

Mefloquin soll Alkohol gemieden werden.⁷ Auch hierauf fehlt ein Hinweis in der Produktinformation, obwohl ein Roche-Manager schon 1999 mit dieser Warnung zitiert wird.⁸

Während Roche/USA Ärzte per Anschreiben auf die neuen Warnungen hinweisen will,⁹ sieht Roche/Deutschland noch nicht einmal eine Überarbeitung der Gebrauchsinformation vor¹⁰ und verstößt damit gegen die Verpflichtung zur eigenverantwortlichen Anpassung der Produktinformationen an den Kenntnisstand. Auch die Dosisfrage bleibt für das überwiegend an Soldaten erprobte Mittel ungeklärt: Unter der üblichen wöchentlichen Einnahme von 250 mg zur Prophylaxe sind bei Frauen Spitzenspiegel beschrieben, die zum Teil höher liegen als die nach therapeutischer Dosis von 1.250 mg. Dies mag erklären, warum Frauen die Prophylaxe mit Mefloquin besonders schlecht vertragen.¹¹ Abgestufte Dosierung nach Erreichen des Steady state dürfte die Verträglichkeit bei Frauen verbessern.

Mefloquin wird derzeit für Gebiete mit hohem Malaria-Risiko wie das tropische Afrika empfohlen. Abhängig von Exposition und Resistenzsituation kommen alternativ Chloroquin (RESOCHIN u.a.) plus Proguanil (PALUDRINE; die Kombination ist weniger zuverlässig als Mefloquin), Doxycyclin (DOXYCYCLIN AL u.a.; hierzulande nicht zur Malaria prophylaxe zugelassen, cave Fototoxizität: ggf. Lichtschutz) oder Atovaquon plus Proguanil (MALARONE, extrem teuer, noch relativ geringe Erprobung) in Betracht (a-t 2001; 32: 65-8, 70-1).

Das Dilemma: Neuropsychiatrische Effekte fallen auch „vor Ort“ (z.B. in Kenia) durch „zunehmende Häufigkeit“ auf.⁵ Wegen der geringen Ausweichmöglichkeiten kann auf das ZNS-toxische Mefloquin jedoch nicht generell verzichtet werden. Gibt es Hinweise auf aktuelle oder frühere psychische Erkrankungen, ist Mefloquin aber strikt zu meiden. Vor der Verordnung muss eine gezielte Anamnese erhoben werden. Neuropsychiatrische Störwirkungen kommen allerdings auch ohne identifizierbare Risikofaktoren vor.⁶ Da über 75% der neuropsychiatrischen Störwirkungen bis zur Einnahme der dritten Dosis auftreten, wird empfohlen, mit der Einnahme bereits zweieinhalb Wochen vor der Reise zu beginnen, damit die Prophylaxe – wenn ZNS-Effekte auftreten – noch vor Reisebeginn umgestellt werden kann.¹²

Wer Mefloquin prophylaktisch einnimmt, muss detailliert über die potenziellen Folgen informiert sein und dafür sorgen, dass auch im Ausland medizinisches Personal auf die Einnahme hingewiesen wird (am besten englischsprachigen Hinweis auf Einnahme von Mefloquin zum Personaldokument legen), damit Depression, Psychose und Suizidalität auf Fernreisen als arzneimittelbedingt erkannt werden können.

1 Roche (USA): LARIAM, Complete Product Information, Revised: July 2002 <http://www.rocheusa.com/products/lariam/pi.pdf> (28. Aug. 2002)

2 KRÜGER, E. et al.: Psychiat. Prax. 1999; 26: 252-4

3 Boston Globe vom 31. Aug. 2002

4 Roche (D): Fachinformation LARIAM, Stand Mai 2000

5 WARSHOW, M.: Nairobi Hospital Proceedings 2001; 5: 223-6

6 KIOKO, E., LOEFELER, I.: Nairobi Hospital Proceedings 2001; 5: 227-31

7 CROFT, A.M., HERXHEIMER, A.: BMC Public Health 2002; 2: 6; <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/2/6>

8 RODGERS, M. (Roche/Irland), zit. n. Evening Herald vom 5. Apr. 1999

9 Wall Street Journal vom 4. Sept. 2002

10 Roche (D): Schreiben vom 28. Aug. 2002

11 KOLLARITSCH, H. et al.: Wien. Klin. Wochenschr. 2000; 112: 441-7

12 BRADLEY, D.J., BANNISTER, B.: Commun. Dis. Public Health 2001; 4: 84-101

OPTIMAAL*: CAPTOPRIL NACH HERZINFARKT BESSER ALS LOSARTAN

Zusätzlich zur Standardtherapie eingenommene ACE-Hemmer senken die Sterblichkeit bei Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz oder ventrikulären Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt. Die frühzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers innerhalb von 24 Stunden nach dem akuten Ereignis wird, wenn keine Kontraindikationen vorliegen und

der systolische Blutdruck mindestens 100 mm Hg beträgt, auch für Patienten mit ausgedehntem Vorderwandinfarkt empfohlen (a-t 1996; Nr. 1: 3-4).¹ In einer randomisierten doppelblinden Studie (OPTIMAAL) mit 5.477 Patienten wird jetzt der Angiotensin (AT)-II-Antagonist Losartan (LORZAAR; Zieldosis täglich 50 mg) mit Captopril (LOPIRIN u.a.; Zieldosis dreimal 50 mg pro Tag) verglichen.² Die teilnehmenden Patienten haben einen nicht länger als zehn Tage zurückliegenden Herzinfarkt und Zeichen einer Herzinsuffizienz, ventrikulären Dysfunktion und/oder eines transmuralen Vorderwandinfarkts (akut oder in der Vorgeschichte). Primäre Hypothese der Studie ist, dass Losartan die Gesamtsterblichkeit dieser Patienten stärker senkt als Captopril oder dem ACE-Hemmer zumindest nicht unterlegen ist. Nichtunterlegenheit wird angenommen, wenn eine zuvor festgelegte obere Grenze des 95%-igen Vertrauensintervalls (CI) von 1,10 für das relative Risiko von Losartan im Verhältnis zu Captopril nicht überschritten wird. Sekundärer Endpunkt ist plötzlicher Herztod oder Reanimation wegen Herzstillstands.

Nach durchschnittlicher Studiendauer von 2,7 Jahren sind in der Losartan-Gruppe 499 (18,2%) der Patienten verstorben im Vergleich zu 447 (16,4%) unter Captopril (relatives Risiko [RR] 1,13; 95% CI 0,99 bis 1,28; p = 0,07). Mit diesem Trend zu erhöhter Mortalität unter Losartan wird auch der Nachweis der Nichtunterlegenheit verfehlt. Zur Übersterblichkeit unter dem AT-II-Antagonisten kommt es frühzeitig nach Behandlungsbeginn. In den ersten sieben Monaten ist der Unterschied zu Captopril signifikant. Auch hinsichtlich des plötzlichen Herztodes oder Reanimation wegen Herzstillstands scheidet Losartan tendenziell schlechter ab als Captopril (8,7% vs. 7,4%; RR 1,19; 95% CI 0,99 bis 1,43). Die Häufigkeit erneuter Herzinfarkte unterscheidet sich nicht (jeweils 14%). Die Rate aller kardiovaskulären Todesfälle ist unter Losartan jedoch signifikant höher als unter Captopril (15,3% vs. 13,3%; Number needed to harm [NNH]_{2,7 Jahre} = 50). In der prädefinierten Subgruppe der Patienten, die gleichzeitig einen Betablocker einnehmen (79%), ergibt sich wie in der Gesamtgruppe für den primären Endpunkt ein Trend zu Gunsten von Captopril.

Losartan wird besser vertragen als Captopril mit signifikant weniger Angioödem (0,4% vs. 0,8%), Husten (9,3% vs. 18,7%), Blutdruckabfall (13,3% vs. 16,3%), Hautausschlag (3,1% vs. 4,6%) und Geschmacksstörungen (0,6% vs. 2,7%) sowie Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Wirkungen (7% vs. 14%).² Eine relativ hohe Rate an Geschmacksstörungen unter Captopril ist bekannt und stoffspezifisch. Unter anderen ACE-Hemmern wie Enalapril ist das Risiko geringer (0,5%).³

Die Ergebnisse der OPTIMAAL-Studie bestätigen frühere Vergleiche von AT-II-Blockern mit ACE-Hemmern bei symptomatischer Herzinsuffizienz. In der ELITE*-2-Studie blieb ein Vorteil von Losartan gegenüber Captopril aus. Hinsichtlich des plötzlichen Todes ergab sich ein Trend, in der Subgruppe der Patienten mit zusätzlichem Betablocker sogar ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Captopril (a-t 2000; 31: 58-9).⁴ Die RESOLVD*-Studie mit Candesartan (ATACAND, BLOPRESS) und Enalapril (XANEF u.a.) musste wegen Sicherheitsbedenken gegenüber dem AT-II-Antagonisten vorzeitig gestoppt werden (a-t 1999; Nr. 10: 110).⁵ Wie die Autoren der OPTIMAAL-Studie zu Recht hervorheben, lässt sich nach dem Scheitern des Nichtunterlegenheitsnachweises nicht einmal von einem Vorteil von Losartan gegenüber Placebo ausgehen.²

■ ACE-Hemmer wie Captopril (LOPIRIN u.a.) bleiben Mittel der Wahl bei akutem Herzinfarkt und Zeichen einer Herzinsuffizienz, einer ventrikulären Dysfunktion oder eines ausgedehnten Vorderwandinfarkts.

■ Der Angiotensin (AT)-II-Antagonist Losartan (LORZAAR) steigert die Sterblichkeit dieser Patienten im Ver-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Atovaquon + Proguanil: MALARONE (A, CH)

Candesartan: ATACAND (A, CH)

Captopril: LOPIRIN (A, CH)

Chloroquin: RESOCHIN (A) NIVAQUINE (CH)

Doxycyclin: VIBRAMYCIN (A, CH)

Enalapril: RENITEC (A) RENITEN (CH)

Losartan: COSAAR (A, CH)

Mefloquin: LARIAM (A, CH)

Proguanil: PALUDRINE (A, CH)

* OPTIMAAL = Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin-II-Antagonist Losartan

* ELITE = Evaluation of Losartan in the Elderly; RESOLVD = Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction