei Wochen. Bei der Kontrolle im Dezember 1996 zeigte sich bei diesem Patienten neu ein «Büffelhocker» mit *Fettansammlungen* am Nacken sowie über beiden Schultern und supraklavikulär beidseits.

Ein Cushing-Syndrom konnte ausgeschlossen werden. Die Laboruntersuchungen ergaben einzig einen leicht erhöhten Blutzucker. Die erfolgreiche antiretrovirale Behandlung wurde fortgeführt, ohne dass die Fettansammlungen weiter zunahmen. Hengel RL et al. Lancet 1997; 350: 1596

In einer Untersuchung bei acht HIV-positiven Männern mit «Büffelhöcker»-Bildung konnte ebenfalls kein Hinweis auf ein Cushing-Syndrom gefunden werden. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von HIV-positiven Personen wiesen diese acht Männer einen signifikant höheren Fettanteil im Stammbereich auf. Auch ihre Triglyzerid-Werte waren vergleichsweise erhöht, jedoch nicht signifikant. Für Cholesterin und Blutzucker ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Von den acht Männern wurden jedoch nur vier mit Proteasehemmern behandelt (drei mit Indinavir, einer mit Nelfinavir). Von den anderen vier wurde je einer mit Zidovudin bzw. mit Didanosin (Videx®) allein behandelt, die anderen beiden mit Zidovudin plus Didanosin bzw. Zidovudin plus Zalcitabin (Hivid®).

Lo CJ et al. Lancet 1998; 351: 867-70

Nachdem unter Indinavir bei einigen Patienten eine Zunahme des Bauchumfangs beobachtet wurde («Crixibelly» nach dem Markennamen Crixivan®), führte man bei Patienten, die an den amerikanischen National Institutes of Health behandelt wurden, eine genauere Untersuchung durch: Zehn mit Indinavir behandelte Patienten, alle mit Beschwerden infolge eines vergrößerten Bauchumfangs (Blähungen, Völlegefühl), bildeten die Gruppe A. Zehn Patienten, welche unter Indinavir keine abdominalen Symptome entwickelten, bildeten die Gruppe B, und weitere zehn, welche keinen Proteasehemmer einnahmen, die Gruppe C. Alle Patienten waren Männer und bezüglich Alter und «Body Mass Index» vergleichbar. Keiner erhielt systemisch Kortikosteroide. Die Patienten der Gruppe A hatten Indinavir während durchschnittlich 14 Monaten, die Patienten der Gruppe B während knapp 10 Monaten eingenommen. Die Einnahme von anderen antiretroviralen Medikamenten war in den drei Gruppen vergleichbar.

Messungen der Fettverteilung wurden mittels Computertomogramm auf Höhe des vierten Lendenwirbels vorgenommen und als Verhältnis von Viszeralfett/Gesamtfett angegeben. Für die Gruppen A, B und C ergaben sich mittlere Verhältniswerte von 0,7, 0,6 und 0,4. Die Fläche des Viszeralfettes auf dem Computertomogrammschnitt betrug 202 cm² für die Gruppe A, 141 cm² für Gruppe B und 106 cm² für Gruppe C. Das Ausmass der Fettumverteilung war abhängig von der Dauer der Indinavir-Einnahme. Im Vergleich mit den Patienten ohne Indinavir war das Körpergewicht in den Gruppen A und B nicht signifikant angestiegen. Die Durchschnittswerte der Plasmatriglyzeride nahmen in den Gruppen A und B von 3,4 mmol/l vor Beginn der Indinavir-Behandlung auf 4,2 mmol/l zum Zeitpunkt des Computertomogramms zu.

Die Autoren vermuten, dass die viszerale Fettansammlung durch Indinavir verursacht wird und dass diese Fettansammlung für Beschwerden wie Blähungen und Völlegefühl verantwortlich ist. Miller KD et al. Lancet 1998; 351: 871-5

Eine ähnliche Fettumverteilung wird auch bei Frauen beobachtet: Bei einer 42jährigen AIDS-kranken Frau, die seit 16 Monaten mit Lamivudin, Zidovudin und Indinavir behandelt wurde, konnte ein kleiner «Büffelhöcker» sowie Fettansammlungen supraclaviculär und am Bauch beobachtet werden. Ihr Körpergewicht blieb unter der Behandlung unverändert.

Eine 41jährige HIV-positive Frau, die mit verschiedenen antiretroviralen Medikamenten behandelt worden war und seit 12 Monaten Indinavir nahm, bemerkte einen proximalen Muskelschwund und eine Zunahme des Bauchumfangs.

Wurtz R. Lancet 1998; 351: 1735-6

Eine 32jährigen HIV-positive Frau erhielt seit Juli 1996 wegen Absinken ihrer CD4-Werte und einer zunehmenden Virämie neben Lamivudin und Stavudin (Zerit®) auch Indinavir. Vom November 1996 an klagte die Patientin über eine Schwellung der Brüste. Ihre Brustweite hatte von 90 cm auf 100 cm zugenommen. Ende Dezember hatte sie, bei weiterer Zunahme der Brustweite, auch Schmerzen und eine lokale Rötung und ein Ödem der Haut. Parallel nahm auch der Bauchumfang zu, während Hüften und Gesäss an Volumen verloren. Das Körpergewicht blieb über diese Zeit stabil. Hinweise auf eine Schwangerschaft oder einen infektiösen oder malignen Prozess der Brüste fanden sich keine. Im Januar 1997 wurde Indinavir abgesetzt, was innerhalb von etwa zwei Monaten zur Normalisierung der Brustweite führte. Auch Abdomen, Hüftregion und Gesäss zeigten wieder die ursprünglichen Formen.

Herry I et al. Clin Infect Dis 1997; 25: 937-8

In australischen Zentren wurden 116 HIV-Infizierte, die mit Proteasehemmern behandelt wurden, mit 32 HIV-positiven Personen, die nie Proteasehemmer genommen hatten, sowie mit 47 gesunden Männern verglichen. Stammfettsucht unter Proteasehemmern war mit einer peripheren Lipodystrophie (Schwund des Fettgewebes im Gesicht und an den Armen oder Beinen) und Veränderungen der Lipidspiegel assoziiert. Der durchschnittliche Gesamt-Cholesterinspiegel unter Proteasehemmern betrug 5,9 mmol/l, die Triglyzeridspiegel 3,3 mmol/l. Bei HIV-Positiven, die keine Proteasehemmer erhielten, betragen die entsprechenden Werte nur 4,5 mmol/l bzw. 1,6 mmol/l.

74 der 116 Personen (64%), die Proteasehemmer nahmen, zeigten eine Lipodystrophie. Das Syndrom fand sich nicht nur unter Indinavir, sondern unter allen Proteasehemmern. Am deutlichsten zeigte es sich bei Personen, die mit Ritonavir und Saquinavir behandelt wurden. Bei diesen entwickelte sich die Lipodystrophie im Mittel innerhalb von 8 Monaten, bei mit Indinavir Behandelten innerhalb von 12 Monaten. Die gleichen Patienten hatten auch erhöhte Insulin- und C-Peptid-Spiegel sowie eine erhöhte Insulinresistenz. Nur bei drei Personen wurde aber eine Verschlechterung eines vorbestehenden bzw. das Neuauftreten eines Diabetes mellitus beobachtet.

Carr A et al. Aids 1998; 12: F51-8

Hyperlipidämie

Ein 35jähriger Mann mit fortgeschrittener HIV-Infektion wurde mit Ritonavir (2mal 600 mg/Tag) behandelt. Fünf Monate nach Beginn dieser Behandlung wurde ein Plasmacholesterin von 25 mmol/l gemessen und der Triglyzeridwert war mit 61,7 mmol/l ebenfalls sehr stark erhöht. Vor der Ritonavir-Behandlung betragen die Werte 5,5 mmol/l für Cholesterin und 4,26 mmol/l für die Triglyzeride. Fünf Wochen nach einem Wechsel von Ritonavir zu Indinavir hatten sich die Werte auf 7,2 mmol/l (Cholesterin) und 9,11 mmol/l (Triglyzeride) verringert.

Sullivan AK, Nelson MR. Aids 1997; 11: 938-9

Ende November 1997 enthielt die WHO-Datenbank 109 Spontanmeldungen zu Lipidstoffwechselstörungen unter Proteasehem-

mern. Fast 4% der Meldungen zu *Ritonavir* betrafen Lipidstoffwechselstörungen, dagegen nur 1 bzw. 1,5% der Meldungen zu *Indinavir* bzw. *Saquinavir*. Zu *Nelfinavir*, das noch nicht sehr lange verfügbar ist, war bei der schweizerischen Arzneimittelbehörde IKS ein Fall bekannt. In etwa der Hälfte der Fälle wurde über eine Hypercholesterinämie berichtet.

Stocker DN et al. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128 (Suppl 96): 46S

Koronare Herzkrankheit

Ein 26jähriger Patient wurde wegen fortgeschrittener HIV-Krankheit mit *Ritonavir*, *Saquinavir*, Stavudin und Lamivudin behandelt. Vier Wochen nach Beginn dieser Behandlung musste er wegen *Angina pectoris* hospitalisiert werden. Der Patient war Raucher und hatte früher gelegentlich Kokain konsumiert. Das Koronarangiogramm zeigte einen thrombotischen Verschluss der rechten Koronararterie.

Ein 37jähriger Nichtraucher mit AIDS und Diabetes mellitus wurde mit Zidovudin, Lamivudin und *Indinavir* behandelt. Unter dieser Therapie stieg sein *Cholesterinspiegel* innerhalb von fünf Monaten von 4,3 auf 8,5 mmol/l, später sogar auf 12,3 mmol/l. Die Triglyzeride waren mit 22,4 mmol/l ebenfalls massiv erhöht, das HDL-Cholesterin mit 0,46 mmol/l zu niedrig. Trotz Einnahme von Gemfibrozil (*Gevilon*[®], 2mal 600 mg/Tag) kam es nach rund zwei Jahren *Indinavir*-Behandlung beim Schneeschaukeln zu einer *Angina pectoris* und der Mann musste hospitalisiert werden. Im Koronarangiogramm fand sich ein Verschluss der linken vorderen sowie eine schwere Arteriosklerose der rechten Koronararterie.

Henry K et al. Lancet 1998; 351: 1328

Diabetes mellitus

Ein 46jähriger AIDS-kranker Mann wurde mit Didanosin und Lamivudin sowie mit verschiedenen anderen Medikamenten, unter anderem auch mit Megestrol (*Megestat*[®]), behandelt. Wegen hoher Virämie von 380'000 HIV-RNA-Kopien pro ml und tiefen CD4-Werten (20/μl) wurde zusätzlich *Nelfinavir* verabreicht. Zwei Wochen nach Beginn dieser Behandlung traten Polyurie, verschwommenes Sehen, ein oraler Soor, Dysphagie und Fieber auf. Laboruntersuchungen ergaben einen massiv erhöhten Blutzucker (36,4 mmol/l) und eine Hyponatriämie von 123 mmol/l. Alle anderen Laborwerte lagen im Normbereich. Hinweise auf eine Pankreatitis konnten nicht gefunden werden. Blutkulturen fielen negativ aus. Nach Normalisierung der Glukosewerte mit Insulin hatte der Patient keine Sehstörung mehr. Der Soor sprach auf Fluconazol (*Diflucan*[®]) gut an. Der Patient war vor der Behandlung mit *Nelfinavir* immer euglykämisch gewesen. Da seine Mutter Diabetikerin war, mag eine familiäre Veranlagung für die Entwicklung des Diabetes mitverantwortlich sein. Ein Zusammenhang mit dem Gestagen Megestrol erscheint den Autoren nicht wahrscheinlich. Der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA waren bis zum Zeitpunkt dieser Publikation 83 Fälle von Neubeginn oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus unter Behandlung mit einem der vier Proteasehemmer gemeldet.

Visnegarwala F et al. Ann Intern Med 1997; 127: 947

Hepatitis

Aus amerikanischen Zentren wird über drei Fälle von Hepatitis unter *Indinavir* berichtet:

Ein 48jähriger Mann mit AIDS erhielt wegen klinischer Verschlechterung seiner Krankheit zusätzlich zu Zidovudin auch *Indinavir*. Bei ihm war eine chronische Hepatitis B bekannt, welche jedoch keine klinischen Symptome verursachte. Zehn Tage nach Beginn der *Indinavir*-Behandlung musste er wegen Bauchschmerzen und Ikterus hospitalisiert werden. Laboruntersuchungen zeigten eine starke Erhöhung von Bilirubin und Transaminasen. Aufgrund einer Leberbiopsie wurde die Diagnose einer medikamentös induzierten *Steatohepatitis* bei Leberzirrhose gestellt. Obwohl sämtliche Medikamente abgesetzt wurden, verschlechterte sich der Zustand des Patienten weiter. Der Mann starb 25 Tage nach seiner Einweisung ins Spital.

Ein 52jähriger Mann mit HIV-bedingter Kardiomyopathie und CD4-Werten von 56/ml wurde neben Metoprolol (z.B. *Lopresor*[®]) und Furosemid (z.B. *Lasix*[®]) mit Zidovudin und Lamivudin, Cotrimoxazol (z.B. *Bactrim*[®]) und Fluconazol behandelt. Sieben Tage nach Zugabe von *Indinavir* traten *Brechreiz*, *Erbrechen* und *Bauchschmerzen* auf. Laboruntersuchungen ergaben ein erhöhtes Bilirubin, erhöhte Transaminasen und einen Anstieg des Kreatininspiegels (von 115 auf 177 μmol/l). Zeichen einer Herzinsuffizienz fanden sich keine. Hinweise auf eine virale Genese der Hepatitis fehlten. Nach Absetzen der antiretroviralen Medikation und von Cotrimoxazol besserte sich der Zustand des Patienten prompt. Leber- und Nierenfunktion erholten sich. Zidovudin, Lamivudin und Cotrimoxazol konnten später ohne Probleme wieder eingesetzt werden.

Eine 37jährige AIDS-Patientin mit chronischer Hepatitis C wurde neben vielen anderen Medikamenten mit Zidovudin, Lamivudin und Rifabutin (*Mycobutin*[®]) behandelt. Vier Tage, nachdem *Indinavir* zur Therapie hinzugefügt worden war, musste die Frau wegen *Bauchschmerzen*, *Erbrechen* und *Durchfall* hospitalisiert werden. Neben stark erhöhten Transaminasen und einer leichter Hepatomegalie wurde auch ein Kreatininwert von 707 μmol/l festgestellt. *Indinavir* und Rifabutin wurden gestoppt. Die Bauchbeschwerden besserten sich nach drei Tagen, später auch die Laborwerte.

Bräu N et al. Lancet 1997; 349: 924-5

Hepatitis C: Anstieg der Virämie

In einer Studie bei 19 HIV- und Hepatitis-C-Virus-positiven Individuen (16 Männer, 3 Frauen) wurde untersucht, wie sich die Proteasehemmer auf die Virämie der beiden Infektionen auswirken. Neun Personen erhielten *Ritonavir* (2mal 600 mg/Tag), sieben *Indinavir* (3mal 800 mg/Tag) und drei eine Kombination von *Saquinavir* (2mal 600 mg/Tag) und *Ritonavir* (2mal 600 mg/Tag). Fast alle (17) wurden gleichzeitig mit Hemmstoffen der «reverse transcriptase» behandelt. Nach sechs Wochen zeigte sich ein statistisch *signifikanter Anstieg der Hepatitis-C-Virämie*. Bei neun Personen betrug diese mehr als 70%, bei zwei Behandelten der *Saquinavir/Ritonavir*-Gruppe waren es sogar mehr als 90%. Bei den übrigen zehn machte die Veränderung der Virämie weniger als 70% aus. Nach vier Monaten war die Hepatitis-C-Virämie aber wieder in den Bereich der Ausgangswerte zurückgekehrt und verblieb auch dort während der weiteren Beobachtungszeit (total acht Monate). Bei den Transaminasen konnte nur vorübergehend (nach sechs Wochen) eine statistisch signifikante Erhöhung der GPT gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden.

Bezüglich der HIV-Infektion war eine anhaltende starke Verminderung der Virämie und ein Anstieg der CD4-Werte (+113 Zellen/μl nach acht Monaten) festzustellen.

Die Autoren folgern, dass bei Personen, die eine HIV- und eine Hepatitis-C-Infektion aufweisen, die initiale Erhöhung der GPT nicht auf eine toxische Wirkung der Proteasehemmer zurückzuführen sei. Rutschmann OT et al. J Infect Dis 1988; 177: 783-5

Hämatombildung bei Hämophilie

Bei drei jungen Patienten mit Hämophilie A (Faktor VIII unter 1%) und fortgeschrittener asymptomatischer HIV-Infektion (CD4 unter 100 Zellen/ μ l) traten nach Verabreichung von *Ritonavir* spontan Hämatome auf:

Bei einem 33jährigen Patienten, der normalerweise nur etwa einmal jährlich Faktor-VIII-Injektionen benötigte, traten elf Tage nach Beginn der Ritonavirbehandlung *Hämatome* an den Hüften, in der Schulterregion und an den Knöcheln auf. Nach sechs Infusionen von Faktor VIII verschwanden die Hämatome, traten aber fünf Tage später erneut auf. Ritonavir wurde durch Indinavir ersetzt, worauf sich keine Hämatome mehr bildeten.

Bei einem 21jährigen Patienten traten fünf Tage nach Einsetzen von Ritonavir *Hämatome* an den Hüften auf. Bisher hatte er etwa zweimal monatlich wegen Gelenkblutungen Faktor-VIII-Infusionen benötigt. Trotz hoher Gaben von Faktor VIII während zwei Monaten blieben die Hämatome bestehen. Die Behandlung mit Ritonavir wurde beibehalten.

Ein 22jähriger hatte bisher zwei- bis dreimal jährlich Faktor-VIII-Injektionen erhalten. Nach Einnahme von Ritonavir traten an der linken Hüfte und am linken Unterarm *Hämatome* auf. An zwei Fingern bildete sich ein *Hämarthros*. Der Patient wurde mit zwei Infusionen aktiviertem Prothrombinkomplex behandelt und Ritonavir zwölf Tage nach Therapiebeginn gestoppt. Die Hämatome bildeten sich langsam zurück.

Zum Zeitpunkt der Blutungen wurde bei den drei Patienten die Thrombozytenzahl sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter gemessen. Alle Werte fielen normal aus.

Ginsburg C et al. Aids 1997; 11: 388-9

Paronychien

In zwei französischen Zentren wurden innerhalb eines Jahres (September 1996 bis September 1997) 42 HIV-positive Personen beobachtet, die *Paronychien* ihrer Grosszehen hatten. Die durchschnittliche CD4-Lymphozytenzahl dieser Personen betrug 255 Zellen pro μ l; bei 13 war keine HIV-RNA im Plasma nachweisbar, bei den übrigen betrug die Virämie zwischen 600 und 10^6 HIV-RNA-Kopien pro μ l. Alle diese Personen erhielten im Rahmen einer Anti-HIV-Behandlung mit drei Medikamenten auch *Indinavir*: Zwischen dem Beginn der Indinavir-Behandlung und dem Auftreten der Paronychie verstrichen durchschnittlich 120 Tage. Bei etwa der Hälfte fanden sich Granulome oder eine Staphylokokken-Superinfektion oder eine Onycholyse. Bei sechs Patienten mit subakut-chronischen periungualen Läsionen (4 bis 13 Monate) wurde Indinavir abgesetzt, worauf sich die Läsionen innerhalb von 2 bis 3 Monaten ganz oder teilweise zurückbildeten. Die hier beschriebenen Personen entsprechen 4% der an den beiden Zentren mit Indinavir Behandelten.

Bouscarat F et al. N Engl J Med 1998; 338: 1776-7

Urolithiasis

In einer prospektiven Untersuchung wurden sieben Männer ermittelt, welche unter Behandlung mit *Indinavir* wegen einer *Nieren-*

kolik behandelt werden mussten. Indinavir war während vier bis acht Monaten eingenommen worden. Bei allen Patienten lag eine Mikrohämaturie, bei einem eine Makrohämaturie vor. Keiner hatte einen Urininfekt.

Bei einem der sieben trat eine beidseitige Ureterobstruktion mit Anurie und akuter Niereninsuffizienz (Kreatininspiegel von 650 μ mol/l) auf. Aber auch bei den anderen war eine deutliche Verzögerung der Kontrastmittelausscheidung im intravenösen Urogramm nachweisbar. Die Steine waren alle nicht röntgendicht und erwiesen sich in der Analyse als kristallines Indinavir. Bei drei der sieben Patienten gingen die Steine spontan ab. Bei vier musste ein Ureter-Stent eingelegt werden. Sechs der sieben Patienten setzten nach diesem Ereignis Indinavir ab.

Gentle DL et al. Urology 1997; 50: 508-11

Interaktionspotential

Die vier verfügbaren Proteasehemmer wurden *in vitro* an einem Modell getestet, das auf menschlichen Leberzell-Mikrosomen beruht. Ritonavir war die Substanz mit der stärksten Hemmwirkung auf die Zytochrome CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6. Indinavir hatte ebenfalls eine deutlich hemmende Wirkung auf CYP3A4, während Nelfinavir und Saquinavir eine wesentlich geringere Enzymhemmung bewirkten. Die Zytochrome CYP1A2 und CYP2E1 wurden von den Proteasehemmern nicht gehemmt. Das Risiko, mit einem Proteasehemmer eine klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktion auszulösen, ist bei Ritonavir am höchsten. von Moltke LL et al. J Clin Pharmacol 1998; 38: 106-11

Seit die Proteasehemmer zur Verfügung stehen, hat sich die Prognose der HIV-positiven Kranken – mindestens nach heutigem Ermessen – stark gebessert. Umso wichtiger ist es, den vielfältigen Nebenwirkungen dieser Medikamente Aufmerksamkeit zu schenken. Zurzeit konzentriert sich das Interesse auf die überraschenden Effekte auf das Fettgewebe und den Fettstoffwechsel. Über die langfristigen Konsequenzen dieser Nebenwirkungen kann zur Zeit nur spekuliert werden.

Obwohl in den hier zusammengefassten Berichten Indinavir im Vordergrund steht, ist nicht daran zu zweifeln, dass es sich bei mehreren unerwünschten Wirkungen um «Klasseneffekte» handelt. Noch sind die Daten zu spärlich, als dass wir ein klares Bild vom Nutzen-Risiko-Profil der einzelnen Proteasehemmer hätten. Es fällt jedoch auf, dass Ritonavir nicht nur das höchste Interaktionspotential aufweist, sondern scheinbar auch am häufigsten Störungen des Lipidstoffwechsels hervorruft. In diesem Zusammenhang ist auch auf die ausgeprägte Interaktion von Ritonavir mit Saquinavir hinzuweisen: wird Saquinavir mit Ritonavir zusammen eingenommen, so erreicht es mehr als 20mal höhere Plasmaspiegel als wenn es ohne Ritonavir genommen wird.¹ Die amerikanischen Gesundheitsbehörden haben eine via Internet abrufbare Liste der Arzneimittel zusammengestellt, die mit Proteasehemmern zusammen Probleme verursachen könnten.²

Zu dem Bericht über Paronychien ist hinzuzufügen, dass Paronychien auch ohne Proteasehemmer; unter Monotherapie mit Lamivudin, beobachtet worden sind.³

1 Hsu A et al. Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 453-64

2 <http://www.fda.gov/oashi/aids/piindex.html>

3 Zerboni R et al. Lancet 1998; 351: 1256

LATANOPROST

Latanoprost ist ein Prodrug von Prostaglandin $F_{2\alpha}$, das in Form von Augentropfen den Augeninnendruck zu senken vermag.

Übersichten zu Latanoprost:

Erb C et al. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998; 212: 2-12
Patel SS, Spencer CM. Drugs Aging 1996; 9: 363-78

Markenname: Xalatan®

Vermehrte Iris-Pigmentierung

In einer britischen Studie erhielten Glaukomkranke zunächst während sechs Monaten doppelblind Latanoprost- oder Timolol-Augentropfen (Timoptic® u.a.) und anschliessend offen während weiteren 18 Monaten Latanoprost. Bei 277 Personen senkte das neue Medikament den Augeninnendruck anhaltend (im Mittel um etwa 8 mm Hg) und verursachte keine offensichtlichen systemischen Nebenwirkungen. Am Auge kam es jedoch bei 51 Personen (18% der Behandelten) zu einer *vermehrten Pigmentierung* der Iris. Watson PG. Ophthalmology 1998; 105: 82-7

Die höchste Inzidenz einer vermehrten Irispigmentierung wurde bei grünbrauner, gelbbrauner und blau/graubrauner Iris beobachtet. Typischerweise kommt es innerhalb von etwa sechs Monaten nach Therapiebeginn zu einer *konzentrischen Zunahme der Irispigmentierung*, die von rund zwei Dritteln der Betroffenen bemerkt wird. Es handelt sich um eine irreversible Veränderung: noch zwei Jahre nach Absetzen von Latanoprost war die vermehrte Pigmentierung feststellbar. Wenn die Iris homogen blau, grau, grün oder braun gefärbt ist, treten seltener Pigmentveränderungen auf. Personen mit gemischt-farbiger Iris, bei denen auch nach längerer Behandlung keine Pigmentverstärkung zu beobachten ist, haben möglicherweise eine besonders langsame Melanogenese oder refraktäre Melanozyten.

Wistrand PJ et al. Surv Ophthalmol 1997; 41 (Suppl 2): S129-38

Hypertrichose und vermehrte Pigmentierung der Wimpern

Bei 43 Personen, bei denen nur *ein* Auge mit Latanoprost behandelt wurde, entwickelte sich ein *verstärktes Wachstum der Wimpern* und der feinen Härchen auf den Lidern. Gegenüber dem unbehandelten Auge waren die Haare auf der behandelten Seite zahlreicher, dicker, länger, gekrümmter und dunkler. Personen, bei denen eine Latanoprost-Behandlung vorgesehen ist, sollten auf diese Nebenwirkung aufmerksam gemacht werden.

Johnstone MA. Am J Ophthalmol 1997; 124: 544-7

Zystoides Makulaödem und Uveitis anterior

In einer amerikanischen Augenarztpraxis wurden zwischen September 1996 und August 1997 94 Personen mit Latanoprost-Augentropfen behandelt. Von diesen entwickelten sechs eine *Uveitis anterior* und zwei ein *zystoides Makulaödem*. Die Autoren raten, diese möglichen Komplikationen bei der Therapiewahl zu berücksichtigen.

Warwar RE et al. Ophthalmology 1998; 105: 263-8

Eine Pigmentvermehrung ist eine ungewöhnliche Nebenwirkung, über deren mögliche Langzeitfolgen noch keine Klarheit herrscht. Nachdem Latanoprost initial als Glaukom-Wundermittel angesehen wurde, breitet sich jetzt Skepsis aus. Gemäss einem weiteren Bericht soll es in Einzelfällen zu okulärer Hypotonie und zu Exanthemen im Gesicht kommen.¹

1 Rowe JA et al. Am J Ophthalmol 1997; 124: 683-5

PRAVASTATIN / SIMVASTATIN

Unter den heute verwendeten Lipidsenkern der «Statin»-Gruppe sind Pravastatin und Simvastatin die am besten dokumentierten und auch die am häufigsten verschriebenen Medikamente.

Über ihre Eigenschaften orientieren z.B. die folgenden Texte:

Lennernäs H, Fager G. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 403-25

Hsu I et al. Ann Pharmacother 1995; 29: 743-59

Markennamen:

Pravastatin: Mevalotin®, Selipran®

Simvastatin: Zocor®

Rhabdomyolyse

Eine 63jährige Frau, die wegen einer Kollagenose («mixed connective tissue disease») mit Steroiden behandelt wurde und ausserdem Famotidin (Pepcidine®) einnahm, erhielt wegen einer Hypercholesterinämie 10 mg *Pravastatin* täglich. Vier Monate nach Beginn dieser Therapie musste sie mit Fieber, ausgeprägter *Muskelschwäche und Muskelschmerzen* hospitalisiert werden. Ihr Urin war dunkelbraun; Laboruntersuchungen zeigten die folgenden erhöhten Werte: Kreatinkinase (CK, 8280 E/l, Norm bis 270 E/l), Aldolase (30 E/l), Laktatdehydrogenase (LDH, 813 E/l), Plasma-Myoglobin (1350 µg/l). Pravastatin wurde sofort abgesetzt und die Patientin erhielt intravenös Flüssigkeit. Innerhalb von einer Woche normalisierten sich die CK- und LDH-Werte und die Patientin erlangte ihre Muskelkraft im Verlauf eines Monats allmählich wieder.

Hino I et al. Arthritis Rheumatism 1996; 39: 1259-60

Eine 68jährige Frau wurde wegen eines chronischen Asthma bronchiale mit Theophyllin (z.B. Unifyl®), Salbutamol-Aerosol (Ventolin® u.a.) sowie mit einem Antiarrhythmikum behandelt. Wegen einer Hypercholesterinämie wurde ihr zusätzlich *Simvastatin* (20 mg/Tag) verschrieben. Zwei Monate später kam sie wegen eines *progradienten Schwächezustands* und einer Zunahme ihrer Dyspnoe in eine Notfallstation. Sie hatte keine eigentlichen Muskelschmerzen. Die Laboruntersuchungen ergaben eine deutlich erhöhte CK von 3100 E/l und eine Aldolase von 25 E/l sowie leicht erhöhte Transaminasen; die Nierenfunktion war normal. Da sich keine andere Ursache einer Rhabdomyolyse erkennen liess, wurde Simvastatin abgesetzt. Zwei Wochen später fanden sich normale CK- und Aldolasewerte. Die Muskelfunktion erholte sich innerhalb eines Monats.

Bertrand F et al. Thérapie 1992; 47: 442

Ein 58-jähriger Mann, dem 1988 wegen einer schweren koronaren Herzkrankheit ein Herz transplantiert wurde und der deswegen zahlreiche Medikamente – u.a. Ciclosporin (Sandimmun®) – einnehmen musste, erhielt seit 1990 auch 20 mg *Simvastatin* täglich. Der Patient musste 1994 wegen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, die sich verschlechtert hatte, behandelt werden. Sein C-reaktives Protein war auf 67 mg% und das Plasmakreatinin auf 235 µmol/L erhöht. Er wurde mit Clarithromycin (Klacid®, 2mal 250 mg/Tag) behandelt, sein Zustand besserte sich zunächst. Kurz darauf färbte sich der Urin des Mannes dunkel und er verspürte eine zunehmende *Muskelschwäche*. Jetzt fand sich eine CK von 19'700 E/l und eine LDH von 1970 E/l; im Urin konnte Myoglobin nachgewiesen werden. *Simvastatin* wurde abgesetzt, der Patient hospitalisiert und intensiv hydriert. Er konnte nach rund 10 Tagen in gutem Zustand entlassen werden.

Ein anderer, ebenfalls 58-jähriger Träger eines transplantierten Herzens mit einer ähnlich komplexen Medikation musste wegen eines respiratorischen Infektes mit Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®) und Dextromethorphan (z.B. Bexin®) behandelt werden. Er entwickelte *Muskelschmerzen und -schwäche* und musste hospitalisiert werden. Es fanden sich erhöhte Werte der CK, der LDH und des Kreatininspiegels. Nach Absetzen von *Simvastatin*, Reduktion der Ciclosporin-Dosis und intensiver Hydrierung erholte er sich innerhalb weniger Tage.

Die Autoren des Berichtes weisen darauf hin, dass neben der Interaktion Ciclosporin-*Simvastatin* möglicherweise noch andere Medikamente – z.B. Clarithromycin – für die Rhabdomyolyse verantwortlich waren.

Meier C et al. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125: 1342-6

Entzündliche Myopathie

Eine 66-jährige Frau, die seit fünf Monaten mit *Pravastatin* (10 mg/Tag) behandelt wurde, entwickelte subakut eine ausgeprägte *Schwäche der proximalen Muskulatur* der oberen Extremitäten und zudem eine blasige *Hautreaktion im Gesicht und am Oberkörper*. Das klinische Bild erinnerte an eine Dermatomyositis. Ihre CK betrug mehr als 4000 E/l; eine Muskelbiopsie zeigte endo- und perimysiale lymphatische Infiltrate. Das Fehlen von eosinophilen Infiltraten in einer Hautbiopsie sprach gegen ein allergisches Geschehen. *Pravastatin* wurde abgesetzt und die Frau erhielt vorübergehend Kortikosteroide, worauf sich ihr Zustand besserte und die CK sich normalisierte.

Schalke BB et al. N Engl J Med 1992; 327: 649-50

Erektile Dysfunktion

Ein 57-jähriger Mann wurde wegen einer koronaren Herzkrankheit mit Metoprolol (z.B. Lopresor®), Nifedipin (z.B. Adalat®) und Acetylsalicylsäure behandelt. Vier Wochen nach Beginn einer lipidsenkenden Behandlung mit *Lovastatin* (in der Schweiz nicht erhältlich) wurde er *impotent*. Als er später dieses Medikament absetzte, erlangte er seine Sexualfunktion in kurzer Zeit wieder. Ein Jahr später erhielt er wegen anhaltender Hypercholesterinämie *Pravastatin* in einer Dosis von 20 mg/Tag. Erneut stellte sich innerhalb von drei Wochen eine erektile Dysfunktion ein; *Pravastatin* wurde abgesetzt, die Sexualfunktion wurde wieder normal.

Halkin A et al. Ann Pharmacother 1996; 30: 192

Bei fünf anderen Männern mit koronarer Herzkrankheit fand sich ein naher Zusammenhang mit *Simvastatin*: diese Patienten wurden *lethargisch und impotent*, nachdem ihnen das Medikament neu verschrieben oder die *Simvastatin*-Dosis erhöht worden war. Nach Absetzen von *Simvastatin* normalisierte sich ihre Sexualfunktion rasch. Vier Männer erhielten später Fluvastatin (Lescol®) und einer Fenofibrat (Lipanthyl®) ohne Beeinträchtigung ihrer Sexualfunktion. Jackson G. Br Med J 1997; 315: 31

Gemäss einem Bericht des australischen Adverse Drug Reactions Advisory Committee war dieser Instanz von 1990 bis 1995 über 28 Fälle von *erektile Dysfunktion*, aber auch über 11 Fälle von *Gynäkomastie* unter *Simvastatin* berichtet worden. Die erektile Dysfunktion verschwand etwa bei der Hälfte der Betroffenen nach Absetzen von *Simvastatin*.

Austr Adv Drug Reac Bull 1995; 14: 10

Hautreaktionen

Ein 75-jähriger Mann entwickelte *juckende Hautläsionen* an den Händen und Armen, nachdem er seit drei Wochen mit *Pravastatin* (10 mg/Tag) behandelt wurde. Es handelte sich um verstreute polygonale, gerötete Plaques und Papeln mit einer schimmernden Oberfläche. Eine Hautbiopsie ergab lichenoidale lymphozytäre Infiltrate mit einem hyperkeratotischen Stratum corneum. Der Mann setzte *Pravastatin* ab und die Hautläsionen bildeten sich im Laufe einiger Wochen zurück. Als er später nochmals *Pravastatin* erhielt, bildeten sich erneut lichenoidale Hautveränderungen.

Keough GC et al. Cutis 1998; 61: 98-100

Drei Männer im Alter von 55 bis 64 Jahren, die mit *Pravastatin* oder *Simvastatin* behandelt wurden, erkrankten an einem generalisierten, *ekzemähnlichen Exanthem* mit Juckreiz. In zwei der Fälle trat die Hautreaktion innerhalb eines Monats nach Beginn der lipidsenkenden Therapie auf. Nach Absetzen des Statins und vorübergehender Behandlung mit Steroiden und lokalen Mitteln verschwanden die Hautläsionen wieder.

Krasovec M et al. Dermatology 1993; 186: 248-52

Gemäss einer Übersicht zu der grossen skandinavischen Sekundärpräventionsstudie mit *Simvastatin* (4S) traten bei den mit *Simvastatin* behandelten Personen signifikant mehr *Ekzeme* als in der Placebogruppe auf. Die Autoren des Berichtes können die Häufung von Ekzemen nicht erklären und vermuten, es handle sich um einen statistischen Irrtum.

Pedersen TR et al. Arch Intern Med 1996; 156: 2085-92

Depression

Vier Frauen im Alter von 44 bis 66 Jahren, die wegen einer Hypercholesterinämie mit *Pravastatin* (10 mg/Tag) behandelt wurden, erkrankten innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn an einer depressiven Verstimmung. Bei einer dieser Patientinnen ging die Depression bis zu suizidalen Gedanken. Nach Absetzen von *Pravastatin* verschwanden die depressiven Symptome bei allen Frauen. Eine Patientin konnte später mit *Lovastatin* (in der Schweiz nicht erhältlich) behandelt werden, ohne dass sich depressive Symptome entwickelten.

Lechleitner M et al. Lancet 1992; 340: 910

Zwischen 1990 und 1996 erhielt das australische Adverse Drug Reactions Advisory Committee 406 Berichten über eine vermutlich medikamentös induzierte Depression. Davon betreffen 7 Pravastatin und 53 Simvastatin. Es wird empfohlen, bei Verdacht auf eine medikamentöse Ursache zuerst das entsprechende Medikament abzusetzen und erst später Antidepressiva zu verschreiben. Austr Adv Drug Reac Bull 1988; 17: 3

Statine sind offensichtlich verhältnismässig gut verträgliche Medikamente. Wenn aber heute Experten allen Ernstes die Frage diskutieren, wer denn eigentlich **kein** Statin erhalten sollte,¹ so dürfen auch seltenere Nebenwirkungen nicht vernachlässigt werden. Ein Zusammenhang zwischen Statinen und muskulären Problemen kann nicht bestritten werden; auch Atorvastatin (Sortis®) ist mit diesem Risiko verbunden.² Gemäss Herstellerangaben soll dagegen Fluvastatin (Lescol®) kein Rhabdomyolyse-Risiko aufweisen. Da Depressionen allgemein so häufig auftreten, wird hier der Zusammenhang mit den Statinen kontrovers beurteilt. Die Hersteller von Pravastatin vertreten jedenfalls die Meinung, es bestehe kein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Lipidsenker und depressiven Zuständen.³

1 Pearson TA. JAMA 1998; 279: 1659-61

2 Duell PB et al. Am J Cardiol 1998; 81: 368-9

3 Kessler-Taub KB et al. Lancet 1993; 341: 371-2

Diese Nummer wurde am 13. Juni 1998 redaktionell abgeschlossen.

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Antikoagulation, verstärkte (Paracetamol)
Depression (Pravastatin/Simvastatin)
Diabetes mellitus (Proteasehemmer)
Erektile Dysfunktion (Pravastatin/Simvastatin)
Fettgewebe-Umverteilung (Proteasehemmer)
Hämatome bei Hämophilie (Proteasehemmer)
Hautreaktionen (Pravastatin/Simvastatin)
Hepatitis (Proteasehemmer)
Herzkrankheit, koronare (Proteasehemmer)
Hyperlipidämie (Proteasehemmer)
Hypertrichose (Latanoprost)
Interaktionspotential (Proteasehemmer)
Irispigmentierung, vermehrte (Latanoprost)
Makulaödem (Latanoprost)
Mortalität, erhöhte (Selegilin)
Myopathie, entzündliche (Pravastatin)
Paronychien (Proteasehemmer)
Rhabdomyolyse (Pravastatin/Simvastatin)
Urolithiasis (Proteasehemmer)
Uveitis anterior (Latanoprost)
Virämie-Anstieg, Hepatitis C (Proteasehemmer)
Wimperpigmentierung (Latanoprost)

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt von A. de Luca und K. Tobler,
kommentiert von E. Gysling

Medikamentenverzeichnis zu den Nebenwirkungs- Nummern der Jahrgänge 16 bis 19 (1994-97)

Aciclovir 1994; 16-69-70
Alendronat 1996; 18: 21
Amiodaron 1994; 16: 70-1
Amlodipin 1995; 17: 25-6
Bromocriptin 1994; 16: 71-2
Chlormezanon 1996; 18: 22-3
Cimetidin 1996; 18: 63-4
Ciprofloxacin 1995; 17: 28
Clarithromycin 1997; 19: 14-5
Enalapril 1994; 16: 17-8
Fenfluramin 1997; 19: 14
Fluorochinolone 1995; 17: 70-1
Fluoxetin 1994; 16: 18-9
Glukokortikoide 1996; 18: 63
Indinavir 1997; 19: 58-61
Isofluran 1997; 19: 13
Lamotrigin 1996; 18: 62
Latanoprost 1997; 19: 62
Losartan 1995; 17: 72
Mesalazin 1994; 16: 20
Methoxsalen 1996; 18: 61
Minocyclin 1995; 17: 27
Nelfinavir 1997; 19: 58-61
Nifedipin 1996; 18: 24
Paracetamol 1997; 19: 57
Paroxetin 1995; 17: 69-70
Pravastatin 1997; 19: 62-4
Proteasehemmer 1997; 19: 58-61
Ritonavir 1997; 19: 58-61
Saquinavir 1997; 19: 58-61
Selegilin 1997; 19: 58
Simvastatin 1997; 19: 62-4
Sotalol 1996; 18: 23-4
Terbinafin 1997; 19: 15-6
Terfenadin 1996; 18: 64
Ticlopidin 1995; 17: 26-7
Tramadol 1995; 17: 71-2

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistenten: Ariane de Luca, Thomas Weissenbach
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 1998 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.