

# Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

**Verlag und Copyright:**  
© 2015 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags



# Lipidpneumonie durch Lipid-haltige Nasensprays und -tropfen

## Lipoid Pneumonia Associated with Lipid-Containing Nasal Sprays and Nose Drops

### Autoren

M. Ganso<sup>1</sup>, R. Goebel<sup>1</sup>, S. Melhorn<sup>2</sup>, D. Schrenk<sup>3</sup>, M. Schulz<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Berlin

<sup>2</sup> Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, NRF, Eschborn

<sup>3</sup> Lebensmittelchemie und Toxikologie, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern

### Schlüsselwörter

- exogene Lipidpneumonie
- Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF)
- Mineralöl
- Pflanzenöl
- tierisches Öl
- Nebenwirkung
- Patientensicherheit
- nasale Applikation
- Nasalia
- Rezeptur

### Key words

- exogenous lipid pneumonia
- mineral oil
- plant oil
- adverse drug effect
- nasal formulation
- nasal administration

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108445>  
Laryngo-Rhino-Otol 2016; 95: 534–539 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0935-8943

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Martin Schulz**  
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)  
Unter den Linden 21  
10117 Berlin  
amk@arzneimittelkommission.de

### Zusammenfassung



**Hintergrund:** Im Rahmen der Routineaktualisierung des Deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Kapitel „Zubereitungen zur Anwendung in der Nase“ sowie der Rezepturhinweise „Nasenöle“ und „Nasensalben und Nasenemulsionen“ stellte sich die Frage nach der aktuellen Bewertung des Risikos von Lipidpneumonien unter besonderer Berücksichtigung von Ölen pflanzlichen Ursprungs.

**Material und Methoden:** Mittels Recherche in der Großen Deutschen Arzneimittelspezialitäten-Taxe, der Cochrane Library, der Pharmakovigilanz-Datenbank des BfArM und in der Literaturdatenbank Medline wurde die Evidenz zu Nutzen und Risiken Pflanzenöl-haltiger Nasalia ermittelt.

**Ergebnisse:** Am deutschen Apothekenmarkt finden sich zum einen Mineralöl-haltige Nasalia, die zumeist Arzneimittel sind, und zum anderen Medizinprodukte, die Öle pflanzlichen Ur-

sprungs enthalten. Risiken für Lipidpneumonien bei Mineralöl-haltigen Nasalia lassen sich nicht unkritisch auf diejenigen durch Öle pflanzlichen Ursprungs übertragen. Aber auch für letztere konnten Hinweise für ein bestehendes Lipidpneumonie-Risiko ermittelt werden, die vor dem Hintergrund der unzureichend belegten Wirksamkeit dieser Medizinprodukte zu beachten sind. Zum Zweck der Risikominimierung werden Vorschläge gemacht, bei welchen Patienten Lipid-haltige Nasalia nicht angewendet werden sollten.

**Schlussfolgerungen:** Da der Verlauf der Lipidpneumonie in Einzelfällen letal sein kann, die Diagnosestellung schwierig ist und eine spezifische Therapie nicht existiert, sollte die Anwendung Lipid-haltiger Nasalia weiterhin restriktiv erfolgen. Die Angaben zum Risiko einer Lipidpneumonie bei Anwendung Lipid-haltiger Nasalia im DAC/NRF sollten nach derzeitigem Kenntnisstand nicht relativiert werden.

### Einleitung/Hintergrund



Die etwa 20400 Apotheken in Deutschland stellen 2015 mehr als 7 Millionen sogenannte allgemeine Rezepturmittel für gesetzlich Versicherte her [1]. Dabei werden sie durch das Standardwerk Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF) qualitätssichernd unterstützt. Dieses enthält umfassende Informationen und Vorschriften unter anderem zur Anfertigung von patientenindividuellen Arzneimitteln (Rezepturmittel) und wird von der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V., Berlin, herausgegeben.

Bei der Überarbeitung des allgemeinen DAC/NRF-Kapitels I.13. „Zubereitungen zur Anwendung in der Nase“ wurde die Problematik der Lipid-haltigen Nasentropfen und -sprays aufgegrif-

fen. Dort wird ausgeführt, dass sowohl Paraffin als auch pflanzliche Öle Lipidpneumonien auslösen können und daher Lipid-haltige Nasentropfen nicht empfohlen werden. Analog dazu findet sich diese Empfehlung auch in den sogenannten DAC/NRF-Rezepturhinweisen mit den Titeln „Nasenöle“ und „Nasensalben und Nasenemulsionen“.

In HNO-Fachbüchern [2] werden dagegen ölige Nasentropfen und -sprays als Therapiemöglichkeit genannt. Zudem sind auch mehrere Produkte im Handel, darunter auch ein öliges Nasenspray (z.B. Gelositin®). Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage nach der aktuellen Bewertung Lipid-haltiger Nasalia, vor allem mit pflanzlichen Ölen, und ob die Hinweise im DAC/NRF und in den Rezepturhinweisen angepasst werden sollten.

## Material und Methoden



### Marktsituation der Lipid-haltigen Nasalia

Die aktuelle Marktsituation zu Lipid-haltigen Nasalia wurde mittels der Großen Deutschen Arzneimittelspezialitäten-Taxe (Stand: Dezember 2015) hinsichtlich der Produkte untersucht, die als flüssige Emulsionen oder lipophile Lösungen zur nasalen Anwendung bestimmt sind. Keine Berücksichtigung fanden historische Produkte, die zwischenzeitlich aus der Datenbank auf Antrag des Herstellers gelöscht wurden.

### Wirksamkeit Lipid-haltiger Nasalia

Zur Feststellung des Nutzens Lipid-haltiger Nasalia erfolgte eine Sichtung nationaler Leitlinien (www.awmf.org) sowie eine Recherche in der Cochrane Library (www.cochranelibrary.com).

### Analyse der spontan berichteten unerwünschten Wirkungen für Mineralöl-haltige Nasalia und Oralial

In der Vergangenheit standen oral und nasal applizierte Mineralöl-haltige Arzneimittel unter dem Verdacht Lipidpneumonien auszulösen. Daher sollten spontan berichtete unerwünschte Wirkungen auf ein bestehendes Risiko hinweisen können.

Für die Recherche von Spontanberichten wurden 2 Strategien angewendet. Für die in Frage kommenden Mineralöl-haltigen Arzneimittel wurde zunächst die Große Deutsche Arzneimittelspezialitäten-Taxe (Stand: Dezember 2015) genutzt. Die daraus erhaltenen Arzneimittelnamen wurden verwendet, um hierzu in der seit 1995 geführten Nebenwirkungs(UAW-)-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [6] zu recherchieren.

Anschließend wurde eine spezifische Suche der Nebenwirkung „Lipidpneumonie“ durchgeführt. Diese gehört zu den entzündlichen Erkrankungen der unteren Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (MedDRA®, MSSO). Ein spezifischer, international standardisierter Nebenwirkungsbegriff auf der low-level-term-Ebene lautet: lipoid pneumonia bzw. lipide Pneumonie. Mit letzterem wurde in derselben Datenbank nach weiteren Fällen recherchiert.

### Publizierte Risiken bei Ölen pflanzlichen/tierischen Ursprungs

Um die Fragestellung hinsichtlich pulmonaler Risiken bei der Anwendung pflanzlicher Öle zu beantworten, wurde eine Recherche in der Literatur-Datenbank Medline/PubMed durchge-

führt. Folgende Suchstrategie wurde angewendet: Search (((((((((sesame oils[MeSH Terms]) OR „peanut oil“) OR (((caraway oil) OR nigella sativa oil)))))) OR (((vegetarian oils) OR plant oils[MeSH Terms])) OR (((wool fat) OR lanolin[MeSH Terms])) OR (((triglycerides) AND medium-chain)))) AND (((((((pneumonia, lipid[MeSH Terms]) OR „lipid pneumonia“) OR pneumonia, lipid/chemically induced[MeSH Terms]) OR dyspnea[MeSH Terms]) OR „Dyspnea/chemically induced“[MeSH Terms])) OR „lung/drug effects“[MeSH Terms])) NOT mineral oil[MeSH Terms].

## Ergebnisse



### Marktsituation der Lipid-haltigen Nasalia

Im deutschen Apothekenmarkt ließen sich hinsichtlich pflanzlicher Öle mindestens 11 verschiedene Produkte identifizieren, die als flüssige Emulsionen oder lipophile Lösungen zur nasalen Anwendung bestimmt sind (Tab. 1):

Die in diesen Produkten (Positionen) verwendeten pflanzlichen Öle sind:

- ▶ Sesamöl, nativ (1, 9),
- ▶ Sesamöl, raffiniert (2, 3, 4, 7, 8),
- ▶ Sesamöl, raffiniert, Wollwachs, MCT (1:1:1) (5),
- ▶ Erdnussöl, raffiniert (6),
- ▶ Schwarzkümmel-Sanddorn-Zirbelkiefersamenöl (10) und
- ▶ fette Öle (11).

Die aufgeführten Produkte sind vom Status her Medizinprodukte.

### Wirksamkeit Lipid-haltiger Nasalia

In der Langfassung der deutschen Leitlinie „Rhinosinusitis“ (Registernummer 017–049, S2k, Stand 03/2011) unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. wurden keine Hinweise zum Gebrauch von Lipid-haltigen Nasalia identifiziert. Auch in der Leitlinie „Akuter und chronischer Husten, Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten“ (Registernummer 020–003, S3, Stand 02/2010) der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) ist zur Therapie eines Hustens, z. B. durch abfließendes Nasensekret, kein Einsatz Lipid-haltiger Nasalia vorgesehen. Die Langfassung der Leitlinie „Formstörungen der inneren und äußeren Nase mit funktioneller und/oder ästhetischer Beeinträchtigung“ (Registriernummer:

**Tab. 1** Übersicht zu Produkten, die als flüssige Emulsionen oder lipophile Lösungen zur nasalen Anwendung bestimmt sind und in der Großen Deutschen Arzneimittelspezialitäten-Taxe (Stand: 12/2015) gelistet sind.

Position	Produktname/Warenzeichen®	Menge	Anbieter	Pharmazentralnummer
1	Abtei Nasenpflegeöl Nasenspray	20ml	Omega Pharma Deutschland GmbH	2859703
2	Coldises Nasenöl	10ml	Bios Medical Services	01817559
3	Coldises Nasenöl Baby (außer Handel)	10ml	Bios Medical Services	01817565
3	Coldises Nasenöl sensitiv Spray	10ml	Bios Medical Services	10977003
3	Coldises Nasenöl Spray	10ml	Bios Medical Services	01817571
4	Nasenöl	10ml	Weleda AG	07523528
5	Weiche Nasensalbe n. Dr. Bader	20g	Wetterau Apotheke	07140520
6	Coldastop Nasenöl	20ml	Desitin Arzneimittel GmbH	01920702
7	Gelositin Nasenpflege Spray	15ml	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG	03941654
8	Gelositin Nasenpflege Spray	15ml	Junek Europ-Vertrieb GmbH	04996999
9	Nozoil Nasenspray	10ml	Trommsdorff GmbH & Co. KG	01744760
10	AMV Nasenpflegeöl	20ml	Apotheken Marketing und Vertrieb W.S.	6965572
11	Filme Nasale Nasenöl	20ml	Hulka s. r. l.	11002410

017-070, S2k, Stand 02/2010) der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. empfiehlt den 3–4-wöchigen Einsatz von Nasensalben nur bei trockenen Krusten zur postoperativen Schleimhautpflege.

Weitere, nicht gesicherte Einsatzgebiete Lipid-haltiger Nasalia sind die Rhinitis atrophicans (*Ozäna/Caryza foetida*) und die Rhinitis sicca. Zwei randomisierte, kontrollierte Studien im Cross-over-Design untersuchten nasal appliziertes Sesam- und Schwarzkümmelöl bei älteren Erwachsenen zur Behandlung der trockenen Schleimhaut und anderer subjektiver Symptome im Vergleich zu isotonischer Natriumchloridlösung [3,4]. Beide Arbeiten kamen für die verwandten Öle zum Ergebnis einer der isotonischen Kochsalzlösung überlegenden Wirksamkeit. Derartige Studien haben aber gravierende methodische Schwächen, sodass weitere Wirksamkeitsbelege nötig erscheinen.

Ein im Jahr 2012 veröffentlichtes Cochrane-Review zu Interventionen bei der atrophischen Rhinitis kommt zu dem Ergebnis, dass keine Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zum Langzeitnutzen oder -risiko für verschiedene Behandlungsformen vorliegen [5]. Um in das Review eingeschlossen zu werden, mussten die in den Studien rekrutierten Patienten nach mindestens 5 Monaten post-interventionell einem Follow-up unterzogen werden, was bei den beiden zuvor genannten Studien [3,4] nicht der Fall war.

### Analyse der spontan berichteten unerwünschten Wirkungen für Mineralöl-haltige Nasalia und Oralialia

Es wurden 33 Mineralöl-haltige (hoch- und nieder-viskose Paraffine) Produkte, zumeist Arzneimittel, identifiziert. Weitere Mineralöl-haltige Arzneimittel befanden sich vormals am Markt. Bei der produktbezogenen Recherche in der BfArM-Datenbank [6] zu Obstinol®, Bepanthen®, Emser®, Nisita®, Fucidine®, Hya-san®, Minerason® und Panthenol Nasencreme® Schnupfencreme wurden insgesamt 19 Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen innerhalb des Organsystems „Atemwege, Brustraum und Mediastinum“ ermittelt. Diese umfassen Fälle von lokalen Irritationen bis hin zu 2 Fällen von Atemnot. Für eine umfassendere Analyse in dieser Datenbank wäre eine Falldefinition mit Schlüsseldiagnosen sowie eine Einzelfallbewertung nötig.

Unter Berücksichtigung des spezifischen Nebenwirkungsbegriffs „lipoide Pneumonie“ ließen sich in der seit 1995 geführten UAW-Datenbank des BfArM [6] zum Wirkstoff „Paraffin“ keine Einträge eruieren.

Die im deutschen Spontanberichtssystem recherchierbaren Fallberichte zu Mineralöl-haltigen Arzneimitteln sind insgesamt betrachtet zu wenig umfangreich und stützen nicht die in der Literatur zu findenden Veröffentlichungen zur Lipidpneumonie. Mögliche Gründe hierfür sind:

- ▶ großer Anteil asymptomatischer Patienten [7],
- ▶ mangelnde Anamnese, schwierige Diagnosestellung [8],
- ▶ under-reporting,
- ▶ geringer Umfang der BfArM-Datenbank und
- ▶ Nicht-Klassifikation relevanter Einzelfälle mit dem ‚low-level-term‘ lipid pneumonia.

Die Exposition der Bevölkerung in Deutschland mit oral/nasal applizierten Mineralölen, z. B. mit dickflüssigem Paraffin als orales Laxans, darf, insbesondere in der Vergangenheit, als relevant angesehen werden.

Leider kann die BfArM-Datenbasis nicht zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bei Ölen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs heran gezogen werden, da es sich hierbei überwiegend um Medizinprodukte handelt und eine öffentlich zugängli-

che Datenbank nach unserer Kenntnis von den Behörden nicht angeboten wird.

Im Vergleich zu den Mineralöl-haltigen Produkten ist aber anzunehmen, dass auch bei Ölen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs eine geringe Berichtsprävalenz zu Lipidpneumonien zu erwarten ist.

### Pathophysiologie der Mineralöl-induzierten Lipidpneumonie

In der Literatur wird die Pathophysiologie der Lipidpneumonie relativ umfangreich beschrieben [8–12]. Die Aspiration von Mineralöl-haltigen Produkten erfolgt selten, aber in Folge kann sich eine Pneumonie entwickeln. Es wird angenommen, dass Mineralöle in der Lage sind, den Hustenreflex zu unterdrücken. Die Hemmung der mukoziliären Clearance ermöglicht es dem Öl, die Alveolen zu erreichen; nur ein kleiner Anteil davon gelangt in den peribronchialen Lymphabfluss. Pulmonale Lipasen sind nicht in der Lage, Mineralöle zu hydrolysieren. (Alveolar-)Makrophagen nehmen das Öl auf, welche mit der Zeit zerfallen und das Öl erneut freigeben. Dieser Zyklus der Aufnahme und Freisetzung führt zur einer diffusen interstitiellen Fibrose oder einer Granulomatose. Ebenfalls diskutiert wird eine Fremdkörperreaktion auf Mineralöle. Symptome können nach 1–3 Tagen auftreten. Eine irreversible Schädigung der Lunge ist möglich.

Zu den Risikopatienten zählen:

- ▶ Kinder mit Erkrankungen des Dickdarms,
- ▶ liegende Patienten,
- ▶ gelähmte Patienten und
- ▶ Patienten mit Schluckstörung/Dysphagie.

### Lassen sich Risiken Mineralöl-haltiger Produkte auf Lipide anderen Ursprungs übertragen?

Die Lungentoxizität der Mineralöle basiert auf

- ▶ ihren physikochemischen und toxikologischen Eigenschaften,
- ▶ der Unterdrückung des Hustenreflexes bzw. der mukoziliären Clearance,
- ▶ fehlendem enzymatischen Abbau bzw. fehlende pulmonale Elimination,
- ▶ einer Entzündungsreaktion durch Makrophagen mit nachfolgender Gewebeeränderung und
- ▶ einer Fremdkörperreaktion.

Öle pflanzlichen oder tierischen Ursprungs weisen im Vergleich zu den Mineralölen chemische Unterschiede auf. Nicht alle der oben genannten Feststellungen treffen auf Öle pflanzlichen oder tierischen Ursprungs zu bzw. neue Eigenschaften treten hinzu. Daher kann grundsätzlich ein anderes Risikoprofil im Vergleich zu den Mineralölen erwartet werden.

Allen Ölen gemeinsam ist aber die Eigenschaft, die Oberflächenphysik der wässrig-viskosen Schicht der Schleimhäute zu beeinflussen und die Integrität der bronchoalveolären Schleimschicht und wichtige physiologischen Funktionen, wie z. B. den Austausch von Gasen, zu beeinträchtigen.

Mineralöle sind vorwiegend aliphatische Kohlenwasserstoffe, die relativ inert sind. Dagegen handelt es sich bei pflanzlichen Ölen in der Regel um Fettsäureester, bei dem der Alkoholanteil zumeist aus Glycerol und, seltener, Fettalkoholen sowie Phosphat- und Aminoalkoholen besteht. Als Ester können sie hydrolytisch gespalten werden. Die spezifischen Spaltprodukte, freie Fettsäuren und Alkohole, sind biologisch reaktiv und können diesen Ölen hautreizende Wirkungen verleihen. Somit wäre eine spezifische toxikologische Wirkung zu diskutieren. Über-

dies sind diese Öle einer Autooxidation zugänglich, die wiederum zu Peroxid- und anderen Radikalen sowie Aldehyden führen können. Diese Instabilität aber auch mikrobiologische und chemische Verunreinigungen sind bei der Bewertung der Literatur zu beachten, da ein Teil der unerwünschten Wirkungen auf die mangelnde Qualität der verwendeten Öle zurückzuführen sein könnte.

Bezüglich der mikrobiologischen Qualität ist alternativ auch an eine Verschleppung von (fakultativ) pathogenen Keimen aus dem Naso-Pharynx in tiefere Atemwege durch das nasal applizierte Öl im Sinne eines Vehikels zu denken und damit die ätiologische Beteiligung an Infektionen der Bronchien und Lunge vorstellbar [8].

Die Hemmung des Hustenreflexes setzt eine nicht Schleimhaut-reizende Wirkung des Öls voraus. Dies mag bei den Mineralölen zutreffen, jedoch nicht grundsätzlich für Öle pflanzlichen oder tierischen Ursprungs.

Vorteilhaft für die nasale Anwendung im Vergleich zu den Mineralölen könnte die biologische Abbaubarkeit der pflanzlichen und tierischen Öle sein, da diese nach der Hydrolyse durch Lipasen und nachfolgender beta-Oxidation zu Acetyl-Coenzym-A metabolisiert werden können. Allerdings ist dieser Vorteil relativ, da die Toxikologie der Öle von der hydrolytischen Kapazität der Schleimhaut des oberen und unteren Atemtraktes in Abhängigkeit von der applizierten Ölmenge zu bewerten wäre. Fraglich ist auch, ob zur enzymatischen Hydrolyse der Lipide deren Emulgierung – analog zum Magendarmtrakt – Voraussetzung ist. Jedenfalls scheint die bei Mineralölen beschriebene irreversible Schädigung der Lunge bei pflanzlichen oder tierischen Ölen nicht gegeben zu sein.

Bei entsprechender Exposition konnte aber auch für Öle pflanzlichen und tierischen Ursprungs gezeigt werden, dass Makrophagen pathophysiologisch beteiligt sind und somit eine lokale Entzündungsreaktion nicht auszuschließen ist. Diese Entzündungsreaktion könnte bei entsprechender Dauer eine irreversible, fibrotische Veränderung des Lungenparenchyms hervorrufen. Die Fremdkörperreaktion, die unter der Anwendung von Mineralöl-haltigen Arzneimitteln postuliert wird, erscheint bei pflanzlichen und tierischen Ölen nicht grundsätzlich gegeben zu sein, kann aber, da auch diese in der Lage sind einen entzündlichen Prozess auszulösen, nicht ausgeschlossen werden.

### Publizierte Risiken bei Ölen pflanzlichen/tierischen Ursprungs

Die Recherche ergab etwa 100 Veröffentlichungen. Bei weiterer Einschränkung auf deutsch- und englischsprachige Literatur, bei denen ein Abstract zugänglich war sowie unter Verwendung des Suchbegriffs „human“, wurden insgesamt 19 Treffer erhalten. Nach Durchsicht dieser Literatur verblieben für die weitere Sichtung 10 relevante Veröffentlichungen. Weitere Literaturstellen wurden manuell ermittelt, sodass insgesamt 18 Publikationen ausgewertet wurden. Im Nachgang der Literaturbewertung wurden weitere Pflanzenöle identifiziert (Olivenöl und Sonnenblumenöl), die allerdings nicht mit in die Literatursuche eingeflossen sind, da diese in den ermittelten Medizinprodukten nicht vorkommen (☉ Tab. 1).

Die recherchierte Literatur ist vorwiegend von niedrigem Evidenzgrad und umfasst Einzelfälle und Fallserien. Die Literatur wurde hinsichtlich diagnostischer Methoden überprüft, da für die Diagnose einer Lipidpneumonie eine Kombination aus einer hochauflösenden Computertomografie in Verbindung mit bron-

choalveolärer Lavage und/oder Lungenbiopsien zielführend ist [7, 13, 14]. Allerdings bedarf es ärztlicherseits einer gründlichen Anamnese und einer diagnostischen Evidenz bevor die Diagnose Lipidpneumonie gestellt werden kann [14, 15]. Erschwerend kommt hinzu, dass etwa 50% der Patienten asymptomatisch sind [7].

Die Symptome einer Lipidpneumonie sind nicht charakteristisch und umfassen vor allem [7, 14]:

- ▶ akut: Fieber und Husten (ähnlich einer (ambulant) erworbenen Pneumonie),
- ▶ trockener oder produktiver Husten,
- ▶ subfibrile Temperaturen,
- ▶ Kurzatmigkeit,
- ▶ Thoraxschmerzen,
- ▶ Hämoptysen (selten),
- ▶ Hypoxämie, restriktive Ventilationsstörung.

In Lateinamerika und einigen arabischen Staaten wurde der traditionelle Einsatz von pflanzlichen und tierischen Ölen bei Kindern zur Behandlung der verstopften Nase mit Lipidpneumonien in Verbindung gebracht [16, 17]. Beispielsweise wurden in 5 Fällen bei 4 bis 72 Monate alten Kindern durch die nasale Applikation von Olivenöl Lipidpneumonien induziert [17]. In einer anderen Arbeit wurden 30 Fälle mit wenige Monate alten Kindern veröffentlicht, die nach zirka 3-monatiger nasaler Gabe von pflanzlichen Ölen Atemprobleme entwickelten [18]. Insgesamt verstarben 10 Kinder, 5 hatten einen gastroösophagealen Reflux, der allerdings in diesem Alter physiologisch sein kann [19].

Zu den tierischen Ölen, die Kindern verabreicht werden, zählen Squalen-haltige (Hai-)Fischleberöle. Auch hierzu ließen sich Einzelfälle und Fallserien zu Lipidpneumonien in der Literatur identifizieren [20, 21]. Bemerkenswert ist ein Fall bei einem Neugeborenen, das mit emulgierten mittelkettigen Triglycerid (MCT)-Lipiden über eine nasogastrale Sonde ernährt wurde und auf dem Boden eines gastroösophagealen Refluxes ebenfalls eine Lipidpneumonie entwickelte [22].

Nicht nur bei Säuglingen und Kleinkindern, sondern auch bei Erwachsenen sind unter der Anwendung von Ölen pflanzlichen Ursprungs Lipidpneumonien beschrieben. So entwickelte eine Patientin mit gastroösophagealer Refluxkrankheit unter der Anwendung von Nachtkerzenöl Husten und eine bronchiale Hyperreagibilität. Die Diagnose Lipidpneumonie wurde mittels Biopsie bestätigt [23]. Auch bei einem 75-jährigen Patienten, der morgendlich mit Sonnenblumenöl gurgelte, ließen sich entzündliche Veränderungen im Sinne einer Lipidpneumonie feststellen, die jedoch nicht zu einer Verschlechterung der Atemfunktion führten [7]. In einem weiteren Fall berichtete ein 50-jähriger Mann, vor dem Schlafen 15 ml Schwarzkümmelöl über einen Zeitraum von 8 Monaten eingenommen zu haben. Auch hier entwickelte sich eine mittels Computertomografie, Bronchoskopie, bronchoalveolärer Lavage, Histologie und Mikrobiologie diagnostisch bestätigte Lipidpneumonie [24]. Auch unter der Anwendung von Sesamöl, welches möglicherweise mikrobiell kontaminiert war, kam es zu wiederholten symptomatischen Lipidpneumonien bei einer 56-jährigen Patientin in Indien, die Mundspülungen mit dem Öl durchführte [25].

Eine qualitative Bewertung der Öle, die eine Lipidpneumonie verursachen können, ist an Hand der Literatur nicht möglich. Lediglich eine Übersichtsarbeit postuliert, belegt jedoch nicht, dass „die tierischen Fette [...] zu stärkeren Veränderungen als die pflanzlichen Verbindungen [führen], welche wiederum aggressiver als die Mineralöl-haltigen Substanzen“ seien [7].

## Nutzen-Risiko-Verhältnis pflanzlicher und tierischer Öle in Nasalia

Für die meisten gebräuchlichen pflanzlichen und tierischen Öle sind nach oraler oder nasaler Applikation Lipidpneumonien in Einzelfällen und Fallserien beschrieben. Das Risiko, eine symptomatische Lipidpneumonie zu entwickeln, scheint grundsätzlich gegeben zu sein, wenngleich die Ausprägung der Lipidpneumonie wie Paraffinome/Granulome unter pflanzlichen bzw. tierischen Ölen bislang nicht beschrieben wurde. Vereinzelt kann eine Lipidpneumonie durch eine Superinfektion begleitet und in seltenen Fall letal sein. Eine respiratorische Insuffizienz bis hin zum Cor pulmonale kann unter fortwährender Exposition auftreten. Diskutiert wird, ob es auf dem Boden einer diffusen interstitiellen Lungenfibrose zu einer karzinomatösen Entartung kommen kann [7].

Die Diagnosestellung gestaltet sich schwierig; die Dunkelziffer betroffener Patienten ist voraussichtlich höher. Möglicherweise könnten Lipid-haltige Nasalia – auch in Deutschland – Off-label eingesetzt werden, da in der Literatur Fälle zu traditioneller Anwendung beschrieben sind. Ein gut belegter Nutzen bei einem klar definierten Beschwerdebild ist derzeit nicht zu erkennen, sodass bei der Anwendung Lipid-haltiger Nasalia das Risiko möglicherweise den Nutzen übersteigt.

### Möglichkeiten der Risikominimierung

Möglichkeiten, die Gefahr einer Lipidpneumonie zu minimieren, sind eine adäquate Gebrauchsinformation und der Ausschluss von Risikopatienten von der Anwendung von Lipid-haltigen Nasalia.

Folgende Patientengruppen oder Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen und -umständen sollten keine Lipid-haltigen Nasalia anwenden:

- ▶ Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder
- ▶ liegende Patienten (<30° Neigung)
- ▶ Patienten mit Neigung zur Aspiration (z. B. Schluckstörungen, Dysphagie, Aphasie, neurologische Erkrankungen, Tracheostomie-Patienten [26] und beatmete Patienten) und
- ▶ Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Achalasie, Zenker-Divertikel, Hiatushernie, Reflux)

Folgende Symptome/Erkrankungen sollten nicht mit Lipid-haltigen Nasalia behandelt werden, da hierzu keine Evidenz vorhanden ist:

- ▶ zur (traditionellen) Behandlung von Husten und Erkältungen
- ▶ verstopfte Nase/Rhinosinusitis

Die Therapie einer Lipidpneumonie besteht in dem Weglassen des auslösenden, Lipid-haltigen Agens und der Behandlung der Symptome. In Einzelfällen wurden Therapieversuche mit systemischen Kortikosteroiden oder einer (wiederholten) therapeutischen Bronchiallavage beschrieben [7, 14]. In Fällen bei denen die vorgenannten Therapien versagen, kann eine chirurgische Intervention indiziert sein.

### Diskussion

In Deutschland sind Lipid-haltige Nasalia, überwiegend als Medizinprodukte, in Apotheken rezeptfrei erhältlich. Die meisten Produkte enthalten natives bzw. raffiniertes Sesamöl als pflanzliches Öl. Veröffentlichungen zum Nutzen liefern keine überzeugenden Belege. Unseres Erachtens ist die tatsächliche Regeneration der trockenen/atrophierten Schleimhaut entscheidend. Ob

die Therapie mit Ölen hierzu sinnvoll beitragen kann, muss mit entsprechenden Studien geklärt werden.

Spontanberichte zum Suchbegriff „lipoid pneumonia“ sind in der BfArM-Datenbank [6] derzeit nicht zu finden. Allerdings lassen sich unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit einer Lipidpneumonie stehen könnten, bei Mineralöl-haltigen Produkten identifizieren. Hypothesen zum Risiko einer Lipidpneumonie durch Mineralöle lassen sich aber nicht unkritisch auf Lipide pflanzlichen oder tierischen Ursprungs übertragen. Gemäß der recherchierten Literatur sind offensichtlich aber alle Lipide, Fette oder fetten Öle, unabhängig vom Ursprung, in der Lage, in seltenen Fällen Lipidpneumonien unterschiedlicher Schwere auszulösen. Damit ist ein grundsätzliches Risiko für Lipidpneumonien durch alle oral oder nasal angewendeten Lipid-haltigen Flüssigkeiten nicht auszuschließen. Eine Quantifizierung des Risikos in Abhängigkeit vom Agens ist derzeit nicht möglich, sodass ein Klasseneffekt angenommen werden muss, auch wenn es sich um eine chemisch sehr heterogene Gruppe handelt. Ebenso können keine relativierenden Aussagen zu emulgierten Lipid-haltigen Lösungen (z. B. Nasenemulsionen) hinsichtlich des Risikos von Lipidpneumonien vorgenommen werden, da auch hierzu Fallberichte vorliegen [7, 22].

In Abhängigkeit von der Menge des applizierten Lipids können sich Lipidpneumonien rasch oder aber über mehrere Monate entwickeln. Der Verlauf einer Lipidpneumonie kann in Einzelfällen letal sein, die Diagnosestellung ist schwierig und eine spezifische Therapie existiert nicht. Daher sollte die Anwendung Lipid-haltiger Nasalia restriktiv erfolgen, wenngleich letal verlaufende Fälle, wie in Schwellenländern beobachtet, aufgrund der medizinischen Versorgungssituation in Deutschland weniger wahrscheinlicher sein dürften. Unklar ist, ob das Ausmaß der Lipidpneumonien im Verhältnis zur Exposition mit oral oder nasal applizierten Lipid-haltigen Lösungen in Deutschland akzeptabel ist.

Als mögliche Anwendungsgebiete sind die Rhinitis sicca, -atrophicans (Ozäna/Caryza foetida), postoperative Schleimhaut-„pflege“ sowie die Behandlung der Folgen einer Rhinitis medicamentosa denkbar.

In deutschen Leitlinien hat lediglich die kurzzeitige Anwendung von Nasensalben nach Operationen Berücksichtigung gefunden. Lehrbücher nennen den zusätzlichen Einsatz von Nasenölen bei Rhinitis sicca oder -atrophicans. Unserer Auffassung nach sind Lipid-haltige Nasalia von physiologischen, wässrigen Schleimhäuten fern zu halten. Der Einsatz Lipid-haltiger Nasalia bei Erkrankungen des Nasenvorhofs sollte davon abgegrenzt werden, da dieser kein Schleimhautepithel ausbildet, das applizierte Mittel dort lokal verbleibt und damit vergleichsweise nicht in dem Ausmaß zu einer Lipidpneumonie führen dürfte.

### Schlussfolgerungen

▼ Nur bei einer (fach-)ärztlich festgestellten Rhinitis sicca oder -atrophicans unter Berücksichtigung vorerwählter Risikopatienten und einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Bewertung kann eine Therapie, mit regelmäßigen Verlaufskontrollen über den kürzest möglichen Zeitraum und unter Nutzung der geringsten wirksamen Menge erwogen werden. D. h., wenn im klinischen Einzelfall die Nutzen/Risiko-Abwägung als positiv angenommen wird. Zu Bedenken ist, dass nasale Schleimhautatrophien in der Regel über einen langen Zeitraum bestehen. Daher wird der Pa-

tient eher eine Daueranwendung bevorzugen, wodurch jedoch das Risiko einer Lipidpneumonie steigt.

Die Angaben zum Risiko einer Lipidpneumonie nach Anwendung Lipid-haltiger Nasalia im Deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF) und in den DAC/NRF-Rezepturhinweisen „Nasenöle“ und „Nasensalben und Nasenemulsionen“ sollten nach derzeitigem Kenntnisstand nicht relativiert werden.

## Danksagung

Wir danken Margit Schmidt für die Unterstützung bei der Literaturrecherche und -beschaffung und Lea Botermann für die Durchsicht der englischen Zusammenfassung.

**Interessenkonflikt:** kein Interessenkonflikt angegeben.

## Abstract

### Lipoid Pneumonia Associated with Lipid-Containing Nasal Sprays and Nose Drops

**Background:** Regularly updating the German pharmacopoeia on contemporary preparations DAC/NRF, chapter “Nasal Applications” and the recommendations on “Nasal Oils” as well as “Nasal Ointments and Emulsions”, the issue of the risk of lipid pneumonia associated with the use of plant oils and when compared to mineral oils arose.

**Material and Methods:** We searched different databases: the “Grosse Deutsche Arzneimittelspezialitäten-Taxe” containing all products available in German pharmacies, the Cochrane Library, the pharmacovigilance-database of the BfArM, and Medline to evaluate the benefit/risk-ratio of plant oils in nasal drops and sprays.

**Results:** In German pharmacies, a number of both, mineral oil-containing drugs for nasal application and plant oil-containing medical devices are available. The risk of lipid pneumonia described for mineral oil-containing nasal products can not entirely be transferred to plant oil-containing products. However, evidence from the literature suggests a risk for lipid pneumonia, which needs to be considered given the non-proven efficacy of such medical devices in the majority of proposed indications. To minimize risks, recommendations are made for patient groups that should not use lipid-containing nasal products.

**Conclusions:** Acknowledging the potential lethal outcome of lipid pneumonia, a demanding diagnosis, and absence of a specific therapy, lipid-containing nasal products should be used only with great caution. Based on the current knowledge, the statements regarding the risk of lipid pneumonia for lipid-containing nasal products in the DAC/NRF should not be modified.

## Literatur

- 1 *ABDA/DABI*. Apotheken stellten 2015 mehr als 7 Mio. allgemeine Rezepturmittel für gesetzlich Versicherte her. 11.04.2016. <http://www.dapi.de/aktuelles/presspiegel/details/article/abda-apotheken-stellten-2015-mehr-als-7-mio-allgemeine-rezepturmittel-fuer-gesetzlich-versi/> [letzter Zugriff am 06.05.2016]
- 2 *Luckhaupt H*. Medikamentöse Therapie in der HNO-Heilkunde. Stuttgart: Thieme; 2007: 1–144
- 3 *Johnsen J, Bratt B-M, Michel-Barron O, Glennow C, Petruson B*. Pure sesame oil vs isotonic sodium chloride solution as treatment for dry nasal mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1353–1356
- 4 *Oysu C, Tosun A, Yilmaz HB, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Karaaslan A*. Topical nigella sativa for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41: 269–272
- 5 *Mishra A, Kawatra R, Gola M*. Interventions for atrophic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008280
- 6 *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)*. <http://nebenwirkung.bfarm.de/apex/f?p=100:10:0::NO:10::> [letzter Zugriff am 06.05.2016]
- 7 *Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, Scheidt Wv*. Lipidpneumonie – ein unterschätztes Krankheitsbild? *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 27–31
- 8 *Laughlen GF*. Studies on pneumonia following naso-pharyngeal injections of oil. *Am J Pathol* 1925; 1: 407–414
- 9 *Rabah R, Evans RW, Yunis EJ*. Mineral oil embolization and lipid pneumonia in an infant treated for Hirschsprung’s disease. *Pediatr Pathol* 1987; 7: 447–455
- 10 *Curry CE, Butler D*. Laxative products. In: Allen LV Jr, Berardi RR, DeSimone EM II. (eds.) *Handbook of Nonprescription Drugs*. 10<sup>th</sup> (ed.). Washington DC: American Pharmaceutical Association; 1993: 219–236
- 11 *Ferguson GT, Miller YE*. Occult mineral oil pneumonitis in anorexia nervosa. *West J Med* 1988; 148: 211–213
- 12 *Irwin JP, Peterson GH*. Colon preparation for the barium enema: a guide for the radiologist. *Gastrointest Radiol* 1982; 7: 75–78
- 13 *Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, Truong MT, Carrillo J, Erasmus JJ*. Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 103–109
- 14 *Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochegger B*. Exogenous lipid pneumonia. Clinical and radiological manifestations. *Respir Med* 2011; 105: 659–666
- 15 *Khilnani GC, Hadda V*. Lipoid pneumonia: an uncommon entity. *Indian J Med Sci* 2009; 63: 474–480
- 16 *Hoffman LR, Yen EH, Kanne JP*. Lipoid pneumonia due to Mexican folk remedies: cultural barriers to diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 1043–1048
- 17 *Annobil SH, el Tahir M, Kameswaran M, Morad N*. Olive oil aspiration pneumonia (lipoid) in children. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 383–388
- 18 *Castaneda-Ramos SA, Ramos-Solano F*. Exogenous lipid pneumonia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46: 597–602
- 19 *Koletzko S, Hrsg*. *Nützenadel W*. Erkrankungen des Verdauungstraktes. In: *Koletzko S, Hrsg. Kinder und Jugendmedizin*. 14. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013: 409–453
- 20 *Kanaji N, Bandoh S, Takano K, Kadota K, Haba R, Matsunaga T, Kohno K, Kushida Y, Yamamoto Y, Ishida T*. Positron emission tomography-positive squalene-induced lipid pneumonia confirmed by gas chromatography-mass spectrometry of bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Med Sci* 2008; 335: 310–314
- 21 *Lee KH, Kim WS, Cheon J, Seo JB, Kim IO, Yeon KM*. Squalene aspiration pneumonia in children: radiographic and CT findings as the first clue to diagnosis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 619–623
- 22 *Wolfson BJ, Allen JL, Panitch HB, Karmazin N*. Lipid aspiration pneumonia due to gastroesophageal reflux. A complication of nasogastric lipid feedings. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 545–557
- 23 *Rabahi MF, Ferreira AA, Madeira JGP, Galvao PM, Pinto SA*. Lipoid pneumonia secondary to long-term use of evening primrose oil. *Jornal brasileiro de pneumologia publicaço oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2010; 36: 657–661 [10.1590/S1806-37132010000500018]
- 24 *Bouti K, Rhorfi IA, Mzouri M*. Exogenous lipid pneumonia caused by Nigella sativa oil – a case report. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62: 701–704
- 25 *Kim JY, Jung JW, Choi JC, Shin JW, Park IW, Choi BW*. Recurrent lipid pneumonia associated with oil pulling. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18: 251–252
- 26 *Gacia Latorre R, Rodriguez Diaz R, Barrios Barreto D, Ayala Carbonero A, García Gómez-Muriel MI, Gorospe Sarasúa L*. Exogenous lipid pneumonia in laryngectomy patients: radiological findings. *Ach Bonconeumol* 2015; 51: e36–e39