



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 41

Heft 3

EDITORIAL

Ausschuss für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – 100. Sitzung 2

DAS AKTUELLE THEMA

HIV – Der heutige Stand der Therapie 5

THERAPIE AKTUELL

Erythrasma 9

Warum fehlen kontrollierte Hochdruckstudien zu Minoxidil? 10

Chronisch rezidivierende Aphthen (früher: Stomatitis aphthosa) 12

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Multimedikation, eine unterschätzte und gleichzeitig wachsende Gefahr 16

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2013: Enzalutamid (Xtandi®) 19

Minoxidil (Lonolox®) bei schwer einstellbarer Hypertonie 21

NEUE ARZNEIMITTEL

Tafinlar® (Dabrafenib) 24

Giotrif® (Afatinib) 25

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Teufelskralle – ein gefährliches und nutzloses Pflanzenprodukt 26

IN EIGENER SACHE

Leserbrief von Herrn Dr. med. Joachim Seffrin zum Artikel
Schmerztherapie bei Tumorleiden in AVP 5/2013, Seite 120 27

Nachruf: Professor Dr. med. Hans Friebel verstorben 30

Fortbildungsveranstaltungen 2014 31

Editorial

Ausschuss für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

100. Sitzung des AkdÄ-Gremiums zu Fragen der Arzneimittelsicherheit

Am 20. Juni 2014 fand die 100. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (UAW) der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) statt. Dieses Gremium wurde Anfang der 1980er Jahre gegründet und setzt sich zusammen aus Fachmitgliedern der AkdÄ. Als ständige Gäste nehmen Vertreter der für Arzneimittelsicherheit zuständigen Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, und Paul-Ehrlich-Institut, PEI), der Giftnotrufzentralen und der Arzneimittelkommission der Apotheker an den Sitzungen teil. Den Vorsitz des Ausschusses hatte zunächst Prof. Walter Rummel, Saarbrücken, und ab 1992 Prof. Höffler, Darmstadt. Seit dem Jahr 2009 leitet die stellvertretende Vorsitzende der AkdÄ, Frau Prof. Gundert-Remy, den Ausschuss.

Im UAW-Ausschuss werden aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit vorgestellt und interessante Fallberichte aus dem Spontanmeldesystem diskutiert. Schwerpunktthemen in den letzten Jahren waren Sicherheitsaspekte bei der Auswahl von Antikoagulanzen, Wirkmechanismen für das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei immunsuppressiver Therapie, Änderungen in der europäischen Pharmakovigilanz-Gesetzgebung, Nebenwirkungsmeldungen durch Patienten, die Kausalitätsbewertung bei Spontanmeldungen und die Meldung von Medikationsfehlern.

Die im Ausschuss vorgestellten Fallberichte aus dem Spontanmeldesystem werden unter Einbeziehung der deutschen Datenbank für Spontanmeldungen sowie der Literatur diskutiert und es wird entschieden, ob es sich um einen Hinweis für ein bislang unbekanntes Sicherheitsproblem eines Arzneimittels, ein Signal, handeln könnte. Es wird zusätzlich entschieden, ob das Signal Anlass für eine Mitteilung seitens der AkdÄ an die Ärzteschaft, wie z. B. eine Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt, sein soll oder ob die Bundesoberbehörden gebeten werden, das Signal als Anlass für Konsultationen auf europäischer Ebene mit dem Ziel von Maßnahmen zur Risikominimierung zu nehmen.

Die folgenden Beispiele zeigen Nebenwirkungen, mit denen sich der UAW-Ausschuss teils schon sehr frühzeitig beschäftigt hat und die später Anlass waren für Änderungen der Zulassung der jeweils betroffenen Arzneimittel.

Flupirtin-induzierte Leberschäden

Im Jahr 2007 wurden im UAW-Ausschuss zwei gemeldete Fälle von Hepatitiden im Zusammenhang mit der Einnahme des Schmerzmittels Flupirtin diskutiert. Aufgrund einer Reihe weiterer Fälle von Leberschädigungen unterschiedlichen Schweregrads nach Einnahme von Flupirtin in der deutschen Datenbank wurde eine Bekanntgabe beschlossen, die im November desselben Jahres im Deutschen Ärzteblatt erschienen ist (1) und nach Meldung weiterer Fälle das BfArM gebeten, tätig zu werden. Anfang 2013 hat aufgrund

Stammschulte, T.
Höffler, D.
Gundert-Remy, U.

einer Initiative des BfArM der Ausschuss für Risikobewertung in der Pharmakovigilanz bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)* eine Risikobewertung zu Leberschäden unter Flupirtin durchgeführt und im Ergebnis die Anwendung erheblich eingeschränkt. Hierüber wurden die medizinischen Fachkreise im Juli 2013 durch einen Rote-Hand-Brief informiert (2).

Metamizol-Agranulozytose

Obwohl es sich um eine bekannte und sehr seltene Nebenwirkung handelt, wurde das Thema im Ausschuss mehrfach diskutiert. Hintergrund hierfür war eine deutliche Zunahme von Spontanmeldungen einschließlich Berichten über tödlich verlaufende Fälle sowie Hinweise, dass diese potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung aufgrund ihrer Seltenheit nicht immer rechtzeitig erkannt wird. Die AkdÄ hat daraufhin sowohl im Deutschen Ärzteblatt als auch in AVP auf die Problematik hingewiesen (3;4).

Weitere Beispiele

Themen, mit denen sich der UAW-Ausschuss schon frühzeitig beschäftigt hat und die später Eingang in die Fach- und Gebrauchsinformationen gefunden haben, waren z. B. **Finasterid**, das zur Behandlung der Prostatahypertrophie und der Alopezie eingesetzt wird und Brustkrebs beim Mann verschleiern kann (5), Fälle von Leberversagen im Zusammenhang mit **Temozolomid**, das beim Glioblastom indiziert ist (6;7), sowie Pankreatitiden im Zusammenhang mit Inkretinmimetika wie **Exenatid** oder **Sitagliptin** (8). Das letztgenannte Signal für ein mögliches Sicherheitsproblem wird aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse weiterhin kontrovers diskutiert (9).

Fazit

Der Ausschuss für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der AkdÄ ist ein bewährtes Gremium, um Probleme der Arzneimittelsicherheit im Kreis von Experten aus der Ärzteschaft und den zuständigen Behörden zu beraten. Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die von ärztlichen Kollegen im Rahmen des Spontanmeldesystems an die AkdÄ berichtet wer-

den, können hier diskutiert und zum Ausgangspunkt für Publikationen und weitere Untersuchungen werden. Beispiele aus der Vergangenheit belegen, dass der UAW-Ausschuss zur frühzeitigen Erkennung von Signalen für Sicherheitsprobleme von Arzneimitteln einen wichtigen Beitrag leistet.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Leberschäden unter Flupirtin. Dtsch Ärztebl 2007; 104: A 3200.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Flupirtin (Einschränkung der therapeutischen Zielgruppe und Begrenzung der Behandlungsdauer nach Bewertung des Lebertoxizitätsrisikos). AkdÄ Drug Safety Mail 2013-38 vom 16. Juli 2013.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. Dtsch Ärztebl 2011; 108: A 1758-1759.
- 4 Haen E, Höffler D, Stammschulte T: Tödliche Agranulozytose unter Novaminsulfon – aus Fehlern lernen. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2013; 40: 45-46.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Eine Gynäkomastie durch Finasterid kann die Diagnose eines Mammakarzinoms beim Mann verzögern. Dtsch Ärztebl 2008; 105: A 2482.
- 6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Leberversagen mit Todesfolge im Zusammenhang mit Temozolomid. Dtsch Ärztebl 2011; 108: A 790.

* Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

- 7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Temozolomid: schwere Lebertoxizität. AkdÄ Drug Safety Mail 2013-65 vom 13. Dezember 2013.
- 8 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Pankreatitis unter Exenatid. Dtsch Ärztebl 2008; 105: A 409.
- 9 Egan AG, Blind E, Dunder K et al.: Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014; 370: 794-797.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
thomas.stammschulte@akdae.de

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin

Das aktuelle Thema

HIV – Der heutige Stand der Therapie

Hartmann, M.

Die HIV-Infektion ist unbehandelt eine tödlich verlaufende Erkrankung. Da durch die heutigen antiretroviralen Medikamente die HIV-Infektion effektiv behandelt werden kann, unterscheidet sich der unbehandelte Verlauf der HIV-Infektion von dem klinischen Verlauf unter der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Der Einsatz der hochaktiven antiretroviralen Therapie hat einen deutlichen Rückgang sowohl der AIDS-definierenden Erkrankungen als auch der Todesfälle bewirkt. Eine Heilung der HIV-Infektion ist mit den gegenwärtig verfügbaren Medikamenten nicht möglich. Das wichtigste Ziel einer antiretroviralen Therapie ist es, das Leben des Patienten bei möglichst hoher Lebensqualität soweit als möglich zu verlängern.

Epidemiologie

Offizielle Schätzungen gehen in Deutschland (Stand: Ende 2012) von 78.000 Menschen mit HIV/AIDS aus, darunter ca. 63.000 Männer. Nach dem Infektionsrisiko sind am häufigsten homosexuelle Männer (ca. 51.000 Menschen) betroffen. Im Jahr 2012 wird von etwa 3.400 HIV-Neuinfektionen ausgegangen. Es wird damit gerechnet, dass die Hälfte aller HIV-Infektionen zu spät erkannt wird.

Krankheitseinteilung und Verlaufsparemeter

Die am häufigsten benutzte Klassifikation ist die Einteilung des Centers of Disease Control (CDC) von 1993. Die CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung unterscheidet drei klinische Kategorien A bis C und drei CD4-Zellzahlbereiche 1 bis 3. Im klinischen Alltag hat diese Klassifikation ihre Bedeutung verloren. Grundsätzlich werden HIV-infizierte Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: asymptomatische HIV-infizierte Patienten und symptomatische Patienten (z.B. HIV-Kachexie-Syndrom, orale Candidose, ARC-Symptomatik oder AIDS-assoziierte Erkrankungen (CDC-Klassifikation: C 3). Alle symptomatisch erkrankten Patienten sollten antiretroviral behandelt werden. Die CD4-Zellzahl (T-Helferzellen) ist seit Beginn der HIV-Epidemie der bedeutendste immunologische Verlaufsparemeter. Im Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion nehmen die Zellen langsam, aber kontinuierlich ab. Die Normalwerte für CD4-Zellen liegen zwischen 500 und 1300 Zellen/ μ l. Eine antiretrovirale Behandlung kann den CD4-Zellzahlabfall auffangen bzw. umkehren. Dabei ist es wichtig zu wissen, wie die niedrigste CD4-Zellzahl („Nadir“) bei dem Patienten war, weil nur ein Teil der wieder angestiegenen Zellen voll „funktionstüchtig“ ist.

Abkürzungen

3TC:	Lamivudin
ABC:	Abacavir
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARC:	Aids related complex
AZT:	Azidothymidin
CD:	Cluster of differentiation
CDC:	Center for Disease Control
COBI:	Cobistat
EFV:	Efavirenz
EVG:	Elvitegravir
HAART:	hochaktive antiretrovirale Therapie
HBV:	Hepatitis-B-Virus
HCV:	Hepatitis-C-Virus
HIV:	Human immunodeficiency virus
INI:	Integraseinhibitoren
IRIS:	Immunrekonstitutions-Syndrom
NNRTI:	nicht nukleosidale reverse Transkriptaseinhibitoren
NRTI:	nukleosidale reverse Transkriptaseinhibitoren
PI:	Proteaseinhibitoren
RLP:	Rilpivirin
RNA:	Ribonuclein acid
TDF:	Tenofovir
TDM:	Medikamentenspiegelbestimmung

Der wichtigste virologische Verlaufsparemeter ist die quantitative Bestimmung der HIV-RNA. Die HIV-RNA hat sich vor allem zur Verlaufsbeobachtung der HIV-Infektion und zur Therapieerfolgskontrolle der antiretroviralen Therapie bewährt. So korrelieren höhere HIV-RNA-Spiegel (und niedrige CD4-Zellzahlen) mit einer schnelleren klinischen Progression. HIV-Infizierte mit mehr als 100.000 HIV-RNA Kopien/ml haben eine zehnfach größere Wahrscheinlichkeit in den nächsten fünf Jahren das AIDS-Stadium zu erreichen, als Patienten mit einem Wert unter 100.000 Kopien/ml. Patienten mit Werten unter 10.000 Kopien/ml, bleiben über einen Zeitraum von fünf Jahren häufiger asymptomatisch.

Therapiebeginn

Für asymptomatisch erkrankte Patienten gibt es unterschiedliche internationale Empfehlungen: Patienten mit weniger als 350 CD4-Zellen/ μ l profitieren am meisten von dem Beginn einer antiretroviralen Therapie. Bei Patienten mit CD4-Zellen zwischen 350 und 500 CD4-Zellen/ μ l sollte eine Therapie angeboten werden, da im Verlauf der behandelten Infektion weniger klinische Ereignisse auftreten als bei unbehandelter HIV-Infektion. Bei Patienten über 500 CD4-Zellen sollten zusätzliche Risiken in Betracht gezogen werden. Eine hohe HIV-RNA ($>$ 100.000 Kopien/ml) ist ein Zusatzkriterium für die Indikationsstellung. Ebenso stellt eine chronische HCV- und HBV-Koinfektion wegen der Verminderung der leberassoziierten Mortalität durch eine HAART ein weiteres wichtiges Kriterium dar. In den ersten zehn Jahren der Therapie der HIV-Infektion konnte die Virusreplikation nur unvollständig unterdrückt werden. Seit Mitte der 90er Jahre die Proteaseinhibitoren (PI) zur Verfügung standen, konnte mit ihrem Einsatz in der Kombinationstherapie (HAART) ein Durchbruch in der Behandlung der HIV-Infektion erreicht werden. Seit dieser Zeit wurde auch häufiger von Kurz- und Langzeitnebenwirkungen berichtet, die oft zu einer verminderten Adhärenz (Compliance) der Patienten führten.

HAART

HIV kann im Verlauf seines Entwicklungszyklus an verschiedenen Punkten gehemmt werden. Mögliche Angriffspunkte der antiretroviralen Therapie sind die Virusaufnahme (z. B. T20), die reverse Transkription (nukleosidale und nicht nukleosidale reverse Transkriptaseinhibitoren – NRTI, NNRTI), die Integration (Integraseinhibitoren – INI) und die Virusformation (Proteaseinhibitoren – PI). Alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir stärker wirksam (PI/r) und werden deshalb in dieser Kombination empfohlen. Seit Kurzem steht mit Cobistat (COBI) ein neuer Enhancer (s. u.) zur Verfügung. Da die Gabe von Einzelsubstanzen (Monotherapie) rasch zur Resistenzbildung führt, wird eine antiretrovirale Therapie in der Regel nur als Kombinationstherapie (HAART) begonnen. Gängige Kombinationen siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der zurzeit verwendeten HAART-Kombinationen

HAART-Optionen						
PI-basiert	NRTI	+	NRTI	+	PI	
„Double boosted PI“	NRTI	+	NRTI	+	PI	+ PI
NNRTI-basiert	NRTI	+	NRTI	+	NNRTI	
Triple-NRTI	NRTI	+	NRTI	+	NRTI	
Integraseinhiboren-basiert	NRTI	+	INI			

Zur Förderung der Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Die NRTI-Fixkombinationen Truvada® (TDF/FTC) und Kivexa® (ABC/) werden am häufigsten eingesetzt. Diese werden mit einem NNRTI, PI oder INI (s. o.) kombiniert. Momentan sind vier Fixkombinationen als eine Tablette verfügbar: Trizivir® (AZT/ABC/3TC, 3NRTIs), Atripla® (EFV/TDF/3TC, 2NRTIs+NNRTI), Eviplera® (TDF/FTC/RLP, 2NRTIs+NNRTI) und Stribild® (TDF/FTC/EVG/COBI, 2NRTIs+INI). Diese Kombinationen werden bevorzugt zur Initialtherapie eingesetzt.

Zur Übersicht siehe auch: <http://www.hivandmore.de/medikamente>.

Die antiretrovirale Therapie reduziert das Risiko der HIV-Übertragung. Bei stabiler Viruslast unter 50 Kopien/ml ist eine HIV-Übertragung unwahrscheinlich.

Bei ausgeprägter Immunrestitution oder bei Therapiebeginn mit niedrigen CD4-Zahlen kann ein Immunrestitutions-Syndrom (IRIS) beobachtet werden. Hier kann es zur Verschlechterung oder klinischem Neuauftreten von Begleiterkrankungen (z. B. Tuberkulose oder Kryptokokkose) kommen.

Verlaufskontrolle

CD4-Zahlen und HIV-RNA sollten bei Diagnosestellung und in ca. dreimonatigen Abständen bestimmt werden. Vier Wochen nach Therapiebeginn sollte die HIV-RNA um zwei Zehnerpotenzen abgenommen haben. Als Therapieerfolg zählt eine HIV-RNA < 50 Kopien/ml.

Am häufigsten steigt im Verlauf der Behandlung die HIV-RNA nicht wegen eines Therapieversagens, sondern aufgrund nachlassender Adhärenz an. Eine Medikamentenspiegelbestimmung (TDM*) kann hier weitere Information geben.

Je häufiger eine Therapie unterbrochen wird, desto größer ist das Risiko für eine Resistenzentwicklung. Unterbrechungen der Therapie können bei Nebenwirkungen notwendig werden. Während der Pausen sollten die Verlaufsp Parameter kontrolliert werden.

Arzneimittelinteraktionen können ebenfalls zu einem Therapieversagen führen. NNRTIs und PIs werden bevorzugt über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt. Internetbasierte Datenbanken können hier weiterhelfen, z. B.:

www.druginteractions.org, www.ifi-interaktions-hotline.de.

* Therapeutisches Drug Monitoring

Nebenwirkungen

Schon bald nach Beginn der antiretroviralen Monotherapie mit AZT zeigten sich Wirkungsverluste im Verlauf dieser Behandlung, die von resistenten Virustypen verursacht wurden. Inzwischen ist bekannt, dass der genotypische Nachweis von Resistenzen bei Therapiebeginn ein unabhängiger Faktor für das virologische Versagen ist. In 10 % der Fälle muss in Deutschland bei erstmaligem Beginn einer antiretroviralen Therapie mit resistenten HI-Viren gerechnet werden. Vor Behandlungsbeginn sollte deshalb ein genotypischer Resistenztest erfolgen. Die Resistenzbestimmung ist weiterhin besonders wichtig zur Auswahl der Medikamente bei Therapieumstellung nach virologischem Versagen einer antiretroviralen Therapie.

An Nebenwirkungen der HAART sind am wichtigsten Arzneimittelexantheme (NNRTIs), eine Hypersensitivitätsreaktion (ABC), zentralnervöse Nebenwirkungen (EFV), gastrointestinale Beschwerden (PIs), Einschränkungen der Nierenfunktion (N(t)RTIs) und Hepatotoxizität (NVR) insbesondere bei HCV- oder HBV-Koinfektion.

Epilog

Die effektive Therapie der HIV-Infektion hat zu einer grundlegenden Änderung der Ursachen von Beschwerden geführt. Im Vordergrund stehen nicht mehr die HIV-assoziierten Erkrankungen, sondern das Management der Nebenwirkungen. Diese müssen bei der Betreuung der HIV-infizierten Patienten gezielt nachgefragt werden, da sie nicht selten zur Therapieunterbrechung und damit auch zu Komplikationen wie der Entstehung von resistenten Virusstämmen führen können. Der Einsatz der antiretroviral wirksamen Substanzen sollte individuell nach dem Nebenwirkungsspektrum gewählt werden.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Honorare für Vorträge, Kongresssponsoring oder Unterstützung wissenschaftlicher Projekte von den Firmen AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Meda, Janssen Cilag und ViiV-Healthcare erhalten.

Fazit

Die HIV-Infektion ist heute mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten gut zu behandeln. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn der antiretroviralen Therapie besteht eine annähernd normale Lebenserwartung. Die jährlichen Therapiekosten liegen bei ca. 20.000 Euro. Anhand der Verlaufsparemeter CD4-Zahlen und HIV-RNA sollte individuell auf Basis der Patientencharakteristika und Nebenwirkungsprofile der Medikamente ent-

schieden werden, wann der richtige Beginn einer antiretroviralen Therapie gegeben ist.

Da die individuelle Therapieeinstellung komplex ist und sich die aktuellen Therapieschemata häufig schnell verändern, sollte die HIV-Behandlung durch erfahrene Ärzte erfolgen. Übersicht der Schwerpunktpraxen: <http://www.dagnae.de>.

Literatur

- 1 Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: <http://www.dai-gnet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf>. AWMF-Register-Nr.: 055-001; konsentrierte Version 2012. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2013.
- 2 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Department of Health and Human Services. Last update: 12 February 2013. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2013.
- 3 Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2012. *Epidemiol Bull* 2012; Nr. 47: 465-476.
- 4 HIV Arbeitskreis Südwest: HIV und AIDS: Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene: <http://www.hivleitfaden.de>. Stand: Januar 2013. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2013.
- 5 Vogel M, Schwarze-Zander C, Wasmuth J-C et al.: Therapie der HIV-Infektion. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 107: 507-516.

PD Dr. med. Martin Hartmann, Heidelberg
martin.hartmann@med.uni-heidelberg.de

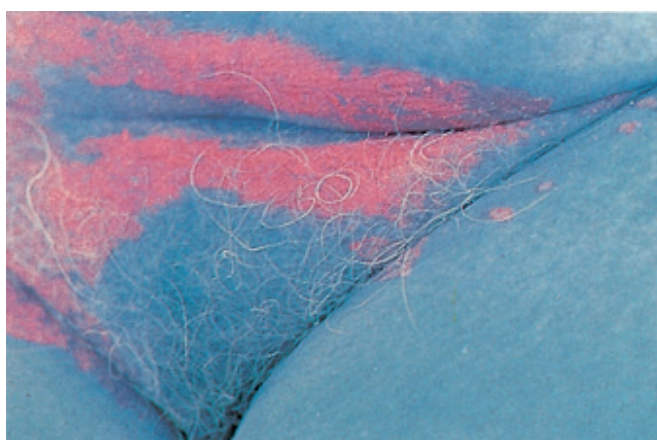
Therapie aktuell

Erythrasma

Schnuch, A.

Ein Erythrasma zeigt sich klinisch als scharf begrenzte, homogene, herdförmige Hautveränderung von hell- bis dunkelbrauner, manchmal rötlicher Farbe, dezent schuppig, von glatter Oberfläche. Es bildet sich aus kleinen, rot-braunen Maculae, die dann flächenhaft konfluieren. Es besteht selten Juckreiz. Befallen werden meist intertriginöse Hautareale (Skrotum, große Labien, Oberschenkelinnenseiten, Axillen, Leisten). Schweißneigung begünstigt den Befall. Der Erreger dieser Hautinfektion ist *Corynebacterium minutissimum*. Mangelhafte Hygiene, Übergewicht und Diabetes mellitus sollen prädisponierende Faktoren sein. Auf den ersten Blick ist ein Erythrasma nicht von einer Tinea oder intertriginösem Candida-Befall zu unterscheiden, obwohl die Tinea sich eher randbetont ausbreitet und Satelliten bildet. Für die Diagnosestellung bedeutsam ist die nach dem Physiker Wood benannte Wood-Licht-Untersuchung, bei welcher ein Doppelfiltersystem fast reine UVA-Strahlung ermöglicht. Entsprechend dem Absorptionsspektrum der von den Bakterien gebildeten Porphyrine kommt es zu einer knallroten Fluoreszenz (verschiedene Pilzinfektionen zeigen dagegen eine grünliche Fluoreszenz).

Das Erythrasma, wie auch die Aktinomykose oder die Nokardiose, wurde auch zu den „Pseudomykosen“ gezählt, also Mykose-ähnlichen Infektionen der Haut durch Bakterien, die früher als Pilze klassifiziert wurden. Therapeutisch reicht meist eine Lokalbehandlung mit einer Azolantimykotika-hal-



tigen Creme. Azolantimykotika weisen auch eine ausreichende antibakterielle Wirkung auf. Beispiele wären Clotrimazol oder Miconazol. In schwereren Fällen muss Erythromycin systemisch gegeben werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit

Ein Erythrasma ist eine scharf begrenzte, homogene, herdförmige Hautveränderung von hell- bis dunkelbrauner, manchmal rötlicher Farbe, die zunächst an eine Pilzinfektion denken lässt. Befallen werden meist

intertriginöse Hautareale. Der Erreger ist *Corynebacterium minutissimum*. Eine Lokalbehandlung mit einer Azolantimykotika-haltigen Creme führt meist zu rascher Heilung.

Prof. Dr. med. Axel Schnuch, Göttingen
aschnuc@gwdg.de

Warum fehlen kontrollierte Hochdruckstudien zu Minoxidil?

Fragt man in Deutschland Nephrologen und Kardiologen, zu welcher Maßnahme sie greifen, wenn der Blutdruck eines gut untersuchten Patienten trotz adäquat dosierter Drei- bis Vierfachkombination und intensiver nichtmedikamentöser Allgemeinmaßnahmen nicht befriedigend gesenkt werden kann, so werden sich die Antworten unterscheiden. Nephrologen werden eher die Gabe von Minoxidil erwägen, invasiv tätige Kardiologen werden bereits jetzt wohl eher eine renale Denervation, vielleicht auch eine Carotis-Sinus-Nerv-Stimulation diskutieren.

Während die europäischen Leitlinien der European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH/ESC) von 2013 (1) bei therapieresistenter Hypertonie den Entwicklungsstand der genannten invasiven Methoden ausführlich darstellen, sucht man Minoxidil bzw. Dihydralazin als Vertreter der peripheren Vasodilatoren in den über 70 Druckseiten bei dieser Indikation vergebens, ebenso wie bereits in den Leitlinien von 2003, 2007 und 2009. Dagegen werden in einem Statement der American Heart Association von 2008 (2) die Vasodilatoren Dihydralazin und Minoxidil zur Behandlung der resistenten Hypertonie als Möglichkeit genannt.

Zurzeit werden in Deutschland ca. 4.600 Patienten mit Minoxidil behandelt (3). Die Verordnungszahlen sind von 2004 bis 2007 kontinuierlich gestiegen und bleiben seitdem etwa gleich. Für das Fehlen von Minoxidil in Leitlinien dürften weniger die für ein Antihypertensivum hohen DDD-Kosten von 4,32 Euro/20 mg verantwortlich sein, sondern vor allem das Fehlen einer für ausreichend gehaltenen Evidenzbasis oder die Annahme eines ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses.

Welche Evidenzen werden für Minoxidil benötigt und warum fehlen sie?

In den großen Interventionsstudien mit Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten spielte Minoxidil keine Rolle. Als Add-on-Medikament ist es nur in der AASK-Studie (4) bei Afro-Amerikanern eingesetzt worden. Vermutlich bestand von Anfang an kein Interesse der Pharmaindustrie, dieses nicht als Monotherapeutikum einzusetzende Medikament (s. u.) mit großem finanziellem Aufwand zu befördern, da die Therapieresistenz als seltenes Problem angesehen wurde und damit der Markt für Minoxidil zu klein erschien.

Bei Therapieresistenz könnte man sich jedoch zunächst auf die Blutdrucksenkung konzentrieren, da wenig Zweifel besteht, dass sie bei schweren Hypertonien der wichtigste Surrogatparameter für eine morbiditäts- und mortalitätssenkende Wirksamkeit ist. Nutzt man die große therapeutische Breite des Arzneimittels (nach Fachinformation bis 100 mg) zusammen mit der obligaten Begleittherapie (Betablocker plus stark wirkendes Diuretikum) sind Nonresponder nach allgemeiner Erfahrung selten. So dürfte es nicht einfach sein, eine mutmaßlich gleichstark wirkende medikamentöse Vergleichstherapie zu finden.

Das zentrale Problem sind die unerwünschten Wirkungen. Einige könnten (vor allem Herzinfarkt, Herzinsuffizienz bei unzureichender Begleittherapie, unerkannte Perikarditis)

Anlauf, M.
Weber, F.

zu einer negativen Nutzen-Schadens-Bilanz führen. Aber gerade zur Klärung dieser Frage wäre eine kontrollierte Studie notwendig. Eine Verblindung der Verumgruppe kann durch andere sehr häufige UAW (Hypertrichose, EKG-Veränderungen) beeinträchtigt werden.

Ein weiteres für ein Antihypertensivum ungewöhnliches Problem der Studienplanung ist die Notwendigkeit einer sehr spezifischen medikamentösen Basistherapie z. B. mit einem Betablocker und einem Schleifendiuretikum, die dann in einem Studienarm durch Minoxidil, in einem zweiten z. B. durch einen Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems ggf. plus einem Alphablocker zu ergänzen wäre.

Beschränkt man sich auf den Surrogatparameter Blutdruck und die unerwünschten Wirkungen, so könnte man allerdings bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie auch die Therapien nach randomisierter zweiarmiger Zuteilung weitgehend freigeben, in einem Arm mit, im anderen ohne Minoxidil. Die Auswertung von Wirkung (ambulante Blutdruckmessung) und Nebenwirkungen sollte man voneinander getrennt sowie vom Therapeuten unabhängig und verblindet vornehmen.

Das Studienregister ClinicalTrials.gov (5) dokumentiert zurzeit keine einzige Hochdruckstudie für Minoxidil, dagegen 22 überwiegend abgeschlossene für die Substanz als topisches Haarwuchsmittel, vielleicht in patentgeschützter Galenik. Möglicherweise ist ein Jahresumsatz von über sieben Millionen Euro für Minoxidil als Antihypertensivum (in Deutschland) für den Hersteller kein Anreiz für ein Studiensponsoring. So sollte in Anbetracht von Bedrohlichkeit und Häufigkeit der therapieresistenten Hypertonie eine andere Forschungsförderung gefunden werden.

Sollte Minoxidil in absehbarer Zeit bei schwerer Hypertonie nicht weiter geprüft werden, so könnten invasive Behandlungen der therapieresistenten Hypertonie trotz Rückschlägen bei der renalen Denervation die einzige empfohlene Behandlungsmethode bei dieser Hochdruckform werden. Das mit Spannung erwartete Ergebnis von „Simplicity HTN3“ (NCT01459900) (6), einer Studie mit Verum- und Schein-Denervation, war allerdings negativ, wie der Hersteller des Denervationskatheters bekanntgeben musste (7). Die Studie wurde kürzlich veröffentlicht (8).

Natürlich sind wir dankbar für jede, wenn notwendig auch invasive Möglichkeit, schwere Hypertonien zu beherrschen, aber therapeutische Alternativen, die auch als Zusatztherapien bei unzureichender Blutdrucksenkung nach Eingriffen geeignet sind, haben einen unbestreitbaren Wert. In der Praxis bewährte medikamentöse Verfahren sollten nur mit guter Begründung d. h. bei negativen Studienergebnissen aufgegeben werden.

Zur Frage, ob Minoxidil zur Therapie der schwer einstellbaren Hypertonie geeignet ist, findet sich in dieser Ausgabe ein Beitrag von Dr. med. M. Zieschang (Seite 21).

Fazit

Schwierigkeiten bei der Planung von Studien zu Minoxidil sind überwindbar, bei der Finanzierung müssten sie überwunden werden. Liegen neue Studien in absehbarer Zeit nicht vor, so könnten bei therapieresistenter Hyper-

tonie trotz Rückschlägen bald ausschließlich invasive Behandlungsmaßnahmen als evidenzbasierte Methoden der Wahl gelten. Für Minoxidil gilt: Fehlende Evidenz für Wirksamkeit bedeutet nicht fehlende Wirksamkeit.

Literatur

- 1 Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
- 2 Calhoun DA, Jones D, Textor S et al.: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-1419.
- 3 Anlauf M: Antihypertonika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013; 391-412.
- 4 Wright JT, Jr, Agodoa L, Contreras G et al.: Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1636-1643.
- 5 U.S. National Institutes of Health: ClinicalTrials.gov: Abfrage "Minoxidil": <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=minoxidil&pg=1>. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2014.
- 6 U.S. National Institutes of Health: ClinicalTrials.gov: Renal Sympathectomy in Treatment Resistant Essential Hypertension, a Sham Controlled Randomized Trial (ReSET) (NCT01459900): <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01459900?term=Simplicity+htn+3&rank=3>. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2014.
- 7 Medtronic, Inc.: Medtronic Announces U.S. Renal Denervation Pivotal Trial Fails to Meet Primary Efficacy Endpoint While Meeting Primary Safety Endpoint: <http://newsroom.medtronic.com/>. Pressemitteilung vom 9. Januar 2014.
- 8 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al.: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-1401.

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Cuxhaven
manfred.anlauf@t-online.de

Prof. Dr. med. Franz Weber, Essen
fc.weber@t-online.de

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Chronisch rezidivierende Aphthen (früher: Stomatitis aphthosa)

Weltweit ist diese Erkrankung die häufigste Läsion der Mundschleimhaut. Es handelt sich um schmerzhafte, von einem entzündlichen Randsaum umgebene Erosionen der Mundschleimhaut mit weißlichem Fibrinbelag. Bevorzugte Stellen sind Teile der Mundschleimhaut, die nicht fest am Knochen anheften, also z. B. die labiale und buccale Mukosa und weniger häufig die Zungenränder. Die mastikatorische Schleimhaut weist in der Regel keine Aphthen auf. Betroffene Patienten verspüren bei der Entstehung der Aphthen brennende Schmerzen, die sich verstärken, so dass die Patienten einen Arzt aufsuchen. In einer zusammenfassenden Darstellung (1) gehen amerikanische Autoren davon aus, dass etwa 20 % einer unausgewählten Bevölkerung betroffen sind. In erster Linie sind dies Patienten jüngerer und mittleren Lebensalters und mehr Frauen als Männer. Zudem scheinen Nichtraucher häufiger Effloreszenzen aufzuweisen als Raucher. Die Ätiologie ist unklar, jedoch können Ulcera nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln, wie Tomaten, Obst, Käse, Nüssen und anderen auftreten. Auch Traumata können Effloreszenzen auslösen. Ein Drittel der Betroffenen hat eine positive Familienanamnese. In einigen Fällen treten genitale aphthöse Ulcera auf. Nach der Größe der Aphthen, der Krankheitsdauer und der Neigung zur Narbenbildung werden drei Gruppen unterschieden:

1. Patienten mit kleineren Aphthen bis zu einem Durchmesser von 1 cm (Minor-Typ) machen etwa 75–85 % der Fälle aus. Erkennbar sind einzelne oder wenige Läsionen. Diese heilen in der Regel innerhalb von 14 Tagen narbenlos ab.

Kettner, A.
Höffler, D.

2. Patienten mit größeren Aphthen machen etwa 1–15 % der Fälle aus. Diese Aphthen vom sogenannten Major-Typ sind im Durchmesser über 1 cm groß, erreichen eine größere Tiefe und die Krankheitsdauer kann bis zu acht Wochen betragen. Es bestehen starke Schmerzen beim Essen und eventuell auch Fieber und eine Lymphadenitis. Aphthen im Bereich des weichen Gaumens oder des Rachens können zu Schluckbeschwerden führen. Es kommt zur Narbenbildung oder zu Gewebsdefekten.
3. Patienten mit herpetiformen Aphthen von nur 1–3 mm Größe machen etwa 5–10 % der Fälle aus. Diese treten herdförmig gruppiert auf und können zu einem späteren Zeitpunkt konfluieren. In einigen Fällen heilen sie narbig ab. Die Bezeichnung als herpetiforme Aphthen ist auf das klinische Erscheinungsbild zurückzuführen. Eine Herpesinfektion kann durch eine negative Viruslast und die Lokalisation der Effloreszenzen ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnostisch müssen M. Reiter, M. Behçet und auch blasenbildende Dermatosen erwogen werden. Weiterhin kommen einige seltene andere Erkrankungen in Betracht (1). Handelt es sich jedoch um morphologisch eindeutige, an den typischen Stellen liegende Läsionen und gibt der Patient an, dass er diese Ulcera immer einmal wieder hat, ist die Diagnose recht sicher.

Die Therapie

Die Therapie der Aphthen richtet sich nach dem klinischen Befund, der Häufigkeit des Auftretens der Aphthen und nach dem Beschwerdebild des Patienten. Der Patient muss zunächst über die Harmlosigkeit, aber auch die Rückfallneigung der Erkrankung aufgeklärt werden. Gerade die Rezidivneigung führt zu einer wenig befriedigenden Therapie der Aphthen. Therapieziele sind die Schmerzdämpfung und die Unterdrückung der Entzündungsreaktion. Der Patient sollte angewiesen werden, Speisen zu meiden, die die Läsionen weiter reizen wie scharfe Gewürze, saure Getränke, Alkohol. Nahrungsmittel, die zur Aphthenbildung führen, sollten nicht konsumiert werden. Auch soll Natriumlaurylsulfat, Bestandteil verschiedener Zahnpasten, nachteilig sein (2). Allgemein ist die Beurteilung der Therapie dadurch erschwert, dass belastbare Arbeiten fehlen.

Bei Patienten, die nur gelegentlich unter rezidivierenden Aphthen leiden, ist eine topische Therapie ausreichend. Das Problem dieser Therapie ist, dass alle Topica durch normale Mundbewegungen und Speichel entfernt werden. Am besten wird ein Gel angewandt. Der Patient muss angewiesen werden, die betroffene Stelle vor dem Auftragen des Medikamentes so gut es geht zu trocknen, z. B. durch Auflegen eines Papiertaschentuches. Nach dem Auftragen der Substanz sollte der Mund noch eine halbe Minute offen gehalten und die Substanz einmassiert werden. Nach der Applikation sollte 30 Minuten lang nicht gegessen und getrunken werden.

Wenn betroffene Patienten durch die Schmerzen in ihrer Nahrungsaufnahme eingeschränkt sind, können Lokalanästhetika angewandt werden. Diese ermöglichen eine schmerzfreie Nahrungsaufnahme. Als Lokalanästhetikum kommt Lidocain (Dynexan-Mundgel® u. a.)

infrage. Dieses gibt es auch mit einer Reihe von Pflanzenzusätzen wie z. B. Salbei, wobei ein Zusatznutzen offen bleibt. Xylocain ist als praktisches Pumpspray im Handel (Xylocain Pumpspray dental®), Benzocain in Form von Lutschtabletten (Dolo-Dobendan® Lutschpastillen). Tantum verde® Lösung eignet sich ebenfalls, um eine anästhesierende Wirkung zu erzielen. Die Lösung hat sowohl eine antientzündliche, als auch eine schmerzlindernde Wirkung. Mundspülungen mit Tetracyclin-Lösungen und anschließendes Schlucken der Lösung sollen Größe, Schmerz und Dauer der Läsionen positiv beeinflussen (3). Bei längerer Anwendung (> 5 Tage) kann es zu Candidiasis und Störungen des Schmeckens (Dysgeusie) kommen. Triclosan, in Zahnpasten und Mundwasser enthalten, hat eine antiseptische Wirkung. Ihm werden auch antiphlogistische und analgetische Eigenschaften zugeschrieben. Es wird auch eine örtliche Kortisonbehandlung empfohlen. In Deutschland ist Dentisolon-Mundheilpaste® verfügbar. Ein Verätzen der Aphten mit Albothyl® Konzentrat, Wasserstoffperoxidlösung 0,5 % oder mit einem Silbernitratstift führt zu schneller Schmerzlinderung. Jedoch wird die Heilungsphase durch die Gewebsschädigung verlängert.

Verschiedene Präparate mit Hyaluronsäure sind auf dem Markt, wobei deren Nutzen offen bleibt. Es wird noch eine größere Zahl von Topica angeboten, deren Zusammensetzung, teils aus Pflanzenextrakten, nicht so recht erkennen lässt, was da wirken soll. Zudem sollte immer auch das potenzielle Risiko einer Allergisierung bedacht werden.

Studien zur Supplementierung von Vitaminen sind kontrovers. Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zeigte: Gab man 1 mg Vitamin B12 sublingual einmal täglich für ein halbes Jahr, ergab sich bei 74 % der Patienten eine lange Remission, verglichen mit 32 % bei denjenigen, die ein Placebo erhielten (4).

Die tägliche Multivitamingabe über zwölf Monate führte in einer anderen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie hingegen nicht zu einer Reduktion der Episoden der rezidivierenden Stomatitis aphthosa und auch die Dauer der Episoden wurde im Vergleich zur Placebogruppe nicht reduziert (5).

In schweren Fällen kann eine systemische Therapie erforderlich sein. Hierzu wird eine Startdosis mit 1 mg Prednisolon/kg Körpergewicht empfohlen. Nach ein bis zwei Wochen sollte ausgeschlichen werden. Eine Anwendung von Kortikosteroiden sollte aufgrund des Risikos systemischer Nebenwirkungen nur kurzzeitig erfolgen. Colchicin, 1–2 mg/Tag, senkt angeblich die Häufigkeit des Auftretens und die Schwere der Symptome. Es wird eine Therapie über einen Zeitraum von sechs Wochen empfohlen. Im Anschluss wird je nach Verträglichkeit des Colchicins und Schwere der Stomatitis aphthosa eine Dauertherapie durchgeführt (6). Leider ist die Substanz mit schweren UAW belastet. Es werden zur systemischen Behandlung auch Dapson, ein Mittel u. a. gegen Pemphigus, sowie Thalidomid, Infliximab, Etanercept und Pentoxifyllin genannt. Alle diese Therapieversuche, selbstverständlich Out-off-label, gehören wohl in die Hand von Spezialisten oder speziellen Zentren.

Fazit

Die Stomatitis aphthosa ist eine sehr häufige, nur selten schwer verlaufende, aber oft stark belastigende Erkrankung unklarer Ätiologie. In 30 % der Fälle ist die Familienanamnese positiv. Belastbare Studien zu den verschiedenen Therapieansätzen sind rar. Zunächst sollte immer eine lokale Therapie mit Anästhetika oder

Kortison versucht werden. Ist eine systemische Therapie angezeigt, beginnt man mit Kortison. Für andere zum Teil mit erheblichen UAW belastete Substanzen fehlt der Wirksamkeitsnachweis. Ihr Einsatz kann nur in Behandlungszentren erfolgen.

Literatur

- 1 Messadi DV, Younai F: Aphthous ulcers. *Dermatol Ther* 2010; 23: 281-290.
- 2 Shim YJ, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS: Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis* 2012; 18: 655-660.
- 3 Graykowski EA, Kingman A: Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978; 7: 376-382.
- 4 Volkov I, Rudoy I, Freud T et al.: Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 9-16.
- 5 Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS et al.: Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2012; 143: 370-376.
- 6 Altenburg A, Micheli CK, Maldini C et al.: [Clinical aspects and treatment of recurrent aphthous ulcers]. *Hautarzt* 2012; 63: 693-703.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Dr. med. dent. Anna Maria Kettner, Münster
 AnnaMaria.Kettner@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
 dhoeffler@t-online.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Multimedikation, eine unterschätzte und gleichzeitig wachsende Gefahr

Seffrin, J.

Seit 1997 verfasst mit Unterstützung der Forschungsgruppe „Primärmedizinische Versorgung“ (PMV) an der Universität zu Köln die „Hausärztliche Leitliniengruppe Hessen“ Leitlinien für Hausärzte. Die Gruppe besteht vorwiegend aus erfahrenen Pharmakotherapie-Moderatoren, die frei von wirtschaftlichen Interessenkonflikten sind. Sie hat bis heute 15 hausärztliche Leitlinien erstellt. Im Jahr 2011 wandte sich die Leitliniengruppe dem Problem der Multimedikation zu und entwickelte in Zusammenarbeit mit der DEGAM, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, die „Leitlinie Multimedikation“. Diese preisgekrönte Leitlinie (vdek*-Zukunftspreis 2012) ist im deutschsprachigen Raum ein Novum und international zusammen mit einer niederländischen Leitlinie, die erst wenige Wochen vor dieser Leitlinie veröffentlicht wurde, eine Rarität.

Hausärzte sind mit Polypharmazie besonders häufig konfrontiert, doch auch Spezialisten in Niederlassung und Klinik sind zunehmend gefordert, eine überbordende Medikation zu vermeiden. Hausärzte betreuen schon immer besonders viele multimorbide Patienten, wobei das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer verschiedener Erkrankungen kein Privileg älterer Menschen ist. Wenn ein Patient unter mehreren Krankheiten leidet, kann selbst durch jeweils leitliniengerechte Behandlung sehr schnell eine unter Umständen lebensgefährliche Komplikation eintreten. Bei der Vielzahl von Wirkstoffen den Überblick zu behalten, wird für den Arzt immer schwieriger. Immer neue Wirkstoffe mit neuen Wirkprinzipien und vielfältigen, teils tiefgreifenden Interaktionsmöglichkeiten und Nebenwirkungsrisiken kommen auf den Markt. Beispielhaft seien nur die Biologika oder die neuen Antikoagulanzen genannt. Die Leitlinie Multimedikation soll den Arzt dabei unterstützen, sich systematisch Übersicht über die Behandlung des jeweiligen Patienten zu verschaffen und so im Medikationsprozess letztlich die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten. Dieser Medikationsprozess sollte mit einer Bestandsaufnahme beginnen, bei der zunächst festzustellen ist, welche Medikamente der Patient tatsächlich einnimmt. Bei Hausbesuchen kann man so manche Überraschung erleben, was der Patient zur hausärztlich induzierten Medikation zusätzlich einnimmt, aber auch das, was von anderen Behandlern verschrieben oder empfohlen wurde. Dazu kommt nicht selten, was vom Patienten selbst oder von Bekannten in Apotheke oder Internet gekauft wurde. Man kann dies auch in der Praxis mit der so genannten Brown-Bag-Methode klären, bei der der Patient alle Medikamente, die er zu Hause vorfindet, in die Praxis mitbringt.

Der nächste Schritt im Prozess besteht in der **Medikamentenbewertung**. Hier wird geprüft, welche Wirkstoffe aktuell noch indiziert sind (Hilfe hierzu siehe Tabelle 1 und Abbildung 1), welche Interaktionspotenziale zu beachten sind, welche Nebenwirkungen gefährlich werden können, welche wichtigen Medikamente gegebenenfalls vergessen

* vdek = Verband der Ersatzkassen

wurden (Unterversorgung) und welche Wertigkeit sie letztlich für den Patienten haben. Hier ist man schon beim nächsten Schritt, der Kommunikation mit dem Patienten angelangt. Dabei sind die individuellen Patientenpräferenzen abzuklären. Für einen Achtzigjährigen sind in der Regel Medikamente, die eine Verlängerung des Lebens bewirken können, von geringerem Interesse als Wirkstoffe, die Beschwerden wie zum Beispiel Schmerzen oder Atemnot lindern. Dazu ist es allerdings nötig, den Patienten entsprechend zu informieren, damit er diese Unterscheidung selbst vornehmen und eine fundierte Entscheidung treffen kann. Zusammen mit dem Patienten kann hier geklärt werden, welche Medikamente genutzt werden sollen und worauf verzichtet werden kann (deprescribing) – der intellektuell anspruchsvollste Teil.

Tabelle 1: Multimedikation Präferenzsetzung (modifiziert nach (1))

Hilfe zur Präferenzsetzung von symptom- und funktionsverbessernden Medikamenten (nicht alle Symptome werden unmittelbar vom Patienten selber wahrgenommen, z. B. psychosoziale Einschränkungen)	
Frage	Informationsgewinnung
Welche Beschwerden haben Sie?	z. B. Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Ohrensausen, Vergesslichkeit, Inkontinenz, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Gangstörungen, Sturzneigung, trockener Mund, trockene Haut/Juckreiz, Kältegefühl, Schlafstörung
Welche Bedeutung haben die Beschwerden für Sie? Können Sie damit leben? Wie stark sind Sie beeinträchtigt?	Hinweise auf Beeinträchtigung im täglichen Leben, über Kompensationsmöglichkeiten, psychosoziale Belastungen.
Welches ist Ihre stärkste Beschwerde?	Hinweise auf vorrangige Belastungen und Therapieziele.
Welche Beschwerden schränken Sie im Alltag/Kontakt ein?	Eine Einschränkung von sozialen Kontakten sollte rechtzeitig festgestellt werden.
Was trauen Sie sich nicht mehr zu? Wobei fühlen Sie sich stark eingeschränkt? Was möchten Sie gern wieder können?	Hilft, die Relevanz von Beschwerden einzuordnen und die Kompetenz zu den Aktivitäten des täglichen Lebens zu überprüfen, Stellenwert für unabhängige Lebensführung.
Haben Sie sich im vergangenen Monat oft niedergeschlagen oder hoffnungslos gefühlt? Hatten Sie im letzten Monat häufig wenig Freude bei den Dingen, die Sie tun?	Überprüft die psychosoziale Aktivität, gibt Hinweise zur Abklärung einer Depression.
Wobei benötigen Sie Fremdhilfe? Fehlen Ihnen Menschen, denen Sie vertrauen und auf deren Hilfe Sie zählen können?	Überprüft die psychosoziale Kompetenz, aber auch die Einbindung in ein soziales Netzwerk.
Hilfe zur Präferenzsetzung von prognoseverbessernden Medikamenten	
Information	Frage an Patienten
Das Medikament kann Ihr Leben verlängern.	Welche Bedeutung hat das für Sie? Glauben Sie, dass dies auch für Sie zutrifft? Welche Nebenwirkungen sind Sie bereit, dafür zu akzeptieren? Welche Risiken sind Sie bereit, zu akzeptieren?
Dieses Medikament kann folgende Komplikationen vermeiden...	Welche Bedeutung hat das für Sie? Welche Nebenwirkungen sind Sie bereit, dafür zu akzeptieren? Welche Risiken sind Sie bereit, zu akzeptieren?
Ggf. prüfen: Liegen für die Alters- oder Zielgruppe zuverlässige Informationen vor, ob das Medikament das Leben verlängert oder Komplikationen verhindert?	Wollen Sie das Medikament trotzdem versuchen, auch wenn für Ihre Altersgruppe keine sichere Aussage möglich ist?

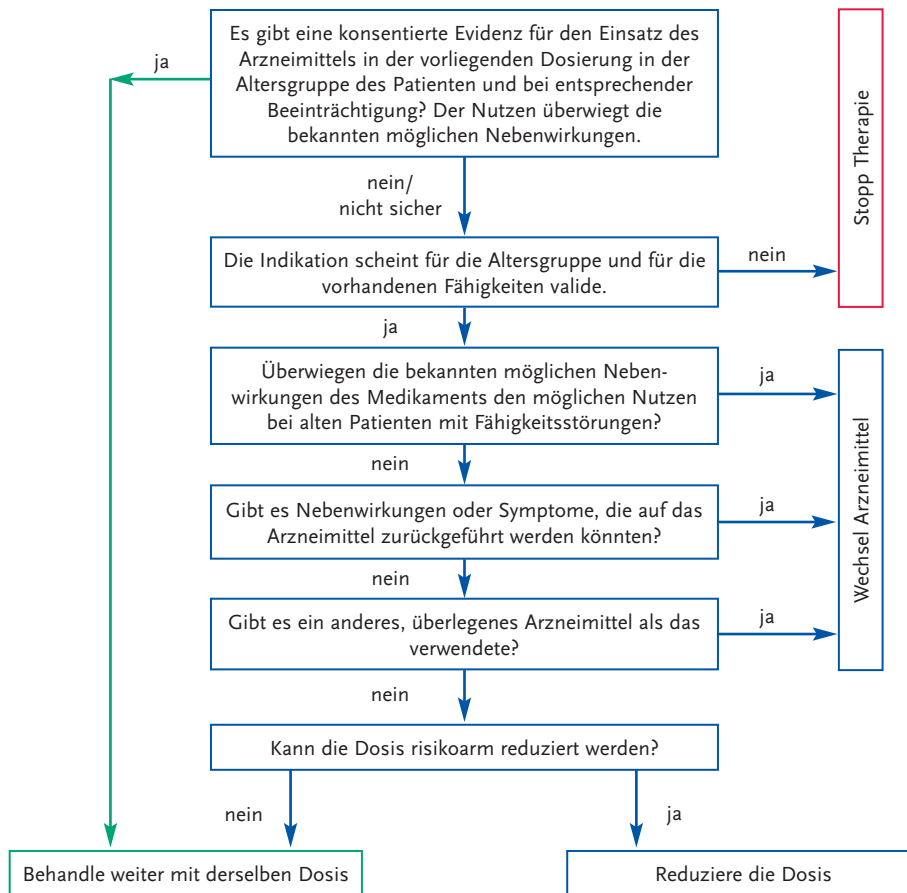


Abbildung 1: Algorithmus zur Überprüfung der Medikation (modifiziert nach (1))

Zur Behandlung gehört auch zwingend die Erstellung eines **Medikamentenplans**. Ohne schriftliche Anweisung ist einem Patienten kaum zuzumuten, mehr als einen Wirkstoff täglich oder gar mehrfach am Tag einzunehmen. Ohne schriftlichen Plan ist das Risiko für das Auftreten von Fehlern erhöht. An den Medikamentenplan sind gewisse Anforderungen zu stellen, was die nötigen Informationen betrifft.

Anschließend kommt es zur **Arzneimittelabgabe und -anwendung**, wobei auch andere Teilnehmer im Gesundheitswesen, wie zum Beispiel Apotheker, eine wichtige Rolle spielen. Hier können bei der Abgabe des Medikaments zum Beispiel noch wichtige Anwendungshinweise gegeben, die Selbstmedikation angesprochen und Interaktionschecks durchgeführt werden. Auch die Arzneimittelanwendung kann Probleme aufwerfen, indem zum Beispiel ein Inhalationsspray nicht richtig benutzt wird oder vielleicht Schwierigkeiten beim Öffnen der Medikamentenbehältnisse bestehen. Bettlägerige Patienten müssen Tabletten mit genügend Wasser schlucken.

Der vorletzte Schritt, bevor es wieder im Kreislauf beginnt, ist das **Monitoring**, das möglichst regelmäßig vorgenommen werden sollte. Hier wird geprüft, ob sich in der Zwischenzeit irgendwelche Bedingungen verändert haben, sei es, dass sich der Gesundheitszustand des Patienten verändert hat, die Einnahme weiterer Wirkstoffe erfolgt, Abweichungen der Nierenfunktion oder irgendwelche Änderungen der Einnahme vorliegen.

Die oben aufgeführte Zusammenfassung ist nur ein ganz konzentrierter Überblick über die Leitlinie Multimedikation. Im Detail finden sich viele Hilfestellungen, Anregungen und Informationen, die den Leser in seiner täglichen Arbeit unterstützen sollen.

Fazit

Die Pharmakotherapie multimorbider Patienten führt rasch zu einer Vielzahl von Tabletten, die der Patient nicht mehr einnimmt und deren Interaktionen der Arzt nicht mehr übersieht. Zuerst klärt man die Frage, was der Patient denn wirklich einnimmt. Dann werden möglicher Nutzen und Risiken der einzelnen Medikamente gegeneinander abgewogen und mit den Präferenzen des Patienten in Einklang gebracht. Für einen Achtzig-

jährigen sind in der Regel Medikamente, die eine Verlängerung des Lebens bewirken können, von geringerem Interesse als Wirkstoffe, die Beschwerden wie zum Beispiel Schmerzen oder Atemnot lindern. Ohne schriftliche Anweisung ist einem Patienten kaum zuzumuten, mehr als einen Wirkstoff täglich einzunehmen. Die einzelnen Schritte können durch die dargelegten Fragen (Tab. 1) und das Flussdiagramm (Abb. 1) erleichtert werden.

Die Leitlinie kann kostenlos im Internet heruntergeladen werden (1).

Literatur

1 Leitliniengruppe Hessen, Ständige Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM): Hausärztliche Leitlinie Multimedikation: Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten. Version 1.07 vom 29. Oktober 2013.

Im Internet verfügbar unter (zuletzt geprüft: 25. Juni 2014):

http://www.pmvforschungsguppe.de/content/03_publicationen/03_d_leitlinien.htm.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Joachim Seffrin, Weiterstadt
privat@dr-seffrin.de

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2013: Enzalutamid (Xtandi®)

Am 11.1.2014 stellte Herr Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe im Rahmen des 38. Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer die im Zeitraum 2013–2014 neu auf den Markt gekommene Wirkstoffe/Arzneimittel vor. Bei 12 von 20 bewerteten Wirkstoffen wurde ein Zusatznutzen nicht belegt (60 %). Es handelt sich, wie die Tabelle 1 ausweist, in vielen Fällen um Medikamente, die bei Krebserkrankungen das Leben verlängern. Als ein Beispiel wurde der Wirkstoff Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms herausgegriffen. Es ist bemerkenswert, dass die mit sehr hohen Kosten erkaufte Lebensverlängerung nur wenige Monate (18,4 versus 13,6 Monate) beträgt und dass dieser „Zusatznutzen“ als erheblich bewertet wurde (G-BA 20.02.2014).

Die Redaktion

Tabelle 1: Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2013

Ein Zusatznutzen ist bei 12 von 20 bisher bewerteten Wirkstoffen nicht belegt (60 %); Stand: Juni 2014.

Wirkstoff (n = 27) 20 Bewertungen	Präparat	Indikation	G-BA Zusatznutzen	Kommentar
Afatinib	Giotrif®	nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	beträchtlich	
Bosutinib (Orphan drug)	Bosulif®	chronische myeloische Leukämie	nicht quantifizierbar	Markrücknahme 15.11.2013
Clevidipin	Cleviprex®	rasche perioperative Blutdrucksenkung	keine Bewertung	
Colestilan	BindRen®	Hyperphosphatämie bei Nierenkrankheit	nicht belegt	häufig Therapieabbruch
Dabrafenib	Tafinlar®	metastasiertes Melanom	nicht belegt	IQWiG-Vorschlag
Elvitegravir	Bestandteil von Stribild®	HIV-Infektion	nicht belegt	
Enzalutamid	Xtandi®	metastasiertes Prostatakarzinom	beträchtlich	nur nichtviszerale Metastasierung
Fidaxomicin	Difclir®	Clostridium-difficile-Infektionen	beträchtlich	Klinikpräparat
Herpes-zoster-Impfstoff	Zostavax®	Prävention von Herpes zoster	keine Bewertung	
Ingenolmebutat	Picato®	Aktinische Keratosen	nicht belegt	
Linaclotid	Constella®	Reizdarmsyndrom mit Obstipation	nicht belegt	
Lipegfilgrastim	Lonquex®	Neutropenie	keine Bewertung	
Lisdexamfetamin	Elvanse®	ADHS	nicht belegt	
Lixisenatid	Lyxumia®	Typ-2-Diabetes	nicht belegt	
Lomitapid	Lojuxta®	homozygote familiäre Hypercholesterinämie	nicht belegt	
Loxapin	Adasuve®	Agitiertheit bei Schizophrenie	keine Bewertung	
Meningokokken- Impfstoff	Bexsero®	Meningokokkenimpfung Gruppe B	keine Bewertung	
Nepafenac	Nevanac®	Entzündung bei Kataraktoperationen	nicht belegt	
Ocriplasmin	Jetrea®	Vitreomakuläre Traktion (VMT)	beträchtlich	nur leichte Sehbeeinträchtigung
Pertuzumab	Perjeta®	HER2+ metastasierter Brustkrebs	beträchtlich	nur viszerale Metastasierung
Piperazin + Dihydroartemisinin	Eurartesim®	Plasmodium falciparum-Malaria	Freistellung	
Pockenimpfstoff	Imvanex®	aktive Immunisierung gegen Pocken	keine Bewertung	
Pomalidomid (Orphan drug)	Imnovid®	Multipl. Myelom	beträchtlich	
Ponatinib (Orphan drug)	Iclusig®	akute Lymphoblastenleukämie (PhC+)	nicht quantifizierbar	
Regorafenib	Stivarga®	metastasiertes Kolorektalkarzinom	gering	IQWiG-Vorschlag
Teriflunomid	Aubagio®	Multiple Sklerose	nicht belegt	50 % teurer als Betainterferon
Vismodegib	Erivedge®	Basalzellkarzinom	gering	

Tabelle 2: Bewertung von Enzalutamid (Xtandi®)

Indikation	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, wenn die Krankheit während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.		
Vorteile	Gesamtüberleben 18,4 versus 13,6 Monate. Keine zytotoxischen Nebenwirkungen.		
Nachteile	Hitzewallungen, Krampfanfälle. Vorsicht bei Patienten mit Risiko für Krampfanfälle.		
Bruttokosten*	Xtandi® 112 Kps. 40 mg (DDD 160 mg):	4.614,47 €	60.153 €/Jahr
	Zytiga® 120 Tbl. 250 mg (DDD 1000 mg):	5.445,13 €	66.249 €/Jahr
	Docetaxin® 1 Durchstfl. 140 mg (6,43 mg/d):	1.471,16 €	24.662 €/Jahr
Beträchtlicher Zusatznutzen (G-BA 20.02.2014)			

* Stand: Januar 2014

Minoxidil (Lonolox®) bei schwer einstellbarer Hypertonie

Wir hatten vor Kurzem über die „therapieresistente Hypertonie“ berichtet (1), wobei wir uns an eine Übersicht aus dem BMJ hielten (2). Die Therapieresistenz wurde definiert als ein Zustand, bei dem es mit einer Dreierkombination aus ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker, Diuretikum und Kalziumantagonist nicht gelingt, befriedigende Blutdruckwerte zu erzielen. Man kann die genannte Dreierkombination auch durch einen Betablocker erweitern, was aber eher selten weiterhilft. In dieser Situation kann die zusätzliche Gabe von Spironolacton befriedigende Blutdruckwerte erbringen. Man muss aber beachten:

- die Gefahr der Hyperkaliämie und
- der Gynäkomastie.
- Spironolacton kann nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden.
- Es handelt sich um einen Off-label-Use.

Als Alternative bietet sich Minoxidil an. Es ist seit etwa 1970 verfügbar. Da zu diesem Zeitpunkt die oben genannte Kombination (ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten) noch nicht zur Verfügung stand, gab es wesentlich häufiger als heute eine „therapieresistente“ Hypertonie. Weltweit erschienen zu Minoxidil Dutzende von Arbeiten, die offene Studien wiedergaben. Der Tenor war einhellig: Minoxidil wurde in dieser Situation als das Mittel angesehen, das in diesen Situationen lebensrettend war. Auch wir beteiligten uns an der Wiedergabe solcher Erfahrungen (3). Studien, die mit anderen Substanzen verglichen und unseren heutigen Ansprüchen an die Evidence-based Medicine entsprechen, erschienen aber nicht. Nach der Einführung der ACE-Hemmer und der Kalziumantagonisten entschärfte sich das Problem der schwer einstellbaren Hypertonie erheblich, da nunmehr diese schweren Fälle mit einer deutlich einfacher zu führenden und nebenwirkungsärmeren Therapie zu behandeln waren. Es gibt aber leider Fälle, die auch einer solchen Therapie widerstehen.

Höffler, D.
Zieschang, M.

Wir meinen, dass sich in dieser Situation Minoxidil anbietet, will man den Schwierigkeiten einer Spironolacton-Verordnung entgehen. Für den Gefäßdilator spricht, dass praktisch jeder Hochdruck, primär oder sekundär, auf ihn anspricht und dass erstaunlicherweise orthostatische Reaktionen selten sind.

Minoxidil wirkt direkt auf die glatte Muskulatur der Gefäßwand. Es wird mit 5–20 mg/d dosiert. Der Wirkbeginn liegt etwa zwei Stunden nach der Einnahme, die Wirkdauer bei 24 Stunden und mehr. Es kann also einmal am Tag gegeben werden. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 90 %. Nur etwa 12 % werden in unveränderter Form renal ausgeschieden, so dass eine Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion nicht nötig ist. Durch die von Minoxidil bewirkte periphere Dilatation kommt es zu einer reflektorischen Tachykardie. Es muss daher stets mit einem lang- und sicher wirksamen Betablocker kombiniert werden. Weiterhin bewirkt Minoxidil eine erhebliche Wasserretention, weshalb eine Kombination mit einem Diuretikum *zwingend* geboten ist. Eine praktisch sehr wichtige UAW ist die Steigerung des Haarwuchses, der die Lanugohaare betrifft und am ganzen Körper sichtbar ist. Obwohl dieser Effekt dosisabhängig ist und bei Dosen von 5–10 mg erträglich erscheint, ist das Mittel dadurch bei Frauen nur begrenzt einsetzbar. Diese drei wichtigsten Aspekte der Minoxidil-Therapie (Tachykardie, Wasser, Haarwuchs) waren bereits früh bekannt und werden von allen Autoren angegeben. Eine seltene, aber dafür schwerwiegende Nebenwirkung ist ein gelegentlich auch hämodynamisch wirksamer Perikarderguß.

Praktisches Vorgehen

Nach dem Absetzen der bisherigen Medikation erhält der Patient z. B. 5 mg Bisoprolol + 5 mg Torasemid + 2,5 mg Minoxidil, alles nur einmal täglich, was die Therapietreue begünstigt. Er muss sich täglich morgens nüchtern wiegen, das Gewicht notieren und dreimal täglich den Blutdruck messen. Der Arzt muss den Patienten zunächst in Abständen von höchstens drei Tagen kontrollieren und kann nunmehr, wenn nötig, die Minoxidil-Dosis steigern bis auf 20 mg. Ist der Puls zu hoch, muss der Betablocker höher dosiert werden, nimmt das Gewicht zu, muss das Diuretikum verstärkt werden. Notfalls ist eine „sequenzielle Tubulusblockade“ (Thiaziddiuretikum + Schleifendiuretikum) angezeigt. Der Kaliumblutspiegel und das Kreatinin i.S. (GFR) sollen bestimmt und ein EKG durchgeführt werden. Durch die Drucksenkung kann es in den ersten Behandlungswochen zu einem Absinken der GFR und zu EKG-Veränderungen im Sinne einer schlechteren Durchblutung kommen. Nach einiger Zeit werden dann aber die Ausgangswerte wieder erreicht.

Gegen die Verwendung von Minoxidil sprechen

- Zweifel an der Sorgfalt und Adhärenz des Patienten,
- unklare Vorstellungen des Arztes vom Wasser- und Elektrolythaushalt und der Wirkungsweise von Diuretika,
- weibliches Geschlecht, insbesondere bei jüngeren Frauen und höheren Dosen Minoxidil, da eine Frau durch die Steigerung des Haarwuchses sehr belästigt sein kann,
- das Fehlen von Endpunktstudien,
- der relativ hohe Preis. Die DDD kostet 4,32 Euro.

Eine schwerwiegende UAW ist ein Perikarderguss. Er ist wohl nicht (nur) Folge der Wassereinlagerung. Man muss bei den geringsten Symptomen sofort ein UKG (Ultraschallkardiogramm) anfertigen und dann eventuell das Minoxidil absetzen.

Zur Frage, weshalb zu Minoxidil keine Endpunktstudien vorliegen, findet sich in diesem Heft eine Stellungnahme von Prof. Dr. med. M. Anlauf (Seite 10).

Fazit

Seit der Einführung der ACE-Hemmer und der Kalziumantagonisten sind viele Fälle ehemals schwer einstellbarer Hypertonien gut behandelbar geworden. Es bleiben aber Patienten, bei denen eine Einstellung mit dieser Dreierkombination nicht gelingt. Sind eine Weißkittelhypertonie und fehlende Therapietreue ausgeschlossen, bleibt die zusätzliche Gabe von Spironolacton, das aber wegen seiner UAW (Hyperkaliämie, Gynäkomastie u. a.) nicht ideal erscheint. In diesen Fäl-

len kann die Kombination langwirksamer Betablocker + Schleifendiuretikum + Minoxidil die optimale Lösung darstellen. Die Gabe von Minoxidil setzt aber einen verlässlichen Patienten und zumindest anfangs enge Kontrollen durch den Arzt voraus. Während die typischen UAW des Minoxidils (Tachykardie, Wasserretention) durch die oben genannte Kombination zu beherrschen sind, kann die Hypertrichose die Behandlung bei Frauen unmöglich machen.

Literatur

- 1 Zieschang M: Die therapieresistente Hypertonie. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2013; 40: 144-145.
- 2 Myat A, Redwood SR, Qureshi AC et al.: Resistant hypertension. BMJ 2012; 345: e7473.
- 3 Höffler D, Demers HG: Minoxidil in der Behandlung der malignen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 1977; 102: 1766-1768.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt

Neue Arzneimittel

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen.

Ziel ist es, den Vertragsärzten eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels ist der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA.

Tafinlar® (Dabrafenib) ▼*

Indikation

Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Bewertung

Etwa 50 % der malignen Melanome weisen die Mutation BRAF-V600 auf, davon 80–90 % BRAF-V600E und 10–15 % BRAF-V600K.

Nach Vemurafenib steht mit Dabrafenib ein weiteres oral applizierbares Monotherapeutikum zur Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600E-positiven Melanoms in Deutschland zur Verfügung.

In einer randomisierten offenen Phase-III-Studie (BREAK-3) wurden Dabrafenib und Dacarbazin (DTIC) nur bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und BRAF-V600E-Mutation verglichen. Bei Tumorprogression konnten die DTIC-Patienten in den Dabrafenib-Arm wechseln. Zum vorab festgelegten Auswertungszeitpunkt (12/2011) betrug der primäre Endpunkt medianes progressionsfreies Überleben (PFS) 5,1 Monate unter Dabrafenib und 2,7 Monate unter DTIC. Eine Post-hoc-Analyse (06/2012) zeigte ein medianes PFS von 6,9 Monaten unter Dabrafenib vs. 2,7 Monate unter DTIC. In einer weiteren Post-hoc-Analyse (12/2012) lag nach 12 Monaten das Gesamtüberleben (OS) unter Dabrafenib bei 70 % im Vergleich zu 63 % unter DTIC. Das mediane OS betrug 18,2 Monate vs. 15,6 Monate. Die Validität der Aussagen zum OS ist aufgrund der bisher eingetretenen Ereignisse (Todesfälle: 42 % Dabrafenib vs. 44 % DTIC) und des erlaubten Cross-over begrenzt. Die Einschränkung der Lebensqualität unterschied sich nicht unter der Therapie mit Dabrafenib oder DTIC.

* Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Bei der Verordnung muss die Wirksamkeit von Dabrafenib in Relation zu dessen hoher Toxizität (z. B. häufigeres Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen, Pyrexie, Rash, Arthralgie) im Vergleich zu DTIC gesetzt werden.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Tafinlar® (Dabrafenib)“ auf der Website der AkdÄ:
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201401-Tafinlar.pdf>.

Giotrif® (Afatinib) ▼*

Indikation

Giotrif® wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI^{**}-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Bewertung

Giotrif® (Afatinib) wurde auf Basis einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie (LUX-Lung 3) zugelassen.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS betrug 11,4 Monate für die mit Afatinib behandelten Patienten und 6,9 Monate ($p = 0,0004$) für die mit Chemotherapie (Cisplatin plus Pemetrexed) behandelten Patienten.

Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) waren die Ergebnisse beim letzten Datenschnitt noch unvollständig. Eine vorläufige Analyse ergab keinen Unterschied zwischen dem OS beider Gruppen. Beim sekundären Endpunkt „Verzögerung der klinischen Verschlechterung“ (Husten und Dyspnoe) zeigte sich ein Vorteil für Afatinib, nicht jedoch für Schmerzreduktion. Weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL^{***}) oder zu „patient reported outcomes“ (PROs) lagen nicht vor. Auch in anderen Studien wurde ein Überlebensvorteil für Afatinib nicht nachgewiesen – z. B. im Vergleich zu Placebo bei mit TKI vorbehandelten Patienten oder einer Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin bei TKI-naiven Patienten.

Der therapeutische Stellenwert von Afatinib in der Behandlung des NSCLC muss in weiteren klinischen Studien überprüft werden.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Giotrif® (Afatinib)“ auf der Website der AkdÄ:
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201403-Giotrif.pdf>.

* Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

** Epithelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor

*** Health-Related Quality of Life

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Teufelskralle – ein gefährliches und nutzloses Pflanzenprodukt

Ein Extrakt aus der Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*, eine Wüstenpflanze aus Südafrika) wird als Heilmittel bei Gelenkschmerzen angepriesen. Sieht man bei Google nach, ist man erstaunt, es sowohl bei Lebensmittel-Discountern als auch bei Ratiopharm (und vielen weiteren Anbietern) kaufen zu können – als Tabletten, Kapseln, Balsam und Salbe, für Mensch und Pferd und für viel Geld. Wir hatten bereits 2003 über dieses „Heil“mittel berichtet (1) und waren zum Schluss gekommen: „Zur Wirksamkeit von Teufelskrallen-Extrakt gibt es keine überzeugenden klinischen Beweise. Der AkdÄ liegen UAW-Berichte vor, die es möglich erscheinen lassen, dass diese Substanz neben Exanthenen und Durchfällen zu so gravierenden UAW wie einer cholestatischen Hepatitis führen kann“. Die unabhängige französische Zeitschrift *Prescrire* nimmt das Thema noch einmal auf (2) und verweist u. a. auf einen Bericht (3) über gastrointestinale Blutungen. *Prescrire* sichtet erneut die Literatur zur Wirksamkeit der Substanz und kommt wie wir 2003 zum Schluss, dass es keine Arbeiten gibt, die eine Wirksamkeit von Teufelskralle (-Extrakten) beweisen.

Höffler, D.

Fazit

Also noch einmal: Teufelskrallen-Extrakte, frei erhältlich, sind nicht nur unwirksam, sondern auch gefährlich.

Literatur

- 1 Höffler D: Teufelskralle und Voltar-Engel bei Arthrose und LWS-Syndrom? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2003; 30: 14-15.
- 2 Devil's claw root: ulcers and gastrointestinal bleeding? *Prescrire Int* 2013; 22: 296.
- 3 Duodenalulkus unter Teufelskrallenwurzeltée. *arznei-telegramm* 2012; 43: 31.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

In eigener Sache

Leserbrief von Herrn Dr. med. Joachim Seffrin zum Artikel Schmerztherapie bei Tumorleiden in AVP 5/2013, Seite 120

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Höffler,

an der letzten Ausgabe der AVP (5/2013) habe ich am Artikel zur Schmerztherapie bei Tumorleiden einige Kritikpunkte anzubringen.

Auf Seite 121 steht unter Spiegelstrich c) dass die transdermale Behandlung mit Fentanylpflaster praktisch gleichberechtigt neben der oralen Therapie steht, zumindest muss man den Text so verstehen. Dies kann nach meiner Ansicht nicht unwidersprochen bleiben. Bekanntermaßen beinhalten transdermale Systeme neben dem Vorteil der parenteralen Darreichung eine ganze Reihe von schwerwiegenden Nachteilen beziehungsweise spezifische Gefahren. Deshalb sollte an erster Stelle die orale Therapie stehen. Ich halte es auch für ungeschickt, Buprenorphin als Pflasterapplikation zu propagieren, da der im Text immerhin erwähnte Ceilingeffekt den Nutzen von Buprenorphin bei Tumorerkrankungen meist obsolet macht. Auf Seite 123 steht dann, dass Oxycodon-Retardtabletten in Kombination mit Naloxon (gemeint ist wohl Targin®) zur Verfügung stehen. Hier ist keinerlei Zusammenhang mit dem Vortext oder irgendeine Erklärung dazu zu finden. Über die fragwürdige und nebenbei teure Kombination wurde oft genug kritisch und ausführlich berichtet. Weiter unten im Text darf man dann zur Kenntnis nehmen, dass Pregabalin und Gabapentin angeblich gut verträglich seien und mittlerweile Carbamazepin „weitestgehend „abgelöst““ hätten. Es mag sein, dass diese beiden neuen Substanzen mittlerweile (leider) sehr viel häufiger verwendet werden. Das ist ja wohl kein Qualitätsmerkmal. Die zunehmende Anwendung dürfte eher den massiven Marketingtätigkeiten des Herstellers zuzuschreiben sein. Auch bei Pregabalin halte ich Misstrauen für geraten, da es hierzu zweifelhafte Publikationen gibt. Auch ist auf das Abhängigkeitsrisiko hinzuweisen, was bei Tumorthherapie zwar kein großes Thema ist, aber es bestehen ernste Zweifel an Wirksamkeit und allgemeiner Verträglichkeit. Es sollte nicht unkritisch als quasi besserer Ersatz für Carbamazepin deklariert werden.

Seffrin, J.

Mit freundlichen Grüßen aus Weiterstadt-Braunshardt

Dr. med. Joachim Seffrin

Stellungnahme des Autors Prof. Dr. med. Stefan Grond:

1. Der Satz auf S. 121 und dem Spiegelstrich c) lautet: „Die orale oder transdermale Applikation wird bevorzugt, da sie den Patienten am wenigsten in seinen üblichen Lebensgewohnheiten einschränkt und in ausreichender Dosierung auch bei starken Schmerzen wirksam ist.“ Die Botschaft dieses Satzes lautet, dass die nicht invasive Applikation, also die orale der parenterale, gegenüber der invasiven Applikation zu bevorzugen ist. Man kann und muss diesen Satz nicht so verstehen, dass die transdermale Applikation praktisch gleichberechtigt neben der oralen Applikation steht. Vielmehr steht später (S. 123, linke Spalte, letzter Absatz) in unserem Beitrag, dass Morphin in seiner retardierten Form das Mittel der ersten Wahl ist. Hieraus geht klar hervor, dass die orale Therapie mit retardierten Opioiden Mittel der ersten Wahl ist.
2. Ich stimme mit Herrn Dr. Seffrin sehr darin überein, dass transdermale Opioide mit Nachteilen und spezifischen Gefahren verbunden sind. Hierzu hat die Arzneimittelkommission zu Recht und auch mit meiner Hilfe gewarnt. Überdosierung mit möglicher Atemdepression, Abhängigkeitsentwicklung und Langzeiteinnahme ohne richtige Indikation stellen in der Therapie chronischer Schmerzen nicht maligner Genese heute in sehr großes Problem dar. In der Tumorschmerztherapie spielen diese Gefahren der transdermalen Therapie dagegen eine viel geringere Rolle. Die Vorteile der transdermalen Therapie, die nicht orale Applikation (viele Tumorpatienten leiden unter Schluckstörung, starkem Erbrechen, Resorptionsstörung oder schlechter Compliance) und geringere Obstipationsrate (viele Tumorpatienten leiden auch ohne Opioide schon unter Obstipation) spielen deshalb in der Tumorschmerztherapie eine größere Rolle. Transdermale Opioide haben deshalb in der Tumorschmerztherapie einen Stellenwert. Und genau diese Botschaft enthält der Artikel.
3. Der Ceilingeffekt von Buprenorphin spielt in der klinischen Anwendung eine geringe Rolle, weil auch in der Tumorschmerztherapie meistens Dosierungen ausreichen, die unterhalb des Ceilingeffektes liegen. Der Nutzen von transdermale Buprenorphin ist deshalb nicht „obsolet“. Außerdem wurde Buprenorphin nicht „propagiert“, es wurde lediglich erwähnt, dass es transdermal zur Verfügung steht.
4. In dem Artikel steht ganz klar „Es gibt keine ausreichenden Untersuchungen darüber, welche Opioide bei Tumorschmerzen besonders geeignet sind“ und „Es (Morphin) ist in einer retardierten Form das Mittel der ersten Wahl“. Es steht aus gutem Grund gerade nicht in dem Artikel, dass die Kombination von Oxycodon mit Naloxon vorteilhaft ist. Die Erwähnung, dass ein Kombinationspräparat zur Verfügung steht, kann nicht ernsthaft als Empfehlung einer fragwürdigen und teuren Therapie interpretiert werden. Natürlich hätte jedes der genannten Opioide und ihrer Applikationsformen weitere Erklärungen verdient, dies hätte jedoch zu einer erheblichen Textverlängerung geführt.

Grond, S.

5. In den AWMF-Leitlinien zur Therapie neuropathischer Schmerzen vom 30.09.2012 stehen folgende zusammenfassende Empfehlungen zu den Antikonvulsiva:

- a. „Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie kann Carbamazepin empfohlen werden. Bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen ist die Evidenzlage spärlich.“
- b. „Pregabalin kann als gut wirksames Medikament für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen bei guter Verträglichkeit eingesetzt werden.“
- c. „Gabapentin kann als wirksames und meist gut vertragenes Medikament zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen empfohlen werden.“

Unser Artikel steht also in Übereinstimmung mit den AWMF-Leitlinien, die Formulierung ist jedoch zurückhaltender. Auch ich habe gewisse Zweifel zur Datenlage von Pregabalin und Gabapentin, glaube aber nicht, dass die gesamte Literatur zu diesen Substanzen Wissenschaftsbetrug darstellt. Es gibt derzeit sicher keine Evidenz dafür, dass Gabapentin und Pregabalin unwirksam oder sehr unverträglich sind oder dem Carbamazepin unterlegen sind. Die Warnhinweise, die insbesondere die Abhängigkeitsentwicklung betreffen, spielen in der Tumorschmerztherapie nur eine geringe Rolle.

Vor dem Hintergrund des kürzlich im Ärzteblatt erschienen Artikels (1) hätte ich den einen Satz zu den Antikonvulsiva jedoch noch vorsichtiger formuliert.

Mit besten Grüßen

Prof. Dr. med. Stefan Grond

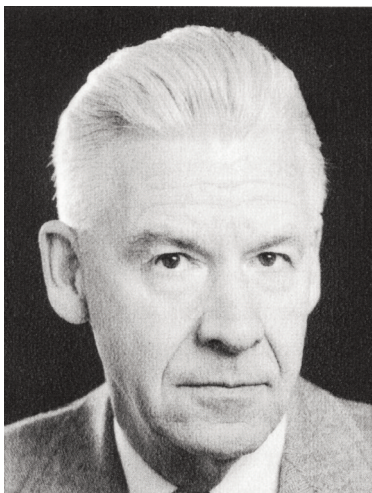
Literatur

- 1 Schott G, Dünneberger C, Mühlbauer B et al.: Besteht ein Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Leitlinien? Zwei Beispiele aus Deutschland. Dtsch Arztebl 2013; 110: 575-583.

Nachruf

Professor Dr. med. Hans Friebel verstorben

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nimmt Abschied von ihrem ehemaligen Vorsitzenden und Ehrenmitglied Professor Dr. med. Hans Friebel (geb. 23. April 1913). Der am 11. Mai 2014 im Alter von 101 Jahren verstorbene Hans Friebel habilitierte sich nach dem Studium der Pharmazie und Medizin 1952 an der Universität Bonn (im Fach Pharmakologie und Toxikologie) und wurde dort 1957 zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Nach Tätigkeit in der Arzneimittelforschung und -entwicklung in der Pharmaindustrie wurde er 1968 als Abteilungsleiter in die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berufen. Seine vielfältigen Auslandserfahrungen auf den Gebieten der Arzneimittelsicherheitsüberwachung, Arzneimittelverbrauch und Arzneiversorgung in Entwicklungsländern prägten sein konsequent international ausgerichtetes Denken und Handeln. Im Jahr 1977 erfolgte seine Wahl zum Vorsitzenden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1978 bis 1981).



Zu einer Zeit in der Begriffe wie drug utility oder Arzneimittelverbrauchsforschung in Deutschland noch kaum bekannt waren, erhielt die Bundesrepublik und die AkdÄ durch Prof. Friebel wesentliche Impulse hinsichtlich der zukünftig notwendigen Globalisierung der arzneimittelbezogenen Versorgungsforschung und vorausweisende Einsichten zu einer auf die Bedürfnisse der Bevölkerung gerichteten klinisch-pharmakologischen Forschung überhaupt, die weit über den nationalen Tellerrand hinausreichten. Seine speziellen Kenntnisse und seine Fähigkeiten zur kritischen Übersicht kamen besonders zum Tragen, als er gemeinsam mit Bruno Müller-Oerlinghausen, dessen Mentor er für des letzteren zweijährige Tätigkeit als pharmakologischer Experte der Bundesrepublik für das thailändische Gesundheitswesen war, in den 1980er Jahren wesentlichen Einfluss auf Planung und Evaluation des exemplarischen Projektes der Bundesregierung „Zur Arzneimitteltransparenz und -beratung in der Region Dortmund“ nahm.

Für seine Verdienste bei der Information und Fortbildung von Ärzten in rationaler Arzneimitteltherapie wurde ihm im Jahr 1981 die Ernst-von-Bergmann-Plakette der Bundesärztekammer verliehen.

Vorstand und Geschäftsführung der AkdÄ trauern um eine Persönlichkeit, die über viele Jahre der Kommission mit kompetentem pharmakologischen Wissen und – seinen Mitmenschen freundlich zugeneigt – mit weisem Rat vor dem Hintergrund eines bewundernswerten persönlichen Ethos beratend zur Seite gestanden hat.

Professor Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
für Vorstand und Geschäftsführung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Fortbildungsveranstaltungen 2014

Gemeinsam mit den Kassenärztlichen Vereinigungen und Landesärztekammern

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Dr. med. K. Bräutigam

13.09.2014 – Thüringen: Weimar, 10:00–13:00 Uhr

Themen:

- Zweckmäßige Osteoporosetherapie
- Arzneimitteltherapiesicherheit: Fallbeispiele, Lösungsansätze und Ausblick
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

08.10.2014 – Nordrhein: Düsseldorf, 15:00–18:00 Uhr

Themen:

- Statintherapie vor dem Hintergrund der aktuellen US-Guideline der ACC und der AHA
- Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Arzneimittelsicherheit
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

11.10.2014 – Sachsen: Dresden, 10:00–13:00 Uhr

Themen:

- Zweckmäßige Osteoporosetherapie
- Arzneimitteltherapiesicherheit: Fallbeispiele, Lösungsansätze und Ausblick
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

29.10.2014 – Hamburg: 10:00–13:00 Uhr

Themen:

- Statintherapie vor dem Hintergrund der aktuellen US-Guideline der ACC und der AHA
- Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Arzneimittelsicherheit
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

Gemeinsam mit der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin

26.11.2014 – Berlin: 20:00–22:00 Uhr

Themen:

- Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Arzneimittelsicherheit
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

Beteiligung am dritten Fortbildungskongress der Ärztekammer Berlin

28./29.11.2014 – Berlin

Beteiligung am Bayerischen Fortbildungskongress

05./06.12.2014 – Nürnberg

Foren der AkdÄ:

- 05.12.2014, 17:00–19:00 Uhr: Arzneimitteltherapiesicherheit
- 06.12.2014, 09:00–12:00 Uhr: Arzneimitteltherapie im höheren Alter

Nähere Informationen zu den Fortbildungsveranstaltungen finden Sie auf der Homepage der AkdÄ:
<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>.

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. med. J. Bausch
 Dr. med. K. Ehrental
 Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy
 Prof. Dr. med. R. Lasek
 Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
 Prof. Dr. med. U. Schwabe
 M. Voss, Arzt
 Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Postfach 12 08 64
 10598 Berlin
 Telefon: 030 400456-500
 Telefax: 030 400456-555
 E-Mail: avp@akdae.de
 www.akdae.de
 ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis
 ist Mitglied der International
 Society of Drug Bulletins
 (www.isdbweb.org)

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden Therapieempfehlungen in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2014



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. 40 ordentliche und etwa 130 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt.

Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit dieser Publikation.

