

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von  
H. C. Diener  
R. Gugler  
F. Lammert  
U. Laufs  
E. Mutschler  
A. Schmidtke  
C. Unger



**SGLT2-Inhibitoren**

**Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen**

**Diskussion: Teduglutid**

**Rezidiertes multiples Myelom: Proteasom-Inhibitor Carfilzomib verbessert Outcome**

**Dulaglutid bei Typ-2-Diabetes: Effektive Blutzuckersenkung, einmal wöchentliche Gabe**

**Notizen**

5

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
33. Jahrgang · Heft 5  
Mai 2015

## Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe  
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg  
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.  
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtko, Witten/Herdecke  
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

## Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

## Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)  
Dr. Stefan Fischer  
Solvejg Langer  
Rika Rausch  
Dr. Tanja Saußele  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Telefon (0711) 25 82-234  
Telefax (0711) 25 82-283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

## Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg  
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen  
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen  
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin  
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts  
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Diabetologie im Wandel** 135

## Übersicht

Jörg Bojunga und Jürgen Schölmerich, Frankfurt/M.

**SGLT2-Inhibitoren** 137

Eine neue Substanzklasse zur Behandlung des Typ-2-Diabetes

**Zertifizierte Fortbildung**



147

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Bettina Hellwig, Konstanz

**Teduglutid**  149

Neues GLP-2-Analogon verbessert die intestinale Adaptation bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom

Martin Storr, Starnberg

**Teduglutid ist das erste Arzneimittel zur spezifischen Behandlung des Kurzdarmsyndroms** 154

Aus Expertensicht 

## Consensus

Barbara Kreutzkamp, Hamburg

**Opioid-Analgetika bei nicht tumorbedingten Schmerzen** 156

Neue S3-Leitlinie der AWMF zur Opioid-Langzeittherapie erschienen

Charly Gaul, Königstein

**S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS)** 162

 Alle Fragen geklärt?

## Klinische Studie

Rezidiviertes multiples Myelom

**Proteasom-Inhibitor Carfilzomib verbessert Outcome** 164

**Referiert & kommentiert**

**Aus Forschung und Entwicklung** 165

 Amyotrophe Lateralsklerose: Ceftriaxon als neuroprotektiver Ansatz in einer Phase-III-Studie nicht wirksam

**Therapiehinweise** 166

HIV: Ermutigende Studienergebnisse zur dualen Therapie

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 167

Lungenembolie: ESC-Leitlinie nimmt NOAK als gleichwertige Alternative auf – Asthma bronchiale: Einsatz von Glucocorticoiden und Formoterol als Bedarfs- und Erhaltungstherapie – B-Zell-Lymphome: Subkutane Applikation von Rituximab von Patienten bevorzugt – Chemotherapie: Supportive Behandlungsoptionen zur Reduktion von Nebenwirkungen – Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen: Neuer NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist Rolapitant wirkt bei verzögerten und akuten Symptomen – Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis: Wirksamkeit von Secukinumab bei entzündlichen Haut- und Gelenkerkrankungen – Dulaglutid bei Typ-2-Diabetes: Effektive Blutzuckersenkung, einmal wöchentliche Gabe

**Notizen** 176

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

**Impressum** 175

# Diabetologie im Wandel

Schätzungsweise leiden zurzeit 9,3 Millionen Menschen in Deutschland an einem Diabetes mellitus, in etwa 90% der Fälle handelt es sich um einen Typ-2-Diabetes. Experten schätzen, dass diese Zahl in den nächsten Jahren deutlich zunehmen wird, man spricht von einer Diabetes-Epidemie und befürchtet einen „Diabetes-Tsunami“.



[Foto: privat]

## Neue Hypothesen

Der Typ-2-Diabetes ist immer eine chronisch progrediente Erkrankung, die eine ständige Anpassung der Therapie erforderlich macht. Die Pathogenese ist sicherlich komplex. Die bisher favorisierte Vorstellung ist die Insulinresistenz-Hypothese. Die Insulinresistenz ist zwar genetisch determiniert, aber Lebensstilfaktoren können die Insulinempfindlichkeit stark beeinflussen. Das verminderte Ansprechen auf Insulin führt zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie und dies wiederum zu einer allmählichen Erschöpfung der Betazellen. Dazu kommt aber noch eine primäre Insulinsekretionsstörung, wobei auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen.

In den letzten Jahren wurden einige neue Hypothesen zur Pathogenese des Typ-2-Diabetes entwickelt, für die es durchaus auch wissenschaftliche Belege gibt. Da wird zum einen diskutiert, dass die Hyperinsulinämie am Anfang stehe und der Körper sich mittels einer Insulinresistenz vor dem überschüssigen Insulin schütze. Hier wird also Ursache und Wirkung einfach vertauscht. Für diese Hypothese spricht, dass Personen, die in der Frühphase ihres Lebens einen erhöhten Nüchtern-Insulinspiegel aufweisen, ein deutlich höheres Risiko tragen, im späteren Leben einen Diabetes zu entwickeln [4].

Bei der Entzündungshypothese geht man davon aus, dass bei genetisch prädisponierten Personen durch Übergewicht, ungesunde Ernährung und körperliche Inaktivität das Immunsystem aktiviert wird [2]. Dabei werden Immunmodulatoren freigesetzt, die ihrerseits in Leber-, Muskel- und Fettzellen eine Insulinresistenz induzieren und auch die Insulin-produzierenden Betazellen schädigen. Die Immunaktivierung führt auch zu einer Entzündung der Gefäßwand und konsekutiv zur Ausbildung atherosklerotischer Plaques. Diese Entzündungs-Hypothese erklärt das parallele Auftreten von Typ-2-Diabetes und Arteriosklerose.

Die neuen Inkretin-basierten Therapien greifen in die Regulation des GLP-1-Stoffwechsels ein. Auch die Ergebnisse der bariatrischen Chirurgie sprechen dafür, dass der Dünndarm bei der Pathogenese des Typ-2-Diabetes eine wichtige Rolle spielt; denn die günstigen Auswirkungen des Eingriffs auf den Glucose-Stoffwechsels sind stärker als dies durch die Gewichtsabnahme allein erklärt werden könnte. GLP-1 wird in den L-Zellen des Duodenums produziert [3]. Neuere Untersuchungen bei Typ-2-Diabetikern konnten Veränderungen im Phänotyp dieser L-Zellen zeigen. Und auch bei Adipösen konnte man morphologische Veränderungen an der Duodenalschleimhaut nachweisen [6, 7]. Dies ist der Hintergrund für einen neuen experimentellen antidiabetischen Therapieansatz, nämlich die thermische Ablation der Duodenalschleimhaut.

Nach den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen ist die Diabeteshäufigkeit mit einem niedrigen sozioökonomischen Status und auch chronischen Stressfaktoren assoziiert. Diese Stress-Hypothese wird jetzt durch wissenschaftliche Daten untermauert. So wurden im Rahmen einer prospektiven Studie in einer afrikanischen Region mit einem dramatischen Anstieg der Diabetesrate Veränderungen des Cortisolspiegels im Hinblick auf die Diabetesentwicklung untersucht. Hierbei wurde die Prävalenz zwischen einer ländlichen und einer städtischen Bevölkerungsgruppe verglichen. Die Diabetesprävalenz war in der städ-

tischen Gruppe mit 28,3% signifikant höher als in der ländlichen mit 12,7%. Und dies korrelierte eindeutig mit dem Speichelcortisolspiegel. Die Teilnehmer in der ländlichen Gruppe hatten sich aber auch mehr bewegt und gesünder ernährt [1].

Dass chronischer Stress bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes beteiligt ist, dafür sprechen auch die Ergebnisse einer Studie bei 140 Typ-2-Diabetikern, die sich einem standardisierten Stresstest unterzogen. Im Vergleich mit Gesunden zeigten Typ-2-Diabetiker eine verzögerte Erholung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Pulsfrequenz und des Serum-Cholesterols nach dem Stresstest. Und auch hier waren die Serumcortisolspiegel bei den Diabetikern höher [5].

### Neue Präventionsstrategien

Der beste Weg, die Diabeteswelle aufzuhalten, ist sie zu verhindern! Diesem Statement von Professor Erhard Siegel, dem Vorsitzenden der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), wird man kaum widersprechen können. Die Frage ist, aber wie? Die klassische Antwort der Gesundheitspolitik ist der Appell an die Vernunft des einzelnen, also eine Verhaltensprävention. Doch alle diese gut gemeinten Ratschläge haben sich in der alltäglichen Praxis als weitgehend wirkungslos erwiesen. Kurzum, der Aufruf zur individuellen Verhaltensänderung ist gescheitert, weil unser tägliches Umfeld einer Verhaltensänderung diametral entgegensteht. Deshalb bedarf es neuer Wege, wie sie auch von der DDG gefordert werden. Dazu gehören der Ausbau des Schulsports ebenso wie Qualitätsstandards beim Schulesen, ein Verbot von an Kinder gerichteter Werbung für Süßigkeiten und eventuell auch eine Zucker-beziehungsweise Fettsteuer. Die damit erzielten Mehreinnahmen sollten für Maßnahmen zur Gesundheitsförderung eingesetzt werden. Kurzum, die Prävention muss, wenn sie gelingen soll, zu einer gesamtgesellschaftlichen Herausforderung werden.

### Neue Behandlungsstrategien

Bezüglich der Therapie des Typ-2-Diabetes hat in den letzten Jahren ein gewisses Umdenken stattgefunden; denn es hat sich gezeigt, dass eine zu strenge Blutzuckereinstellung mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7% gerade für Patienten mit langer Diabetes-Anamnese und bereits manifest gewordenen Folgeschäden die Prognose sogar verschlechtern kann, wobei nicht nur, aber auch Hypoglykämien entscheidend sein dürften. Doch bei einem neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes sollte weiterhin eine optimale Stoffwechseleinstellung angestrebt werden, da dies auch längerfristig im Sinne eines metabolischen Gedächtnisses vorteilhaft ist. Somit sollte eine moderne Diabetes-Therapie weniger standardisiert als individualisiert sein. Krankheitsdauer, Alter des Patienten, Begleit- und Folgeerkrankungen, Wirkungsmechanismen der eingesetzten Medikamente und Therapierisiken sind zu berücksichtigen. Sicherheit vor Wirksamkeit, dieser Grundsatz ist gerade auch im Hinblick auf die prognostische Bedeutung schwerer Hypoglykämien stets zu beachten.

Die Einführung neuer Substanzgruppen (Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga, SGLT-2-Inhibitoren, langwirksame Insulinanaloga), deren Einsatz mit einem sehr geringen Hypoglykämie-Risiko assoziiert ist, hat die Therapie des Typ-2-Diabetes zweifelsfrei sicherer gemacht, auch wenn dies bei den Diskussionen über einen möglichen Zusatznutzen nicht immer in ausreichendem Maß berücksichtigt wurde.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg*

### Quellen

- Professor Stephan Martin, Düsseldorf, Vortrag im Rahmen des Diabetes update, 20.3.2015 in Düsseldorf  
Professor Erhard Siegel, Heidelberg, Vortrag im Rahmen des Diabetes Mediendialogs, 13.3.2015 in Hohenkammer

### Literatur

1. Kann PH, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:E482-6.
2. Kolb H, et al. Diabetologia 2005;48:1038-50.
3. Mingrone G, et al. Nat Rev Endocrinol 2014;10:73-4.
4. Sabin MA, et al. Pediatrics 2015;135:e144-51.
5. Steptoe A, et al. Proc Acad Natl Sci U S A 2014;111:15693-8.
6. Theodorakis MJ, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;290:E550-9.
7. Verdram FJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:E379-83.

# SGLT2-Inhibitoren

## Eine neue Substanzklasse zur Behandlung des Typ-2-Diabetes

*Jörg Bojunga und Jürgen Schölmerich, Frankfurt/M.*

Die Behandlung des Typ-2-Diabetes stellt weiterhin eine Herausforderung dar, da es bei einem relevanten Anteil der Patienten nicht gelingt, das HbA<sub>1c</sub>-Therapieziel zu erreichen oder zu erhalten. Obwohl zahlreiche orale Antidiabetika verfügbar sind, ist deren Effektivität unter anderem durch unerwünschte Wirkungen wie Gewichtszunahme oder Hypoglykämie limitiert. Es besteht daher ein Bedarf nach neuen antidiabetischen Substanzen mit verbessertem Nutzen-Risiko-Profil. Die Entwicklungen der letzten Jahre haben sich auf die Niere als potenzielles therapeutisches Ziel in der Diabetestherapie fokussiert. SGLT2-Inhibitoren sind eine neue Substanzklasse, deren antidiabetische Wirkung auf einer insulinunabhängigen Verstärkung der renalen Glucoseausscheidung beruht. Klinische Studien zeigen eine moderate antidiabetische Wirksamkeit mit geringem Hypoglykämierisiko, Reduktion des Körpergewichtes sowie des systolischen Blutdrucks. Bei insgesamt guter klinischer Verträglichkeit stellen Infektionen des Urogenitaltraktes die häufigste unerwünschte Wirkung dar. Zudem ist die Effektivität der SGLT2-Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert. Vorsicht bei der Anwendung ist zudem bei älteren Menschen geboten, da hier ein größeres Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine orthostatische Hypotension und Dehydratation besteht, obwohl die niedrige Hypoglykämierate grundsätzlich als positiv zu werten ist. Der Effekt der SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre Endpunkte ist bisher nicht bekannt, hierzu laufen mehrere prospektive Placebo-kontrollierte Studien. Diese Studien sollten es ermöglichen, den Stellenwert der Substanzklasse im bereits bestehenden Armamentarium der oralen Antidiabetika besser zu definieren.

*Arzneimitteltherapie 2015;33:137-45.*

### Brauchen wir neue Antidiabetika?

Mit einer Prävalenz von 5 bis 8% ist der Diabetes mellitus Typ 2 eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland – mit weiter steigender Tendenz (<http://www.idf.org/atlas-map/atlasmap>). Epidemiologische Daten zeigen eindeutig, dass proportional zum Anstieg des durchschnittlichen Blutzuckers das Risiko sowohl für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen [21] als auch für Karzinome und andere Erkrankungen steigt [29].

Aufgrund dieser epidemiologischen Daten hat lange die pathophysiologisch basierte Vorstellung vorgeherrscht, dass im Umkehrschluss Patienten mit Typ-2-Diabetes davon profitieren, wenn durch eine antihyperglykämische Therapie der HbA<sub>1c</sub>-Wert unter oder an die Grenze der Diabetesdiagnose bei 6,5% gesenkt wird. Große Kohortenstudien [13] als auch prospektive Interventionsstudien wie die ACCORD-Studie [20] haben jedoch gezeigt, dass bei der antihyperglykämischen medikamentösen Therapie – im Gegensatz zur Epidemiologie – kein linearer, sondern ein U-förmiger Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub> und Mortalität besteht und eine normnahe Blutzuckereinstellung keinen oder sogar einen negativen Effekt auf die Mortalität haben kann. Ein

möglicher Grund für diese Beobachtung könnte darin liegen, dass postulierte positive Effekte einer medikamentösen Blutzuckernormalisierung durch negative Effekte der Therapie egalisiert oder gar ins Gegenteil verkehrt werden. Als besonders relevante unerwünschte Wirkungen einer medikamentösen Therapie des Diabetes haben sich in mehreren Studien eine Gewichtszunahme sowie Hypoglykämien erwiesen – beides typische Effekte einer insulinotropen Therapie. Von den negativen Folgen dieser unerwünschten Wirkungen scheinen besonders ältere Diabetiker mit längerer Krankheitsdauer, kardiovaskulären Erkrankungen, Neigung zu Hypoglykämien und schwer erreichbarem Therapieziel betroffen zu sein. Neben den kardiovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus ist in den letzten Jahren zunehmend auch die Demenz als Komplikation erkannt worden. Wie bei der Mortalität besteht bei Diabetikern zwischen HbA<sub>1c</sub> und Demenzentwicklung

*Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Germanenstraße 88, 65719 Hofheim am Taunus, E-Mail: AED@kgu.de*

*Prof. Dr. Jörg Bojunga, Leitung Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: joerg.bojunga@kgu.de*

kein linearer, sondern ein U-förmiger Zusammenhang. Eine normnahe Blutzuckereinstellung scheint bei älteren Diabetikern durch höhere Hypoglykämieraten die Entwicklung einer Demenz zu steigern [12]. Das Vorhandensein einer Demenz wiederum fördert das Auftreten von Hypoglykämien [35] – ein Circulus vitiosus.

Aus diesen Gründen ist die Vermeidung einer Gewichtszunahme sowie von Hypoglykämien heute ein wichtiges Therapieziel der medikamentösen Diabetestherapie. Eine normnahe Blutzuckereinstellung wird daher insbesondere bei älteren Typ-2-Diabetikern mit längerer Krankheitsdauer auch nur noch dann angestrebt, wenn sie ohne Arzneimittel oder mit Arzneimitteln, aber ohne Gefahr schwerer Nebenwirkungen, erreicht werden kann. Metformin erfüllt diese Eigenschaften in bisher optimaler Form und ist daher in allen Leitlinien die medikamentöse Therapie der ersten Wahl. Besteht jedoch eine Kontraindikation/Unverträglichkeit gegen Metformin oder wird mit Metformin das individuelle Therapieziel im Korridor  $HbA_{1c}$  6,5% bis 7,5% nicht erreicht, ist der Einsatz weiterer Antidiabetika notwendig. Sicherheit und Verträglichkeit zählen nicht zuletzt seit den Ergebnissen der ACCORD-Studie zu den wichtigsten Kriterien neuer Antidiabetika. Zu den verfügbaren oralen (Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glucosidasehemmer, PPAR $\gamma$ -Agonisten, Glinide, DPP-IV-Inhibitoren) sowie parenteralen Antidiabetika (Insulin und GLP-1-Analoga) ist in den letzten Jahren ein neues Therapieprinzip hinzugekommen: die Hemmung der renalen Glucoserückresorption durch Inhibitoren des SGLT2 (Sodium dependent glucose cotransporter 2).

## Wirkprinzipien und pharmakologische Eigenschaften

Neben der renalen Glukoneogenese und dem Insulinabbau ist die tubuläre Glucoserückresorption der wichtigste Mechanismus, mit dem die Nieren an der Glucosehomöostase beteiligt sind. Durch die glomeruläre Filtration erscheinen im Ultrafiltrat täglich etwa 180 g Glucose. Bei Gesunden werden nahezu 100% der filtrierte Glucose durch einen insulinunabhängigen Mechanismus rückresorbiert. Dies geschieht durch zwei unterschiedliche natriumabhängige Glucosetransporter im proximalen Tubulus, SGLT1 und SGLT2 (Abb. 1). SGLT1 besitzt eine hohe Glucoseaffinität, jedoch eine nur geringe Transportkapazität. Nur etwa 10% der filtrierte Glucose werden über SGLT1 rückresorbiert.

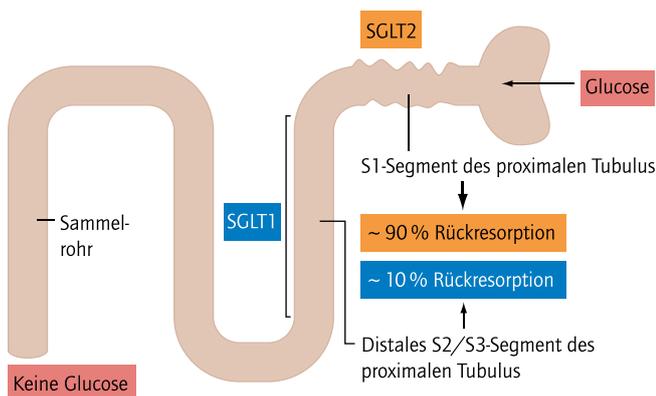


Abb. 1. Glucoserückresorption in der Niere [aus 10]

SGLT2 hingegen hat eine hohe Transportkapazität und ist für 90% der Rückresorption der filtrierte Glucose verantwortlich (Abb. 1).

Bei steigenden Blutzuckerwerten verstärken die Nieren die Glucoserückresorption, indem die Expression der Glucosetransporter im proximalen Tubulus erhöht wird [4]. Mausmodelle, die durch genetischen „Knock-out“ keine SGLT2 besitzen, zeigen phänotypisch nicht nur eine erhöhte Glucoseausscheidung im Urin, sondern auch eine verbesserte Glucosetoleranz, ein geringeres Körpergewicht sowie eine verbesserte Insulinsekretion [22].

Ein natürlich vorkommender Inhibitor von SGLT1 und SGLT2 findet sich mit *Phlorizin* in der Rinde von Apfel-, Birn-, Kirsch- und anderen Obstbäumen. Die glukosuretische Wirkung dieser Substanz wurde bereits 1886 von Josef von Mering beschrieben [34]. Da SGLT1 jedoch auch im Dünndarm exprimiert wird, treten bei einer Phlorizin-Therapie neben einer Glukosurie osmotische Diarrhöen auf [15]. Im letzten Jahrzehnt gelang es nun, selektive Inhibitoren zu entwickeln, die die nahezu ausschließlich renal exprimierten SGLT2-Transporter, nicht jedoch die auch im Darm lokalisierten SGLT1-Transporter hemmen. Diese sogenannten *Gliflozine* sind reversible, hochpotente und selektive kompetitive Inhibitoren des SGLT2. Sie wirken bis zu 5000-mal selektiver für SGLT2 als für SGLT1. Die von den Nieren über diesen glukosuretischen Mechanismus entfernte Glucosemenge ist abhängig von der Blutglucosekonzentration und der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Hemmung von SGLT2 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie führt zu einer verstärkten Glucoseausscheidung im Urin als Wirkprinzip zur verbesserten Blutzuckerkontrolle. Mit der vermehrt ausgeschiedenen Glucose (pro Tag etwa 70 g) geht ein Verlust von Kalorien (etwa 280 kcal/Tag) und eine osmotische Diurese mit Erhöhung der Harnmenge (etwa 375 ml/Tag) einher [10, 23]. Dieser neu eingeführte pharmakologische Wirkungsmechanismus ist insofern auch bemerkenswert, da es eine Abkehr von pathophysiologisch orientierten Therapieformen wie Verbesserung der Insulinresistenz und gestörter Insulinsekretion sowie direktem Schutz der Beta-Zellen bedeutet – beides bei Einführung der PPAR $\gamma$ -Agonisten (Glitazone) und Inkretine nicht zuletzt durch die pharmazeutische Industrie stark beworbene Prinzipien. An die Stelle eines pathophysiologisch orientierten Wirkprinzips tritt die medikamentöse Augmentation eines klinischen Symptoms des unzureichend eingestellten Diabetes mellitus – die Glukosurie [14].

In Deutschland zugelassen sind Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>), Canagliflozin (Invokana<sup>®</sup>) und Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>). Da Canagliflozin zwischenzeitlich durch den Hersteller in Deutschland aus dem Vertrieb genommen wurde, werden im Folgenden insbesondere Dapagliflozin und Empagliflozin besprochen. Die Strukturformeln von Phlorizin sowie der SGLT2-Inhibitoren sind in **Abbildung 2** dargestellt.

**Dapagliflozin** erreicht nach oraler Einnahme bei einer Bioverfügbarkeit von 78% innerhalb von zwei Stunden seine maximale Plasmakonzentration. Die Halbwertszeit nach einer Einzeldosis beim Gesunden beträgt 12,9 Stunden. Dapagliflozin wird ausgedehnt metabolisiert, wobei hauptsächlich der inaktive Metabolit Dapagliflozin-3-O-Glucuronid entsteht. Dapagliflozin-3-O-Glucuronid oder andere

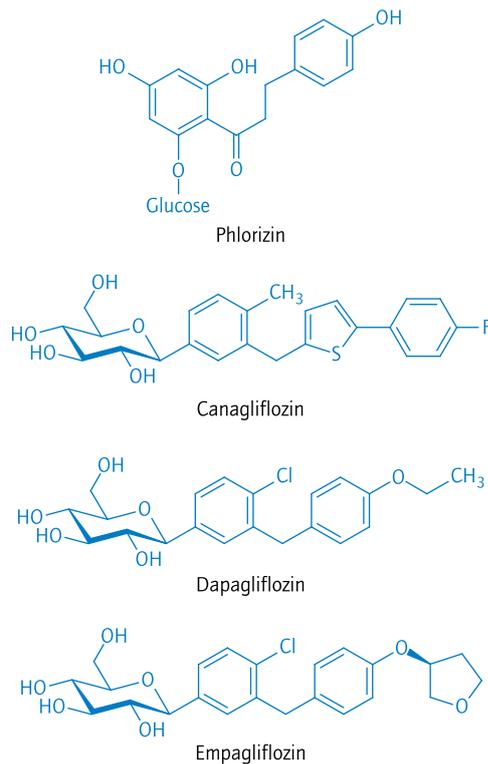


Abb. 2. Strukturformeln der SGLT2-Inhibitoren

Metaboliten tragen somit nicht zur blutzuckersenkenden Wirkung bei. Dapagliflozin und dazugehörige Metaboliten werden hauptsächlich über den Harn eliminiert, wobei weniger als 2% als unverändertes Dapagliflozin ausgeschieden werden. Nach der Gabe einer 50-mg-Dosis von Dapagliflozin wurden 96% wiedergefunden, 75% im Urin und 21% in den Fäzes. Im Stuhl wurden etwa 15% der Dosis als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Bei In-vitro-Studien hemmte Dapagliflozin weder Cytochrom P450(CYP)-1A2, -2A6, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -3A4 noch induzierte es Cytochrom-P450-1A2, -2B6 oder -3A4. Daher ist nicht zu erwarten, dass Dapagliflozin die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden [17].

**Empagliflozin** erreicht nach oraler Einnahme bei einer Bioverfügbarkeit von etwa 60% innerhalb von 1,5 Stunden seine maximale Plasmakonzentration. Die Halbwertszeit nach einer Einzeldosis beim Gesunden beträgt 12,4 Stunden. In Humanplasma wurden keine wesentlichen Metaboliten von Empagliflozin nachgewiesen. Die häufigsten Metaboliten waren drei Glucuronid-Konjugate (2-, 3- und 6-O-Glucuronid). Die systemische Exposition gegenüber jedem Metaboliten betrug weniger als 10% der gesamten Substanzmenge. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Empagliflozin an gesunde Probanden wurden etwa 96% der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (41%) und Urin (54%) wiedergefunden. Die Substanz wurde im Stuhl weitgehend unverändert ausgeschieden. Etwa die Hälfte der im Urin ausgeschiedenen Substanz lag ebenfalls unverändert vor. Basierend auf In-vitro-Studien bewirkte Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1 wird durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Beteiligung der wichtigsten CYP450-Isoenzyme oder

von UGT1A1 bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen [18].

## Studiendaten

- Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin wurden dreizehn doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien an 6362 Personen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 4273 Personen wurden in diesen Studien mit Dapagliflozin behandelt. In *Monotherapie* führte *Dapagliflozin* durchschnittlich zu einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung um 0,66 Prozentpunkte (vs. Placebo) und zu einer Reduzierung des Körpergewichts von 0,97 kg (vs. Placebo, Woche 24) [2].
- In klinischen Studienprogrammen wurde Empagliflozin bei über 13000 Patienten in zehn randomisierten Phase-III-Studien untersucht. In *Monotherapie* führte *Empagliflozin* durchschnittlich zu einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung um 0,85 Prozentpunkte (vs. Placebo) und zu einer Reduzierung des Körpergewichts von bis zu 2,15 kg (vs. Placebo, Woche 24) [5].
- In der Kombinationstherapie *zusätzlich zu Metformin* kam es unter den SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu *Placebo* zu einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung von 0,54 bis 0,64 Prozentpunkten. Das Körpergewicht nahm um durchschnittlich 1,97 bis 2,01 kg ab (Woche 24).
- In der Kombinationstherapie *zusätzlich zu Sitagliptin ± Metformin* kam es mit Dapagliflozin im Vergleich zu *Placebo* zu einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung von 0,48 Prozentpunkten. Das Körpergewicht nahm um durchschnittlich 1,89 kg ab.
- In der Kombinationstherapie *zusätzlich zu Metformin* kam es unter den SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu einem *Sulfonylharnstoff* (Glipizid bzw. Glimperid) zu einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung von maximal 0,11 Prozentpunkten (Woche 52 bzw. Woche 104). Die Wirksamkeit der Kombination Metformin/SGLT2-Inhibitor war damit der Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff nicht unterlegen. Das Körpergewicht nahm um durchschnittlich 4,46 bis 4,65 kg ab.
- In der Kombinationstherapie *zusätzlich zu Insulin* kam es durch SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu *Placebo* zu einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung von 0,6 bis 0,7 Prozentpunkten. Das Körpergewicht nahm um durchschnittlich 1,68 kg ab (Woche 24). Die mittlere Insulindosis (I.E./Tag) von 45 bis 77 I.E. konnte um 6,2 bis 6,6 I.E. pro Tag reduziert werden (Woche 24).

In *Metaanalysen* [11, 27, 32, 33, 36] beträgt die mittlere HbA<sub>1c</sub>-Senkung durch SGLT2-Inhibitoren 0,66 Prozentpunkte, das Körpergewicht wird durchschnittlich um 1,8 kg gesenkt. Analysen der Körperzusammensetzung mittels DXA (Dual-Röntgen-Absorptiometrie) zeigten, dass diese Reduktion des Körpergewichts nicht nur durch einen Verlust von Flüssigkeit, sondern vor allem auf eine Verringerung der Körperfettmasse zurückzuführen war [6].

Auch für die Kombination von SGLT2-Inhibitoren mit *Pioglitazon* wurden Studien vorgelegt. Da diese Kombination aufgrund der fehlenden Kostenübernahme von PPAR $\gamma$ -Agonisten (Glitazone) durch die gesetzlichen Krankenver-

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von SGLT2-Inhibitoren – Placebo-kontrollierte Studien [2, 5, 17, 18]

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen			Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung mit Sulfonylharnstoff oder Insulin)		Volumenmangel, Durst
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Verstopfung, Mundtrockenheit
Skelettmuskultur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Polyurie	Nykturie, Nierenfunktionsstörung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vulvovaginaler Pruritus, Pruritus genitalis
Untersuchungen/Laborparameter		Erhöhter Hämatokrit, Verminderte renale Creatinin-Clearance, Dyslipidämie	Erhöhtes Creatinin im Blut, Erhöhter Harnstoff im Blut, Gewichtsreduktion

Sehr häufig: > 1/10; häufig: > 1/100 bis < 1/10; gelegentlich: > 1/1000 bis < 1/100

sicherungen in Deutschland aber keine praktische Rolle spielt, wird auf eine detaillierte Darstellung hierzu verzichtet.

Unter einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren ist ferner eine *Abnahme des Blutdrucks* zu beobachten [3]. Der systolische Blutdruck sinkt im Mittel um 3,77 mmHg im Vergleich zu Placebo und 4,45 mmHg im Vergleich zu anderen Antidiabetika. Auch der diastolische Blutdruck sinkt, im Mittel um 1,75 mmHg im Vergleich zu Placebo und 2,01 mmHg im Vergleich zu anderen Antidiabetika. Verglichen mit anderen Antidiabetika ist das Risiko einer *Hypotension* unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren mit einem Odds-Ratio (OR) von 2,68 erhöht.

Das Risiko von *Hypoglykämien* war in den meisten Behandlungsgruppen niedrig. Eine Ausnahme bildeten Patienten, die zusätzlich Sulfonylharnstoffe oder Insulin erhielten. In Metaanalysen wurde das OR für Hypoglykämien mit SGLT2-Inhibitoren mit 1,28 im Vergleich zu Placebo und 0,44 im Vergleich mit anderen antidiabetischen Medikamenten berechnet. Nach Ausschluss einer Sulfonylharnstoff-kontrollierten Studie ergab sich in einer Post-hoc-Sensitivitätsanalyse mit einem OR von 1,01 jedoch im Vergleich mit anderen Antidiabetika ein ähnliches Hypoglykämierisiko. Schwere Hypoglykämien (definiert als Inanspruchnahme von Fremdhilfe) waren in allen Behandlungsgruppen selten und wurden in erster Linie bei denjenigen Teilnehmern beobachtet, bei denen eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff bestand [33].

An weiteren unerwünschten Wirkungen der SGLT2-Inhibitoren wurden *Polyurie* und *Dysurie*, *Genital-* und *Harnwegs-*

*infektionen*, *Volumenmangel* einschließlich *Blutdruckabfall*, *Creatinin-Anstieg*, ein *erhöhter Hämatokrit*, *Dyslipidämien*, *Nykturie* und *Mundtrockenheit* berichtet [1]. Eine Übersicht über unerwünschte Wirkungen und deren Häufigkeit gibt **Tabelle 1**.

Durch eine Therapie mit SGLT2-Inhibition steigt auch die Gefahr von Harnwegs- und insbesondere Genitalinfektionen. Im Vergleich zu Placebo ist das Risiko für *Harnwegsinfektionen* im Mittel 1,34-fach, im Vergleich zu anderen Antidiabetika 1,42-fach erhöht. Im Vergleich zu Placebo ist das Risiko für *Genitalinfektionen* im Mittel 3,5-fach, im Vergleich zu anderen Antidiabetika 5,06-fach erhöht.

Die Rate der Harnwegs- und Genitalinfektionen ist bei Frauen insgesamt höher als bei Männern. So kamen beispielsweise unter der Behandlung mit 10 mg Dapagliflozin Harnwegsinfektionen bei 5,7% der teilnehmenden Männer gegenüber 3,1% in der Placebo-Gruppe vor, während die entsprechende Häufigkeit bei Frauen 13,9 bzw. 7,1% betrug. Genitalinfektionen wurden bei Männern in 9,1% (Placebo 5,0%) und bei Frauen in 12% (Placebo

7,8%) der Fälle berichtet.

In einer Studie wurden bei 198 Frauen vor und nach Beginn einer Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor Vaginalabstriche angefertigt [28]. Vor der Therapie hatten 23 Frauen (12%) positive Vaginalkulturen für *Candida* (*C. glabrata*: 14 Frauen; *C. albicans*: 5 Frauen; andere *Candida*-Infektionen: 4 Frauen). Hierbei war ein Probandenalter ≤ 55 Jahre mit einem höheren Risiko für eine positive Kultur assoziiert (OR 3,5). Von den Frauen, die eine negative Ausgangskultur aufwiesen, hatten 31% unter Canagliflozin- und 14% unter Placebo-/Sitagliptin-Behandlung nach 12 Wochen einen positiven Befund (OR 2,8). Bei *allen* Frauen in der Canagliflozin-Gruppe mit symptomatischer Vulvovaginitis wurde eine positive *Candida*-Kultur nachgewiesen.

Eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren geht außerdem häufig mit einer Polyurie und Dysurie einher, was auf den Wirkungsmechanismus Glukosurie und verstärkte Diurese zurückzuführen ist. Über einen *Volumenmangel* kann es zum *Blutdruckabfall* (0,8% unter Dapagliflozin vs. 0,4% unter Placebo) kommen, insbesondere bei *Komedikation mit Schleifendiuretika* (9,7% vs. 1,8%). Vor allem ≥ 65-Jährige (1,5% vs. 0,4%) und Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz sind stärker gefährdet. Der *Hämatokrit* steigt unter Dapagliflozin im Mittel um 2,30%, während er unter Placebo um 0,33% abnimmt. Anstiege auf über 55% finden sich bei 1,3% unter Dapagliflozin vs. 0,4% unter Placebo. Da *Volumenmangel* über eine *Hämokonzentration* das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) erhöhen könnte, wurde in Studien die Rate an VTE unter einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren überwacht. Patienten, die Dapagliflozin erhielten, hatten

Tab. 2. Laufende Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren (Auswahl)

Studie	Titel	Voraussichtliches Studienende	Registrierung
DECLARE TIMI58	Dapagliflozin effect on cardiovascular events: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin 10 mg once daily on the incidence of cardiovascular death, myocardial infarction or ischemic stroke in patients with type 2 diabetes	Ende 2019	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534</a>
EMPA-REG-OUT-COME	Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double-blind cardiovascular safety study of BI 10773 (empagliflozin; 10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk	Ende 2015	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676</a>
CANVAS	Randomized, multicenter, double-blind, parallel, placebo-controlled study of the effects of JNJ 28431754 (canagliflozin) on cardiovascular outcomes in adult subjects with type 2 diabetes mellitus	Ende 2017	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629</a>

eine ähnliche Rate von VTE wie in der Vergleichsgruppe: 0,3% in beiden Gruppen [17].

In klinischen Studien war der Gesamtanteil an Personen mit *malignen oder unklassifizierten Tumoren* bei jenen, die mit Dapagliflozin (1,5%) behandelt wurden, und jenen, die mit Placebo/Vergleichspräparat (1,4%) behandelt wurden, vergleichbar. Aus den tierexperimentellen Daten ergab sich kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität. Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumoren größer als 1 (Blase, Prostata, Brust) und für andere kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstöcke, obere Harnwege). Die Erhöhung/Verminderung des Risikos war für keines der Organsysteme statistisch signifikant [17]. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nichtklinischen Studien und der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet [26]. Aufgrund des numerischen Ungleichgewichts bei Brust-, Blasen- und Prostata Tumoren hatte die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA vor Zulassung von Dapagliflozin weitere Daten hinsichtlich der Sicherheit verlangt [8]. Studien nach Markteinführung untersuchen dieses potenzielle Risiko weiter, Langzeitdaten liegen bisher nicht vor.

Es bestehen Bedenken, dass SGLT2-Inhibitoren den Knochen schädigen könnten. Obwohl sich Calciumwerte im Serum und Urin in den Zulassungsstudien nicht relevant veränderten, stiegen Phosphat und Parathormon im Serum in einigen Studien im Mittel ebenso leicht an wie Knochenresorptionsmarker. Bei gepoolter Analyse der Zulassungsstudien wurde keine Zunahme von Knochenbrüchen unter Dapagliflozin beobachtet. In einer Studie war bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz die Frakturrate unter Dapagliflozin jedoch erhöht (4,8% und 9,4% unter täglich 5 mg bzw. 10 mg vs. 0% unter Placebo) [17].

Unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie wurden weiterhin *Veränderungen der Lipidprofile* beobachtet. Unter Canagliflozin wurde eine dosisabhängige Zunahme des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterols (LDL-C) nachgewiesen, dieses stieg im Mittel um 4,5% bzw. 8,0% (100-mg- bzw. 300-mg-Dosis) über den Ausgangswert an. Die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug für 10 mg Dapagliflozin bzw. Placebo: Gesamtcholesterol +2,5% versus 0,0%; HDL-Cholesterol +6,0% versus +2,7%; LDL-Cholesterol +2,9% versus -1,0%; Triglyzeride -2,7% versus -0,7%.

SGLT2-Inhibitoren zeigen nach bisherigen Untersuchungen *positive Auswirkungen auf Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen*, insbesondere durch Reduzierung einer Hyperglykämie, des Körpergewichts und des Blutdrucks. Es bestehen jedoch Bedenken bezüglich der oben genannten Veränderungen der Blutfettwerte. Langzeitdaten zu den wichtigsten kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall, Herzinfarkt und anderen Gefäßkomplikationen sind derzeit noch limitiert. Mehrere große Langzeitstudien mit kardiovaskulären Endpunkten sind im Gange (Tab. 2).

Die Daten dieser Studien werden in den nächsten zwei bis sechs Jahren zur Verfügung stehen.

## Zulassung

Die Zulassung der SGLT2-Inhibitoren ist sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie sehr umfangreich gewährt worden [2, 5]. Zur *Monotherapie* besteht eine Zulassung, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. In der *Add-on-Kombinationstherapie* besteht eine Zulassung in Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren. Die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren ist nicht in Kombination mit Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1)-Analoga untersucht worden.

Die empfohlene Dosis ist 10 mg *Dapagliflozin* unabhängig von den Mahlzeiten einmal täglich zur Monotherapie und zur Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin.

*Empagliflozin* wird unabhängig von den Mahlzeiten einmal täglich als Tablette eingenommen. Die empfohlene Startdosis beträgt 10 mg. Bei Patienten, die 10 mg gut vertragen, eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben und eine stärkere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.

Die Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren ist von der Nierenfunktion abhängig. Eine blutzuckersenkende Wirkung ist bereits bei Patienten mit *moderater Nierenfunktionsstörung* nicht mehr nachweisbar [24]. Bei diesen Patienten (Creatinin-Clearance [CrCl] <60 ml/min oder eGFR <60 ml/

min/1,73 m<sup>2</sup>) hatte ein höherer Anteil an mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Creatinin, Phosphat, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo. Die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Eine *Kontrolle der Nierenfunktion* muss unter der Therapie regelmäßig erfolgen und wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren und danach mindestens einmal jährlich
- Vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- Wenn sich die Nierenfunktion einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert, mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr. Fällt die Nierenfunktion unter eine CrCl von 60 ml/min oder eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sollte die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren abgebrochen werden.

Bei Patienten mit leichter oder moderater *Leberfunktionsstörung* ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg Dapagliflozin empfohlen bzw. von der Anwendung abgeraten (Empagliflozin).

SGLT2-Inhibitoren werden grundsätzlich nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, die Schleifendiuretika erhalten oder die einen Volumenmangel, beispielsweise aufgrund einer akuten Erkrankung (wie einer Erkrankung des Magen-Darm-Trakts), aufweisen.

Bei den  $\geq 65$ -jährigen Personen war der Anteil an mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer Nierenfunktionsstörung oder einem Nierenversagen auftraten, höher als mit Placebo. Das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis in Bezug auf die Nierenfunktion war ein Anstieg des Serum-Creatinins, meisten vorübergehend und reversibel. Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht sein, unter anderem da bei diesen Patienten häufiger eine zeitgleiche Behandlung mit Diuretika erfolgt. Bei Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren hatte ein größerer Anteil an mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Personen ein unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit einem Volumenmangel.

Auch bei *Herzinsuffizienz* sind die Erfahrungen bei Patienten mit NYHA-Klasse I–II begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit NYHA-Klasse III–IV vor.

## Gesundheitspolitische Aspekte

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 3. Juni 2013 Dapagliflozin sowie mit Beschluss vom 7. August 2014 die Kombination Dapagliflozin/Metformin mit „kein Zusatznutzen“ bewertet.

Mit der Pressemitteilung vom 26. Februar 2014 hatte das Pharmaunternehmen AstraZeneca/BMS jedoch mitgeteilt, dass anstelle eines Schiedsspruchs eine Einigung mit dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) auf einen Erstattungsbetrag für Dapagliflozin erreicht wurde. Die Firma hatte in der Folge den Vertrieb in Deutschland wieder aufgenommen. Nach zunächst ergebnislosen

Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband hatte der Hersteller Dapagliflozin zuvor zum 15. Dezember 2013 vorläufig außer Vertrieb gesetzt. Dapagliflozin bleibt auch zukünftig verordnungs- und erstattungsfähig. Durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags wird Dapagliflozin bei indikationsgerechter Verschreibung als „wirtschaftlich“ definiert. Im deutschen Markt ist jetzt sowohl das Monopräparat (Forxiga<sup>®</sup>) als auch die Fixkombination mit Metformin (Xigduo<sup>®</sup>) für Patienten mit Typ-2-Diabetes verfügbar. Mit der Pressemitteilung vom 23. September 2014 hat das Pharmaunternehmen Janssen mitgeteilt, ab sofort den Vertrieb für die Substanz Canagliflozin in Deutschland einzustellen. Das Unternehmen hatte angekündigt, nicht in Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband einzutreten. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte zuvor in seinem Beschluss vom 4. September 2014 Canagliflozin ebenfalls mit „kein Zusatznutzen“ bewertet. Seit dem 1. August 2014 ist mit Empagliflozin ein weiterer SGLT2-Inhibitor in Deutschland verfügbar. Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 5. Februar 2015 Empagliflozin sowohl in der Mono- als auch Kombinationstherapie mit „kein Zusatznutzen“ bewertet.

## Klinischer Einsatz von SGLT2-Inhibitoren

In Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften der SGLT2-Inhibitoren sowie der Ergebnisse der klinischen Studien stellt sich die Frage, an welchem Punkt im Therapieschema des Typ-2-Diabetes der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zu rechtfertigen ist und sinnvoll erscheint.

Die „*Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes*“ [7] enthält abweichende Algorithmen basierend auf Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) sowie der Arzneimittelkommission der Ärzteschaft (AkdÄ) einerseits und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) andererseits. Im *Algorithmus der DEGAM und AkdÄ* wird auf keiner der Therapiestufen eine Empfehlung zum Einsatz von SGLT2-Hemmern gegeben.

Im *Algorithmus der DDG und DGIM* werden SGLT2-Hemmer auf allen Stufen der Diabetes-Therapie mit Pharmaka aufgelistet (die jeweils aufgeführten antidiabetischen Substanzen werden dabei allerdings nur in alphabetischer Reihenfolge genannt):

- Auf Stufe zwei (Basistherapie plus Pharmaka-Monotherapie) bei den Optionen zur Monotherapie, wenn eine Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation vorliegt
- Auf Stufe drei (Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination) bei der Zweifachkombination
- Auf Stufe vier (intensivierte[re] Insulintherapie und Kombinationstherapieformen) bei den Kombinationstherapieformen

Da Metformin unbestritten als Monotherapie der Wahl in den Empfehlungen aller Fachgesellschaften aufgeführt wird, scheint der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren als Alternative zu Metformin in der Regel nicht indiziert. Dies insbesondere, da die wichtigste Kontraindikation für Metformin, die eingeschränkte Nierenfunktion, für SGLT2-Inhibitoren

gleichermaßen gilt. Gastrointestinale Nebenwirkungen von Metformin, oft als Unverträglichkeit interpretiert, können durch eine einschleichende Dosierung sowie die Einnahme zum oder nach dem Essen vermindert werden. Als Alternative zu Metformin existieren, beispielsweise mit den DPP-IV-Inhibitoren, zudem orale Substanzen mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und mehr Daten zur Langzeitsicherheit. Gleiches gilt für Zweifachkombinationen. Auch können frühzeitig Kombinationstherapien von Metformin mit basalem (sogenannte basal unterstützte orale Therapie, BOT) oder prandialem Insulin (sogenannte supplementäre Insulintherapie, SIT) sicher durchgeführt werden.

Eine einjährige Studie hat die Add-on-Gabe des SGLT2-Inhibitors Canagliflozin zu einer stabilen Metformin-Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. In dieser Studie wurde Canagliflozin einem direkten Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid unterzogen: mit der 300-mg-Dosierung von Canagliflozin erreichten die Patienten eine effektivere Glykämiekontrolle als unter Glimperid bei einem gleichzeitig niedrigeren Hypoglykämierisiko [9]. Langzeitdaten zur Sicherheit fehlen jedoch auch hier und es werden entsprechende Bedenken geäußert [14]. Sulfonylharnstoffe spielen zudem – obwohl seit langem verfügbar und in den Empfehlungen aufgeführt – als Alternative in der Praxis heute insbesondere bei Diabetologen aufgrund der Gewichtszunahme und Hypoglykämierate nur noch eine untergeordnete Rolle. Die Versorgungsleitlinie führt zu einer Kombinationstherapie aus: „Die Kombination eines oralen Antidiabetikums (vorzugsweise Metformin) mit einem SGLT2-Inhibitor ist vorzugsweise bei Patienten mit erheblichen Gewichtsproblemen, Neigung zu Hypoglykämien und Komorbiditäten (klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankungen), die den Einsatz von beispielsweise Sulfonylharnstoffen eher verbieten, günstig“ [7]. Ob die Senkung des Blutdrucks sowie die Gewichtsabnahme unter SGLT2-Inhibitoren – im Durchschnitt 1,8 kg – einen klinischen Vorteil für den Patienten bringen, bleibt ebenso abzuwarten wie der potenziell Insulin-einsparende Effekt dieser Therapie.

*Orale antidiabetische Dreifachkombinationen* – beispielsweise Metformin + DPP-IV-Inhibitor + SGLT2-Inhibitor – sind bisher in Deutschland wenig verbreitet. Ob diese Therapieform, die ein niedriges Hypoglykämierisiko aufweist und nicht zu einer Gewichtszunahme führt, in der Praxis breite Verwendung finden wird und sich in der Langzeitanwendung als sicher und effektiv erweist, bleibt abzuwarten [11]. Bei Patienten mit einer *positiven Anamnese für urogenitale Infektionen* sollten SGLT2-Inhibitoren – wenn überhaupt – nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden. Auch wenn in den Zulassungsstudien urogenitale Infektionen durch entsprechende Antiinfektiva „gut beherrschbar“ waren, ist mit einer Zunahme multiresistenter Erreger durch den vermehrt notwendigen Einsatz von Antiinfektiva zu rechnen. Auch bei Patienten mit Kontinenzproblemen ist der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren nicht zuletzt wegen der Polyurie kritisch zu hinterfragen.

Insbesondere bei *älteren Patienten* ist der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren wegen ihrer verminderten Wirksamkeit und erhöhten Rate unerwünschter Wirkungen ebenfalls kritisch

zu sehen [19]. Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre war die adjustierte HbA<sub>1c</sub>-Senkung mit  $-0,55\%$  (Canagliflozin 300 mg) niedriger als bei Patienten unter 65 Jahren [16]. Auch in gepoolten Daten zeigt sich eine geringere Wirksamkeit bei älteren Menschen [30]. Hierfür verantwortlich dürfte vor allem die im Alter physiologisch abnehmende glomeruläre Filtrationsrate sein. Auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion trat bei Patienten  $\geq 65$  Jahre unter einer Therapie mit Dapagliflozin mit  $14,8\%$  (vs.  $0,8\%$  Placebo) häufiger auf als bei Patienten unter 65 mit  $4,7\%$  (vs.  $0,4\%$  Placebo) [25]. Bereits bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion ist keine relevante antihyperglykämische Wirkung der SGLT2-Inhibitoren mehr nachweisbar [24].

Auch bei *Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*, die unter einer HMG-CoA-Reductasehemmer-Therapie ihre Zielwerte nicht oder nur grenzwertig erreichen, sollte die Indikation zur Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor nur unter besonderer Berücksichtigung antidiabetischer Therapiealternativen sowie kritischer Abwägungen gestellt werden und – falls eine solche Therapie als sinnvoll erachtet wird – der Lipidstatus überwacht werden. Aus bisher ungeklärten Gründen können SGLT2-Inhibitoren wie oben beschrieben zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von LDL-Cholesterol führen. In gepoolten Daten aus vier Placebo-kontrollierten Studien stiegen die LDL-C-Werte um  $4,5\%$  und  $8\%$  unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg im Vergleich zu Placebo an [16]. In einer Studie war zudem ein leichter Anstieg der Plasmaspiegel von Apolipoprotein B von  $1,2\%$  und  $3,5\%$  im Vergleich zu  $0,9\%$  unter Placebo nachweisbar [31]. In gepoolten Daten aus 13 Placebo-kontrollierten Studien stiegen die LDL-C-Werte um  $2,9\%$  unter Dapagliflozin im Vergleich zu  $-1\%$  unter Placebo an [17]. Die klinische Bedeutung dieses LDL-C-Anstiegs für kardiovaskuläre Ereignisse ist bislang unklar.

## Fazit

- SGLT2-Inhibitoren führen über eine Hemmung der renalen Glucoserückresorption zu einer mäßigen Senkung des HbA<sub>1c</sub> von durchschnittlich 0,66 Prozentpunkten.
- Die Hypoglykämierate der Substanzklasse ist gering, steigt jedoch bei Komedikation mit Insulin und Sulfonylharnstoffen an.
- SGLT2-Inhibitoren führen zu einer Gewichtsabnahme von durchschnittlich 1,8 kg, die auch durch eine Reduktion der Fettmasse bedingt ist.
- An die Stelle eines pathophysiologisch orientierten Wirkprinzips tritt mit SGLT2-Inhibitoren die medikamentöse Augmentation eines klinischen Symptoms des unzureichend eingestellten Diabetes mellitus.
- Bereits bei mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion haben SGLT2-Inhibitoren nur eine geringe bis fehlende antihyperglykämische Wirksamkeit, die Creatinin-Clearance muss regelmäßig überwacht werden.
- Bei Menschen über 65 Jahre ist die antihyperglykämische Wirksamkeit der SGLT2-Inhibitoren geringer und die Rate unerwünschter Wirkungen höher.
- Polyurie, Dysurie, Harnwegs- und Genitalinfektionen sowie das Risiko eines Volumenmangels mit Blutdruckabfall und Dehydratation nehmen zu.

- Es liegen bisher keine Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte vor.
- Besondere Vorsicht ist bei Personen älter als 65 Jahre, bei Volumendepletion, Hypotension und Elektrolytstörungen geboten.
- Bedenken bestehen bezüglich eines Anstiegs des LDL-Cholesterols, nicht ausgeschlossener erhöhter Frakturraten bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz sowie Unklarheiten bezüglich eines erhöhten Malignomrisikos.
- Aktuell sind SGLT2-Inhibitoren bis zum Vorliegen weiterer Sicherheitsdaten als Mittel der dritten Wahl für selektierte Patienten anzusehen.

**Prof. Dr. Jörg Bojunga** ist Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin der Medizinischen Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main.



#### Interessenkonflikterklärung

JB gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Novartis.  
JS gibt an, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte vorliegen.

#### SGLT2 inhibitors: a new class of oral antidiabetics

Treatment of type 2 diabetes (T2DM) continues to present challenges, with significant proportion of patients failing to achieve and maintain glycemic targets. Despite the availability of different oral antidiabetic agents, therapeutic efficacy is offset by side effects such as weight gain and hypoglycemia. Therefore, the search for novel therapeutic agents with an improved benefit-risk profile continues. Recent research has focused on the kidney as a potential therapeutic target. SGLT2 inhibitors are a new class of oral antidiabetics, which reduce hyperglycemia by increasing urinary glucose excretion independently of insulin secretion or action. Clinical results show moderate lowering of HbA<sub>1c</sub> without increased risk of hypoglycemia, reduction of body weight and reduction of systolic blood pressure. In general, the SGLT2 inhibitors are well tolerated, with the most frequent adverse events being urinal and genital infections. Since their primary site of effect is the kidney, these drugs are less effective in patients with impaired kidney function. Caution is also recommended in the elderly population because of a higher risk of renal impairment, orthostatic hypotension and dehydration, even if the absence of hypoglycemia represents an obvious advantage in this population. The overall effect of SGLT2 inhibitors on the risk of cardiovascular disease is unknown and will be evaluated in several ongoing prospective placebo-controlled trials with cardiovascular outcomes. These studies should even better delineate the place of these new glucose-lowering agents in the already existing armamentarium for the management of T2DM.  
Key words: Dapagliflozin, Empagliflozin, SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes.

#### Literatur

1. Anderson SL. Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review. *Ther Adv drug Saf* 2014;5:242–54.
2. AstraZeneca-GmbH. Fachinformation Forxiga. 2014: 1–9. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262–75.
4. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272–7.

5. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Jardiance. 2014. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
6. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159–69.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4, zuletzt geändert: November 2014. 2014. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001gl\\_S3\\_Typ-2-Diabetes-Therapie\\_2014-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf).
8. Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 2012;379:507.
9. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941–50.
10. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:551–9.
11. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:e001007.
12. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540–8.
13. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA<sub>1c</sub> in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481–9.
14. Diamant M, Morsink LM. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. *Lancet* 2013;382:917–8.
15. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31–8.
16. European Medicines Agency. EMA Assessment Report. Canagliflozin EMEA/H/C/002649/0000. 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf).
17. European Medicines Agency. EMA Assessment Report. Forxiga EMEA/H/C/002322. 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf).
18. European Medicines Agency. EMA Assessment Report. Jardiance EMEA/H/C/002677/0000. 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002677/WC500168594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf).
19. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:495–502.
20. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–28.
21. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
22. Jurczak MJ, Lee H-Y, Birkenfeld AL, et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes* 2011;60:890–8.
23. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: A review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5:355–66.
24. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85:962–71.
25. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, et al. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1252–62.
26. Lin H-W, Tseng C-H. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol* 2014;2014: 719578.
27. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012;44:375–93.
28. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1173–8.
29. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–41.

30. Sinclair A, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:37.
31. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372–82.
32. Sun Y-N, Zhou Y, Chen X, et al. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4:e004619.
33. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–74.
34. Von Mering J. Über experimentellen Diabetes. In: *Verh. Kongr. Inn. Med.* Vol XX. Wiesbaden: Verlag von J.F. Bergmann; 1886:185–9.
35. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1300–6.
36. Zhang M, Zhang L, Wu B, et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:204–21.

## — Bücherforum —

### Erkenntnisse und Irrtümer in Medizin und Naturwissenschaften

Von Hans R. Kricheldorf. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 2014. 259 Seiten, 2 Abbildungen. Kartoniert 19,99 Euro. ISBN 976-3-662-43362-1.

Das Buch mit stimulierendem Titel möchte der Frage nachgehen, ob und inwieweit die Naturwissenschaften langfristig verlässliche Erkenntnisse hervorbringen können, und anhand von Beispielen demonstrieren, wie Irrtümer durch das Voranschreiten der Forschung wieder beseitigt werden. So möchte es einen Blick in die Entstehungsgeschichte der modernen Medizin und Naturwissenschaften geben. Im ersten Teil erfolgt die Definition von Naturwissenschaften, die Beschreibung von Naturgesetzen im Alltag – hier ist der Abschnitt „Statistik und Chaos“ besonders lesenswert. Anhand von Homöopathie, Naturmedizin und Schulmedizin wird der Frage nachgegangen, wie viel Naturwissenschaft in der Medizin steckt. Am Schluss des 1. Teils werden Paradigmenwechsel und Fortschritt definiert. Teil 2 widmet sich den Irrtümern und ihrer Berichtigung in den Feldern Medizin, Biologie, Chemie, Physik und Geologie.

Dem Titelspruch kann das Buch leider nicht voll gerecht werden. Beispielsweise ist der Abschnitt Psychologie und Psychiatrie bei der Definition von Naturwissenschaften

und anderen Wissenschaften problematisch. So wird der Psychologie eine naturwissenschaftliche Zielsetzung mit Grenzen und Überlappungen zur Neurologie und Physiologie attestiert, die Psychiatrie soll sich Erkenntnissen aus der Psychologie und der Physiologie mit verschiedenen Therapiemethoden, insbesondere der Gabe von Psychopharmaka, bedienen. Ihre Zielsetzung sei medizinisch und nicht naturwissenschaftlich ausgerichtet. Demgegenüber dürfte heutiger Konsens sein, dass es sich um eine Humanwissenschaft mit Anteilen von Natur- und Geisteswissenschaft handelt.

Es wird Wikipedia unter dem Stichwort Medizin zitiert: „Die Medizin ist eine praxisorientierte Erfahrungswissenschaft“, der Bezug zu den Naturwissenschaften bleibe unklar. Hinsichtlich der Definition von Psychosomatik ist die erwähnte „trialistische“ Sichtweise bemerkenswert – neben dem Leib-Seele-Dualismus ist hiernach die Seele eine „abstrakte Komponente des Menschen, ein göttlicher Funke oder wie man immer die Seele nennen mag“. Ihre Charakterisierung und Funktion ist „völlig der Deutung von Religionen oder Ideologien überlassen“.

Im Abschnitt Psychosomatik wird auf Depressionen näher eingegangen. Diese Ausführungen sind völlig veraltet („endogene Depression, neurotische Depression, reaktive



Depression“) beziehungsweise heute nicht mehr zutreffend („professionelle Psychotherapie ist nur in sehr schweren Fällen angebracht“). Bei den Irrtümern in der Medizin werden unter anderem das Kindbettfieber und das Magengeschwür abgehandelt. Bei Letzterem wird die revolutionäre Erkenntnis der Verursachung durch das Bakterium *Helicobacter pylori* erwähnt, aber leider nicht ausgeführt, dass dieses Krankheitsbild ein eklatantes Irrtum-Beispiel ist, wurden doch zahllose Patienten unter der Annahme spekulativer tiefenpsychologisch-psychodynamischer Entstehungsursachen intensiv mit psychodynamischer Psychotherapie behandelt! Der Schluss des Buchs ist abrupt, eine Synopsis oder ein Ausblick wäre für den Leser aufschlussreich und gewinnbringend gewesen.

Prof. Dr. Gerd Laux,  
Haag i. OB

**Korrekturhinweis**

Zum Beitrag „Therapie der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen: Aktualisierte Therapieempfehlungen“ (Arzneimitteltherapie 2014;32:234–44)

In **Abbildung 1** wurden die Kriterien für die Hypertonie 1. Grades korrigiert. Sie finden die korrigierte Abbildung unten.  
Im Online-Archiv wurde der Fehler bereits behoben.

**Blutdruckmessung**

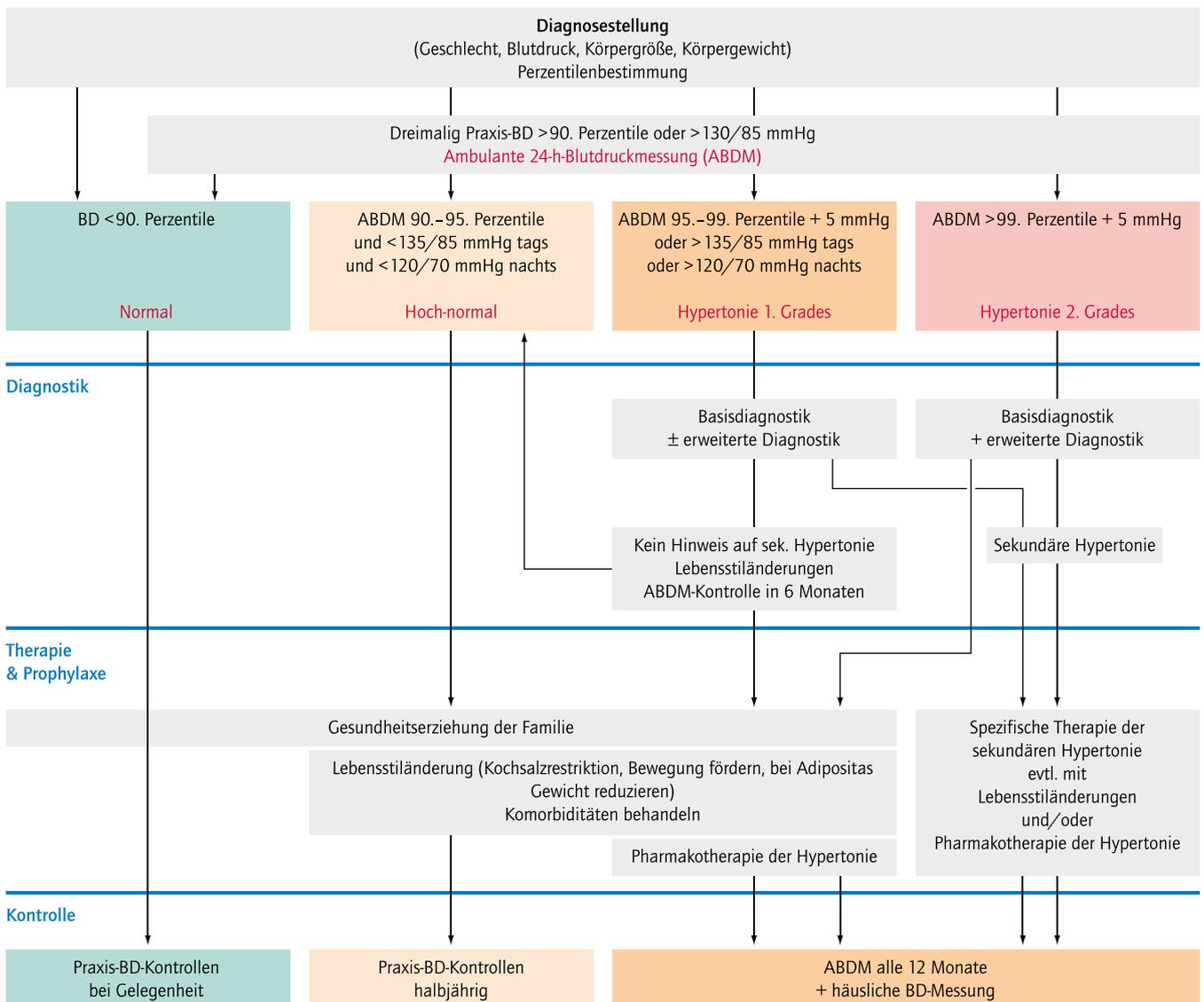


Abb. 1. Algorithmus zur Abklärung und Therapie einer arteriellen Hypertonie [mod. nach 29]; ABDM: ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung; BD: Blutdruck

# SGLT2-Inhibitoren

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage ist falsch? Negative Auswirkungen einer insulinotropen Therapie betreffen vor allem Diabetiker mit

- A längerer Krankheitsdauer
- B Neigungen zu Hyperglykämien
- C kardiovaskulären Erkrankungen
- D schwer erreichbarem Therapieziel

### 2. Was stimmt?

- A Im Ultrafiltrat erscheinen etwa 80 g Glucose
- B Beim Gesunden werden etwa 50% der primär filtrierten Glucose rückresorbiert
- C Die Rückresorption der Glucose in der Niere ist insulinabhängig
- D In der Niere findet eine relevante Glukoneogenese statt

### 3. SGLT1 und -2. Was ist falsch?

- A SGLT1 ist im Darm lokalisiert
- B SGLT1 ist in der Niere lokalisiert
- C SGLT2 ist im Darm lokalisiert
- D SGLT2 ist in der Niere lokalisiert

### 4. Was ist falsch? Hemmung von SGLT2

- A führt zur Ausscheidung von 280 kcal/Tag
- B führt zur Ausscheidung von 70 g Glucose
- C erhöht die Harnmenge um 375 ml/Tag
- D erhöht reflektorisch den Blutdruck

### 5. Dapagliflozin. Welche Aussage ist richtig?

- A Wirkung hauptsächlich durch Metaboliten
- B Elimination hauptsächlich durch Harn
- C Wird hauptsächlich unverändert ausgeschieden
- D Hemmt CYP-3A4

### 6. Welche Aussage ist richtig? Empagliflozin

- A wird im Plasma hauptsächlich in Form seiner Metaboliten wiedergefunden
- B wird fast nur über den Stuhl ausgeschieden
- C hemmt UGT1A1
- D zeigt keine relevante Interaktion mit CYP-Enzymen

### 7. Nebenwirkungen. Welche Aussage ist falsch? SGLT2-Inhibitoren

- A verringern die Körperfettmasse
- B erhöhen das Risiko für Hypoglykämien im Vergleich zu anderen Antidiabetika
- C zeigen ein erhöhtes Risiko für Hypotensionen
- D erhöhen das Risiko von Harnwegs- und Genitalinfekten auch bei Männern

### 8. Leberfunktionsstörung. Was ist falsch?

- A Leicht oder moderat: Dosisanpassung von Dapagliflozin nicht erforderlich
- B Leicht oder moderat: Dosisanpassung nach Bestimmung der Serumspiegel von Empagliflozin
- C Schwere Leberfunktionsstörung: Anfangsdosis Dapagliflozin 5 mg
- D Schwere Leberfunktionsstörung: Von der Anwendung von Empagliflozin wird abgeraten

### 9. Zulassung der SGLT2-Inhibitoren. Was ist richtig?

- A Zur Monotherapie, wenn Bewegung und Diät nicht ausreichen
- B Zur Monotherapie, wenn Bewegung und Diät nicht ausreichen und Metformin kontraindiziert ist
- C Als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika, wenn keine ausreichende Gewichtsabnahme erreicht wird
- D Keine Zulassung in Kombination mit Insulin

### 10. Kontrolle der Nierenfunktion. Was ist falsch?

- A Vor Beginn der Therapie
- B Vor Beginn einer Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können
- C Wenn sich die Nierenfunktion einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert
- D Mindestens alle zwei Jahre

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de) > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

### Lösungen aus Heft 03/2015

1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B, 8C, 9A, 10C



# Lernen + Punkten mit der AMT

## SGLT2-Inhibitoren

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2014/358; 1.1.2015–15.1.2016) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-  
Bitte in Druckschrift ausfüllen

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Name, Vorname	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.  
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

**Ihr Fortbildungspunkt**

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum: 1. Mai 2015 bis 15. Juni 2015)

AMT-Redaktion, Stuttgart

---

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juni 2015** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61  
  
70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)			A	B	C	D
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

# Teduglutid

## Neues GLP-2-Analogon verbessert die intestinale Adaptation bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom



Bettina Hellwig, Konstanz

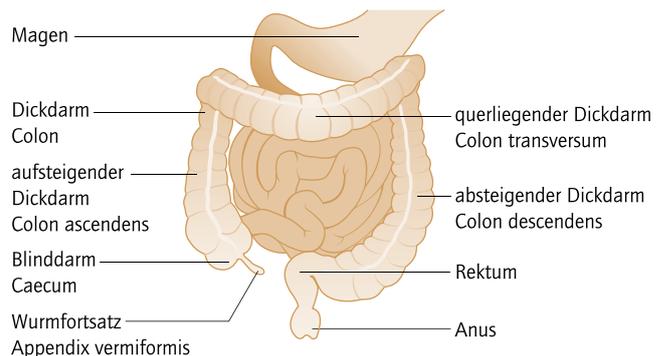
Das GLP-2-Analogon Teduglutid (Revestive®) ist seit September 2014 in Deutschland zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms (Short bowel syndrome, SBS) bei Erwachsenen auf dem Markt. Der neue Wirkstoff verbessert Struktur und Funktion der Darmschleimhaut und sorgt dafür, dass Flüssigkeit und Nährstoffe im Gastrointestinaltrakt besser resorbiert werden. Dadurch ermöglicht er eine Reduktion der parenteralen Nährstoffzufuhr. In Europa und in den USA hat Teduglutid den Orphan-Drug-Status erhalten.

*Arzneimitteltherapie 2015;33:149–53.*

Vor allem Patienten, die große Volumen an parenteraler Ernährung benötigen, können von einer solchen Verringerung profitieren. Patienten, die nur auf geringe Mengen angewiesen sind, können unter der Anwendung von Teduglutid in manchen Fällen ihre parenterale Ernährung sogar ganz absetzen [1, 6].

### Indikationsgebiet

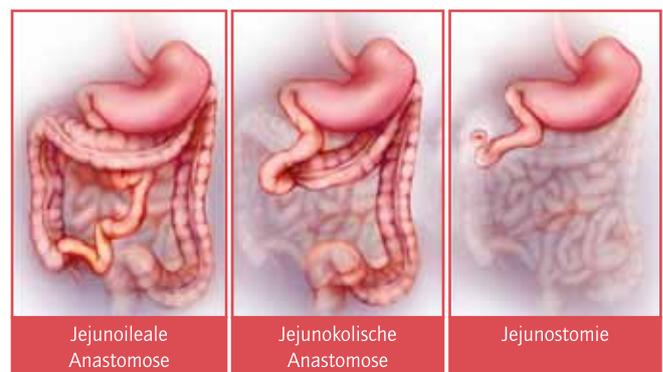
Ein Kurzdarmsyndrom (**Infokasten 1**) ist durch den Funktionsverlust von Teilen des Dünndarms gekennzeichnet. Bei Erwachsenen tritt eine solche Störung meistens als Folge einer operativen Entfernung von Dünndarmabschnitten auf, unter anderem bei Morbus Crohn, einem Mesenterialinfarkt, Karzinomen, Verletzungen im Bauchraum oder Darmverschlingungen (**Abb. 1**).



**Abb. 1.** Teduglutid kann die intestinale Adaptation beim Kurzdarmsyndrom nach einer operativen Entfernung von Teilen des Dünndarms (**Abb. 2**) oder bei einem Funktionsverlust verbessern

**Infokasten 1:**  
**Definition Kurzdarmsyndrom**  
 Durch eine Verringerung der Resorptionsfläche des Darms ist die Fähigkeit vorübergehend oder dauerhaft eingeschränkt, den Eiweiß- und Energiestatus, den Flüssigkeits- und Elektrolytstatus sowie den Mikronährstoffstatus mit normaler Kost aufrechtzuerhalten [12]

Da Duodenum, Jejunum und Ileum unterschiedliche Aufgaben bei der Verdauung und Resorption der Nährstoffe haben, kommt es bei einer Entfernung von Teilen des Dünndarms je nach Länge und Lokalisation zu unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen. Als Folge der Malabsorption tritt oft eine massive Diarrhö mit nachfolgender Dehydratation und Mangelernährung auf.



**Abb. 2.** Einige Arten der Darmresektion [Vorlage NPS Pharma]

Dr. rer. nat. Bettina Hellwig, Am Guckenhühl 13, 78465 Konstanz, E-Mail: bhellwig@bettina-hellwig.de

Es können klinisch drei Phasen des Kurzdarmsyndroms unterschieden werden. Die Hypersekretionsphase tritt unmittelbar nach einer Operation beziehungsweise eines funktionellen Darmverlustes ein und ist gekennzeichnet durch einen ausgeprägten Flüssigkeits- und Elektrolytverlust infolge einer massiven Diarrhö. Es folgen die Adaptationsphase, welche bis zu zwei Jahre andauern kann, und schließlich die Erhaltungs- und Stabilisierungsphase.

In der Regel passen sich die verbleibenden Teile des Dünndarms innerhalb des ersten Jahres strukturell und funktionell den neuen Gegebenheiten an und gewinnen ihre Absorptionskapazität zurück, sodass die Ausfälle zumindest teilweise kompensiert werden können. Im Verlauf dieser intestinalen Adaptation kommt es zu einer Kryptenzell-Hyperplasie, zu einer verstärkten Zottenhöhe und Kryptentiefe, einer Erhöhung der Transportproteinaktivität auf der epithelialen Oberfläche sowie einer Proliferation der Enterozyten.

Um die verbleibende Resorptionskapazität maximal zu nutzen und die intestinale Adaptation anzustoßen, benötigt der Darm einen kontinuierlichen Kontakt mit Nahrung. Deshalb wird bereits unmittelbar nach der Operation mit einer *enteralen* Ernährung begonnen, bei der die orale Nahrungszufuhr optimiert wird (**Infokasten 2**).

**Infokasten 2:**

**Stadieneinteilung des Kurzdarmsyndroms**

Im selbstlimitierenden Stadium des Kurzdarmsyndroms besteht nach Abschluss der Adaptationsphase erneut eine vollständige Darmfunktionalität. Während beim Kurzdarmsyndrom mit passagerem Darmversagen „intestinal failure“ eine längere Adaptationsphase zur vollständigen Stabilisierung erforderlich ist, bezeichnet ein chronisches Darmversagen einen Zustand, der eine dauerhafte parenterale bzw. gemischt enteral-/parenterale Ernährung erforderlich macht [9]

Eine solche Ernährungstherapie wird jedoch von Patienten mit schwerer Malabsorption nicht immer gut vertragen und hilft unter Umständen nicht immer, das vollständige resorptive Potenzial des Darmtrakts wieder zu erlangen [10, 11].

Spätestens bei Ausbildung eines Kurzdarmsyndroms müssen die Patienten eine auf ihr Krankheitsbild abgestimmte Ernährungstherapie erhalten. Viele Betroffene benötigen dann je nach Ausmaß der Störung dauerhaft zusätzlich eine *parenterale* Ernährung, um ausreichend mit Flüssigkeit und Nährstoffen versorgt zu werden. Zu den Risiken einer parenteralen Ernährung gehören schwerwiegende Komplikationen wie lebensbedrohliche Infektionen, Thrombosen sowie Leber- und Nierenschäden.

Teduglutid wird eingesetzt, um die intestinale Adaptation zu fördern und so die Abhängigkeit von einer parenteralen Ernährung zu verringern. Als GLP-2-Analogen imitiert es die Einflüsse der Glucagon-like-Peptide-1 und -2 (GLP-1 und GLP-2) auf die Darmfunktion. Zu den weiteren natürlichen endogenen Faktoren, die diese unterstützen, gehören das menschliche Wachstumshormon, der epidermale Wachstumsfaktor, Enteroglucagon, Cholecystokinin, Gastrin, Insulin und Neurotensin.

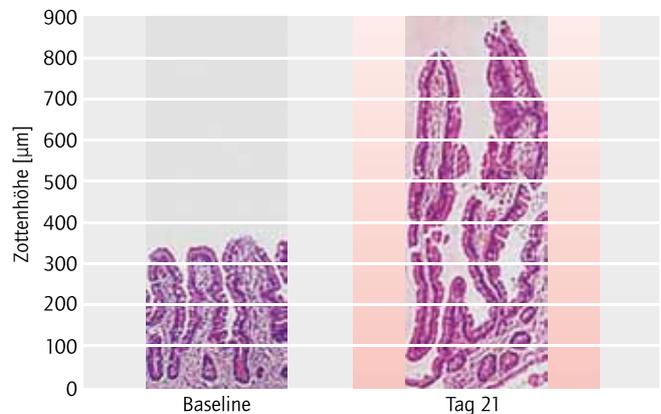
Das menschliche GLP-2 ist ein Peptid, das aus 33 Aminosäuren besteht. Nach der Nahrungsaufnahme wird es von intestinalen L-Zellen aus der Darmschleimhaut und aus dem Dickdarm sezerniert und fördert die intestinale Absorption der Nährstoffe. Unter anderem führt es zu einer Erhöhung des intestinalen und portalen Blutflusses, hemmt die Sekretion der Magensäure und senkt die gastrointestinale Motilität. Nachdem es seine Wirkung entfaltet hat, wird es rasch durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) abgebaut. Seine Halbwertszeit liegt bei rund sieben Minuten [1, 14, 15].

**Pharmakologie**

**Pharmakodynamik**

Teduglutid ist ein rekombinantes Analogon des körpereigenen Glucagon-like Peptide 2 (GLP-2) und besteht wie dieses aus 33 Aminosäuren. Teduglutid wirkt genauso wie die natürliche Substanz, hat aber mit zwei Stunden eine längere Halbwertszeit. Diese Verlängerung ist durch den Austausch der Aminosäure Alanin gegen Glycin an der zweiten Position am N-terminalen Ende bedingt. Dadurch verzögert sich bei Teduglutid der Abbau durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV), und die Halbwertszeit verlängert sich.

Wie GLP-2 erhöht auch Teduglutid den intestinalen und den portalen Blutfluss, hemmt die Sekretion von Magensäure und senkt die gastrointestinale Motilität. Zudem wirkt Teduglutid auf die Darmschleimhaut. In präklinischen Studien konnte Teduglutid *in vivo* die Integrität der Darmschleimhaut bewahren, indem es ihre Reparatur und ihr Wachstum förderte. Auch führte es zu einer Vergrößerung der Darmzotten und einer Vertiefung der Krypten in der Darmmukosa. Dadurch verbessert sich die Absorption von Nährstoffen und Flüssigkeiten aus dem Darm [15] (**Abb. 3**). Nach einem chirurgischen Eingriff am Darm sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden, in der sich die Darmfunktion an die verringerte Darmgröße angleicht. Die Therapie mit Teduglutid sollte erst dann begonnen werden, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Darmfunktion stabil ist. Vor Beginn der Therapie sollte außerdem eine Optimierung und Stabilisierung der



**Abb. 3.** Beispiel für eine erhöhte Zottenhöhe bei einem Patienten mit KDS, der im Rahmen der Machbarkeitsstudie 21 Tage lang 0,10 mg/kg/Tag Teduglutid erhielt [Vorlage NPS Pharma].

Bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom und End-Jejunostomien erhöhte Teduglutid deutlich die Zottenhöhe (+38%, p=0,030) [7]

intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr angestrebt werden.

In Studien angewendet wurde Teduglutid bisher ausschließlich bei Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom in der späten Adaptationsphase beziehungsweise bereits in der Stabilisierungs- und Erhaltungsphase. Zu diesem Zeitpunkt hat sich ein individuell stabiler enteraler und/oder parenteraler Supplementationsbedarf eingestellt und es ist unter konservativ diätischen Maßnahmen („Weaning von der parenteralen Ernährung“) eine durchgreifende Besserung nicht mehr zu erwarten.

Der Effekt der Behandlung mit Teduglutid sollte nach sechs Monaten beurteilt werden. Dabei sind individuelle Behandlungsziele und Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Wenn keine allgemeine Verbesserung der Beschwerden erzielt wird, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Auch wenn Patienten nicht mehr parenteral ernährt werden müssen, sollten sie die Behandlung fortsetzen [16].

## Pharmakokinetik

Einige wichtige pharmakokinetische Parameter von Teduglutid sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Teduglutid

Absolute Bioverfügbarkeit	88 %
Zeit ( $t_{max}$ ) bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach s. c. Injektion	3-5 Stunden
Verteilungsvolumen nach subkutaner Injektion	26 l
Metabolismus	Abbau durch Peptidasen
Exkretion	Renal
Plasma-Clearance nach i. v. Verabreichung	Etwas 127 ml/Stunde und kg, entspricht der glomerulären Filtrationsrate (GFR)
Terminale Eliminationshalbwertszeit	Etwas 2 Stunden

## Klinische Studien

### Daten zur Wirksamkeit von Teduglutid

Teduglutid wurde in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom untersucht. Eingesetzt wurden Dosierungen von 0,05 mg/kg/Tag und 0,10 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren [1-5, 8, 13].

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie *STEPS* [5] wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Teduglutid bei 86 Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom getestet, die zuvor als Einschlusskriterium über eine Dauer von mindestens zwölf Monaten an mindestens drei Tagen pro Woche parenteral ernährt werden mussten.

### Studiendesign und -ziel

Die Probanden wurden in 29 Zentren in Nordamerika und Europa aufgenommen. Die Studie umfasste eine anfängliche Optimierungs- und Stabilisierungsperiode bei der parenteralen Ernährung.

Anschließend wurden die Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Hälfte von ihnen erhielt 24 Wochen lang entweder 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht Teduglu-

tid subkutan, die andere Hälfte ein Placebo. 78 Patienten nahmen bis zum Ende an der Studie teil.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die bis Woche 20 bei der parenteralen Ernährung eine Reduktion des wöchentlichen Volumens von 20% oder mehr erzielten und dieses Ansprechen gegenüber der Basislinie bis Woche 24 aufrechterhielten. Zu den sekundären Studienendpunkten gehörten neben einer Reduktion der parenteralen Ernährung die direkten Auswirkungen der verbesserten Flüssigkeitsaufnahme des Darms.

### Studienergebnisse

In der Teduglutid-Gruppe konnten 63% (27/43) der Patienten ihren Bedarf an parenteraler Ernährung in der 20. und 24. Woche im Vergleich zur Ausgangssituation um mindestens 20% reduzieren. In der Placebo-Gruppe war dieser Anteil mit 13 von 43 Patienten (30%) statistisch signifikant geringer ( $p=0,002$ ). 54% der Patienten konnten mindestens einen Tag pro Woche weniger parental ernährt werden, gegenüber 23% in der Placebo-Gruppe ( $p \leq 0,005$ ).

Die Patienten der Teduglutid-Gruppe konnten innerhalb von 24 Wochen ihren Bedarf an parenteraler Ernährung um durchschnittlich 4,4 l/Woche reduzieren, wobei die Ausgangsmenge vor der Behandlung bei 12,9 l gelegen hatte. Die Patienten der Placebo-Gruppe erzielten lediglich eine Verringerung von 2,3 l/Woche gegenüber einer vor der Behandlung ermittelten Basismenge von 13,2 l/Woche ( $p \leq 0,001$ ).

Mehr als 97% der Teilnehmer der *STEPS*-Studie, die die entsprechenden Kriterien erfüllten, entschieden sich auch für die Teilnahme an *STEPS-2* [2]. In dieser offenen Fortsetzungsstudie erhielten alle Teilnehmer für maximal weitere 24 Monate eine Therapie mit Teduglutid. Dabei erhöhte sich die Anzahl der Patienten, die komplett ohne Infusionsernährung auskamen oder infusionsfreie Tage pro Woche gewinnen konnten, im zweiten Jahr weiter. Die mittlere Reduktion des Infusionsvolumens lag bei 7,6 l/Woche. Bei Abschluss von *STEPS-2* benötigten 13 Patienten (von ursprünglich 88 eingeschlossenen) keine weitere parenterale Unterstützung. 93% der Patienten, die mit Teduglutid behandelt wurden, zeigten ein klinisches Ansprechen.

Mittlerweile liegen auch die Daten von 14 Patienten aus *STEPS-3* [3] vor, einer einjährigen Erweiterungsstudie von *STEPS-2*, in der sich eine weiterhin anhaltende Wirkung von Teduglutid zeigte.

### Daten zur Verträglichkeit

In klinischen Studien traten bei 52% der Patienten ( $n=109$ ), die mit einer Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag und 0,10 mg/kg/Tag bis zu 24 Wochen lang behandelt wurden, unter der Therapie mit Teduglutid unerwünschte Ereignisse auf; unter der Placebo-Therapie war dies bei 36% der Patienten der Fall [1, 16].

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinaler Natur. Dazu gehörten abdominale Schmerzen und Blähungen (49%), Atemwegsinfektionen (28%), Übelkeit (27%), Reaktionen an der Injektionsstelle (21%), Kopfschmerzen (17%), Erbrechen (14%) und periphere Ödeme

(10%). Die Mehrheit der Reaktionen war leicht oder mäßig stark ausgeprägt.

Bei Auftreten von Symptomen, die einem Krankheitsbild der Gallenblase beziehungsweise der Gallenwege zugeordnet werden können, bei Affektion der Bauchspeicheldrüse oder rezidivierenden (Sub-)Ileuszuständen wird empfohlen, die Therapie passager zu unterbrechen und die Indikation zur Wiederaufnahme der Behandlung mit Teduglutid streng zu stellen.

Teduglutid kann das Wachstum von Zellen in der Darmwand stimulieren und dadurch theoretisch das Risiko für Neoplasien im Dünndarm und/oder Kolon erhöhen. Nach den bisherigen klinischen Daten lässt sich ein solches Risiko weder bestätigen noch ausschließen. Im Rahmen der klinischen Studien wurde das Wachstum von gutartigen Darmpolypen beobachtet. Deren Häufigkeit war jedoch in der Verum-Gruppe nicht höher als bei den Patienten unter Placebo. Zu Beginn einer Behandlung mit Teduglutid sollte eine Index-Koloskopie mit vollständiger endoskopischer Entfernung etwaiger Kolonpolypen erfolgen. Während der ersten beiden Behandlungsjahre wird eine jährliche Nachfolgekoloskopie empfohlen. Weitere Koloskopie-Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren wiederholt werden, wenn nicht individuell engmaschigere Kontrollen als notwendig erachtet werden. Im Falle einer Malignität ist die Behandlung mit Teduglutid zu beenden.

Bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung oder einem Malignitätsverdacht ist die Behandlung mit Teduglutid kontraindiziert. Dies gilt auch für Patienten mit zurückliegenden malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes einschließlich des hepatobiliären Systems innerhalb eines zurückliegenden Zeitraums von fünf Jahren. Weil sich unter der Therapie mit Teduglutid die Flüssigkeitsabsorption aus dem Darm erhöht, sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Hypertonie hinsichtlich einer Flüssigkeitsretention überwacht werden, insbesondere bei Therapiebeginn. Sie sollten darauf hingewiesen werden, bei Anzeichen einer Herzschwäche, wie einer plötzlichen Gewichtszunahme, Schwellungen der Fußknöchel und/oder einer Dyspnoe, ihren Arzt aufzusuchen. Generell kann eine Flüssigkeitsretention durch angemessene und rechtzeitige Bewertung des Bedarfs an parenteraler Ernährung vermieden werden. Da sich beim Absetzen das Risiko für eine Dehydrierung erhöht, sollte ein solches nur mit Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten, die täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht Teduglutid für bis zu 30 Monate im Rahmen der Langzeit-Verlängerungsstudien erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet. In STEPS-3 entwickelten drei Patienten spezifische Antikörper gegen Teduglutid, was aber weder Wirkung noch Sicherheit der Therapie zu beeinträchtigen schien.

### Daten zu Wechselwirkungen

Es wurden bislang keine Untersuchungen zur Erfassung von Arzneimittel-Wechselwirkungen publiziert. Eine In-vitro-Studie zeigte, dass Teduglutid Cytochrom-P450-Enzyme nicht inhibiert.

Basierend auf der pharmakodynamischen Wirkung von Teduglutid besteht die Möglichkeit einer erhöhten Absorption der Begleitmedikation. Deshalb sollten Patienten, die eine orale Begleitmedikation erhalten, welche eine Dosistitration erfordert oder einen engen therapeutischen Bereich hat, aufgrund eventuell erhöhter Absorption sorgfältig überwacht werden.

### Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

#### Zulassungsstatus

Teduglutid ist seit August 2012 in der Europäischen Union zugelassen und wurde im September 2014 in Deutschland eingeführt.

#### Dosierungsempfehlungen

Teduglutid steht in Form eines Pulvers mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung (10 mg/ml).

Teduglutid wird einmal täglich in Form der rekonstituierten Lösung in einer Dosis von 0,05 mg/kg Körpergewicht subkutan injiziert. Das Präparat darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Das benötigte Volumen kann anhand einer Tabelle in der Fachinformation ermittelt werden. Bei Unverträglichkeiten kann eine Verminderung der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden.

Für die Injektion sollte jedes Mal ein anderer Teil des Abdomens als Injektionsstelle gewählt werden. Wird eine Injektion ins Abdomen durch Schmerzen, narbiges oder verhärtetes Gewebe behindert, kann sie auch in den Oberschenkel erfolgen. Falls eine Dosis vergessen wird, muss die Injektion so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erforderlich. Auch bei Patienten mit einer leicht ausgeprägten Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Basierend auf einer klinischen Studie mit Patienten im Child-Pugh-Stadium B ist eine Dosisanpassung bei leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) und bei Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen wird empfohlen, die tägliche Dosis zu halbieren. Klinische Studien an Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

Sicherheit und Wirksamkeit von Teduglutid bei Kindern und Heranwachsenden (< 18 Jahre) sind nicht erwiesen.

Bei Schwangeren und Stillenden sollte die Anwendung von Teduglutid wegen fehlender Daten vermieden werden.

#### Kosten der Therapie

Die Kosten einer Jahrestherapie liegen bei etwa 280 000 Euro.

#### Fazit

Das GLP-2-Analogon Teduglutid ist das erste und bisher einzige in der Europäischen Union zugelassene Arzneimittel für die gezielte Behandlung von erwachsenen Patienten mit

einem Kurzdarmsyndrom mit chronischem Darmversagen im Sinne einer „targeted therapy“. Weil die Zahl der Patienten niedrig ist, hat es den Orphan-Drug-Status erhalten. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Teduglutid zur Wiederherstellung einer normalen Darmfunktion beitragen kann und insbesondere den Bedarf einer parenteralen Ernährung zu reduzieren vermag. Einzelne Patienten konnten unter Teduglutid vollständig von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastro-intestinaler Natur, was mit der Wirkungsweise von Teduglutid und der Grunderkrankung zusammenhängt. Weil Teduglutid das Wachstum von Zellen in der Darmwand stimuliert, kann seine Anwendung möglicherweise das Risiko für Neoplasien im Darm erhöhen.

Damit neue Erkenntnisse zur Sicherheit der Substanz schnell erkannt werden können, unterliegt die Teduglutid-Behandlung einer zusätzlichen Überwachung. Bei allen Patienten sollte die Wirksamkeit und Sicherheit gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien regelmäßig und engmaschig überwacht werden.

#### Interessenskonflikterklärung

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

#### Danksagung

Die Redaktion dankt Dr. Daniel VIDAČEK und Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg, für ihre Expertise und inhaltlichen Anregungen.

#### Teduglutide: novel analogue of glucagon-like peptide 2 (GLP-2) enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome

Teduglutide (Revestive®) is a novel analogue of glucagon-like peptide 2 (GLP-2) indicated for the treatment of short bowel syndrome – intestinal failure subjects. Teduglutide enhances the structural adaptation of the small intestinal mucosa, improves intestinal absorption and enables reduction of parenteral nutrition and/or intravenous fluids in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome.

**Key words:** Teduglutide, glucagon-like peptide 2, GLP-2, short bowel syndrome, SBS, small intestine, structural adaptation, intestinal absorption

#### Literatur

1. Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: a review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Drugs* 2013;73:935–47.
2. Gabe M, Jeppesen PB, Pape UF, et al. STEPS-2, a 2-year, multicenter, open-label clinical trial: safety and efficacy of long-term teduglutide 0.05 mg/kg/day treatment of adults with intestinal failure associated with short bowel syndrome. Poster presented at the 7th European Conference on Rare Diseases & Orphan Products; May 8–10, 2014; Berlin, Germany.
3. Iyer K, Fujioka K, Boullata JL, Ziegler TR. Long-term safety and efficacy with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF): The STEPS-3 Study. Poster presented at the 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress; September 6–9, 2014; Geneva, Switzerland.
4. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011;60:902–14.
5. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Seidner DL, et al. Teduglutide, a novel analogue of glucagon-like peptide 2 (GLP-2), is effective and safe in reducing parenteral support volume in short bowel syndrome–intestinal failure subjects: Results from a 24-week, placebo-controlled phase 3 trial (STEPS). *Gastroenterology* 2011;140(Suppl 1):146.
6. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012;143:1473–81.
7. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005;54:1224–31.
8. Jeppesen PB. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome. *Drugs Today* 2013;49:599–614.
9. Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:19–31.
10. Matarese LE, Hofstetter S, Stern L, Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US. *Curr Med Res Opin* 2013;29:495–504.
11. Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:161–70.
12. O’Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:6–10.
13. O’Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, et al. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:815–23.
14. Seidner DL, Schwartz LK, Winkler MF, et al. Increased intestinal absorption in the era of teduglutide and its impact on management strategies in patients with short bowel syndrome-associated intestinal failure. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:201–11.
15. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:602–7.
16. Fachinformation zu Revestive®, Stand Mai 2014.

**Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase**

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

# Teduglutid ist das erste Arzneimittel zur spezifischen Behandlung des Kurzdarmsyndroms

 Aus Expertensicht



*Martin Storr, Starnberg*

Das Kurzdarmsyndrom ist ein seltenes Krankheitsbild, eine spezifische Therapie stand bis vor kurzem nicht zur Verfügung. 2012 erhielt Teduglutid von der European Medicines Agency (EMA) die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom in Europa. Die Zulassung basierte insbesondere auf Daten aus einer Phase-III-Studie [5]. Ob sich diese Ergebnisse im klinischen Alltag, der bei Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom sehr unterschiedlich ist, widerspiegeln, ist aktuell noch unklar.

*Arzneimitteltherapie 2015;33:154–5.*

Das Kurzdarmsyndrom tritt infolge von Dünndarmresektionen auf. Die Gründe für diese Resektionen sind vielfältig, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Karzinome, mesenteriale Infarkte oder größere Bauchtraumata sind nur einige der möglichen Ursachen [1]. Der Dünndarm hat eine ausgeprägte Adaptationsfähigkeit, sodass auch große Verluste von Dünndarmgewebe kompensiert werden können. Dennoch ist bei Einzelnen der Verlust von Dünndarm zu ausgeprägt und die Adaptations- und Kompensationsfähigkeit wird überschritten. Die Folge ist dann ein Kurzdarmsyndrom, das sich mit sehr unterschiedlichen klinischen Bildern äußert. Während bei manchen Patienten Flüssigkeits- oder Elektrolytverluste dominieren, sind bei anderen Patienten Vitamin- und Spurenelementmängel vordergründig. Bei anderen wiederum ist die Malabsorption von Nährstoffen oder eine Kombination all dieser Schwierigkeiten das Hauptproblem. Bei einem Kurzdarmsyndrom sind die Betroffenen ganz oder teilweise auf eine orale und parenterale Supplementierung angewiesen; der Bedarf an Supplementierung ist variabel.

Eine verbleibende Darmlänge von zwei Metern wird häufig als minimale Darmlänge genannt, unter der das Risiko, ein Kurzdarmsyndrom zu entwickeln, stark steigt [7]. Die nach der Darmoperation einsetzende Phase der intestinalen Adaptation ist ausgesprochen variabel und unvorhersehbar. Mechanismen der Adaptation sind Wachstum der Dünndarmzotten und Dilatation sowie Hypertrophie des verbliebenen Dünndarms. In dieser Phase der Dünndarmadaptation ist eine optimale und ausreichende Ernährung vorrangig und eine enterale Ernährung scheint die Adaptation zu fördern. Supportive Maßnahmen wie eine medikamentöse Säureblockade und eine parenterale Supplementierung von fehlenden Mikro- und Makronährstoffen

sowie von Volumen runden die Therapie ab und begleiten den Übergang in die Dauertherapie, die nach der Phase der intestinalen Adaptation beginnt. Die therapeutischen Optionen zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms nach der Phase der intestinalen Adaptation sind limitiert und beschränken sich aktuell auf ausgleichende und supportive Maßnahmen [6]. Die aktuell beste Therapiemaßnahme ist eine vorausschauende und schonende Chirurgie, die möglichst viel Dünndarm belässt [7].

## Kommentar

Mit Teduglutid (Revestive®), das 2012 von der EMA im Rahmen des Orphan-Drug-Programms zugelassen wurde, steht nun erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms zur Verfügung. Das GLP-2-Analogon Teduglutid fördert die intestinale Adaptationsfähigkeit über verschiedene Mechanismen wie eine Steigerung der Zottenhypertrophie, eine Steigerung der Schleimhautdurchblutung und eine Reduktion der Magenentleerung – um nur einige der Mechanismen zu nennen [4]. In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Teduglutid bei Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom, die die Phase der intestinalen Adaptation hinter sich haben, getestet [2, 5]. Vom Wirkungsmechanismus her erscheint ein Teduglutid-Einsatz in der Phase der intestinalen Adaptation eigentlich interessanter, da in dieser Phase die wesentlichen Adaptationsvorgänge stattfinden. Klinische Daten zu dieser Phase liegen aber leider nicht vor.

---

*Prof. Dr. Martin Storr, Zentrum für Endoskopie, Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg, E-Mail: gjdoc@gmx.com*

Es steht außer Frage, dass Teduglutid einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des Kurzdarmsyndroms darstellt. Insbesondere für diejenigen Patienten, die nach der Phase der intestinalen Adaptation noch teilweise oder sogar vollständig auf parenterale Ernährung angewiesen sind, ist Teduglutid vermutlich eine bedeutende Zukunftsperspektive. Bei denjenigen Patienten, die laut den vorliegenden Studiendaten einen möglichen Benefit haben, sollte man sich weder durch den hohen Aufwand mit der Notwendigkeit von täglichen Injektionen noch durch die unglaublich hohen Jahrestherapiekosten von etwa 280 000 Euro pro Jahr abschrecken lassen [3].

In Anbetracht des hohen Aufwands stellen sich aber auch einige Fragen, die kritisch gestellt werden sollten. Die klinischen Studien belegen einen durchschnittlichen Benefit in Bezug auf das wöchentlich infundierte Volumen parentaler Ernährung und einen Gewinn einzelner infusionsfreier Tage. Hier besteht hoher Bedarf an zusätzlicher Information. Welche Patienten profitieren überdurchschnittlich gut, welche unterdurchschnittlich schlecht? Diese Informationen erscheinen notwendig, da der hohe Aufwand vermutlich nur für diejenigen Patienten gerechtfertigt ist, bei denen ein überdurchschnittlich gutes Ansprechen zu erwarten ist. Ein durchschnittlich eingespartes Volumen zwischen drei und knapp fünf Litern pro Woche erscheint als zu geringer Vorteil, um alle Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom zu behandeln. Eine Identifikation der Patienten, die überdurchschnittlich gut profitieren, erscheint daher unausweichlich. Hier ist der Hersteller gefordert, mit zusätzlichen Studien diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen solch ein überdurchschnittliches Ansprechen zu erwarten ist. Bis dahin erscheint ein Einsatz von Teduglutid außerhalb von auf das Kurzdarmsyndrom spezialisierten Zentren nicht angemessen. An diesen Zentren wird sich zeigen, ob sich die Ergebnisse aus den klinischen Studien auch außerhalb solcher Studien reproduzieren lassen. Dies lässt sich von einzelnen Behandelten und den sehr individuellen Krankheitsverläufen vermutlich nur schwer beurteilen, sodass meines Erachtens die Behandlung von Patienten mit Teduglutid nur innerhalb von klinischen Studien oder zumindest im Rahmen eines bundesweiten Patientenregisters erfolgen sollte. Im Rahmen eines solchen Registers könnten möglicherweise prognostische Faktoren identifiziert werden, die uns eine bessere und gezieltere Patientenselektion erlauben. Neben den bisher gestellten Fragen bleiben aber auch weitere wichtige Fragen offen, die in zukünftigen klinischen Studien beantwortet werden sollten. Ist die durch Teduglutid erzielte intestinale Adaptation dauerhaft, also auch nach einem Absetzen des Arzneimittels nachweisbar, oder besteht die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie? Wird durch die Reduktion der wöchentlichen Infusionsmenge auch eine Steigerung der Lebensqualität und eine Reduktion von Komplikationen der parenterale Ernährung erzielt? Ist mit langfristigen Nebenwirkungen zu rechnen? Gerade bei einem Hypertrophie fördernden Arzneimittel erscheint es möglich, dass Karzinomentstehung und Karzinomwachstum gefördert werden. Wie verhalten sich Darmpolypen unter einer Teduglutid-Behandlung und ist eine regelmäßige endoskopische Kontrolle erforderlich? Gibt es Daten, die die Sicherheit von Teduglutid in

der langfristigen Therapie belegen? Streng genommen ist es aufgrund der Vielzahl der offenen Fragen eigentlich zu früh, Teduglutid jetzt schon beim Patienten einzusetzen. Andererseits kann Teduglutid in Anbetracht fehlender Alternativen in Einzelfällen aber auch nicht zurückgehalten werden. Die Patienten sollten eben über die vielen offenen Fragen, insbesondere bei einem langfristigen Einsatz, aufgeklärt werden.

Abschließend ist es in höchstem Maße erfreulich, dass mit Teduglutid ein Arzneimittel zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms getestet und zugelassen wurde. Für einen sinnvollen Einsatz am Patienten bedarf es bis zur Beantwortung der zahlreichen offenen Fragen eigentlich nur noch einer Registerstudie, in der die behandelten Patienten erfasst werden können. Außerhalb solcher Studien oder außerhalb von spezialisierten Zentren sollte Teduglutid allenfalls zurückhaltend eingesetzt werden.

**Prof. Dr. Martin Storr** promovierte nach seiner Approbation als Arzt an der Technischen Universität München auf dem Gebiet der Neurogastroenterologie. Dem Studium folgten die Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt im Bereich der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen und 2005 habilitierte er mit einer Arbeit über neue therapeutische Möglichkeiten zur Beeinflussung gastrointestinaler Motilität. Bis heute hat er mehr als 150 wissenschaftliche Originalarbeiten und Übersichtsartikel publiziert. 2008 wurde er an der Universität Calgary, Kanada, zum Associate Professor und 2013 an der LMU München zum apl. Professor ernannt. Für die Arzneimitteltherapie (AMT) referiert er zu ausgewählten Themen aus dem Bereich Gastroenterologie.



#### Interessenkonflikterklärung

MS gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

#### Literatur

1. DiBaise JK. Short bowel syndrome and small bowel transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:128–33.
2. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011;60:902–14.
3. Jeppesen PB. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:14–20.
4. Mardini HE, de Villiers WJ. Teduglutide in intestinal adaptation and repair: light at the end of the tunnel. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:945–51.
5. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:815–23.
6. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2014. doi: 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
7. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:14S–22S.

# Opioid-Analgetika bei nicht tumorbedingten Schmerzen

## Neue S3-Leitlinie der AWMF zur Opioid-Langzeittherapie erschienen

Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Unter Federführung der Deutschen Schmerzgesellschaft e. V. hat die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) überarbeitet. Damit stehen wieder aktuelle, Evidenz- und Experten-geprüfte Nutzen-Risiko-Empfehlungen für die Behandlung schwerer chronischer Schmerzen zur Verfügung.

*Arzneimitteltherapie 2015;33:156-61.*

Die Langzeittherapie mit Opioid-haltigen Analgetika ist eine wichtige medikamentöse Therapieoption bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen (CNLS) insbesondere des muskuloskelettalen Systems sowie bei neuropathischen Schmerzen.

Dies sind die Haupteinsatzgebiete für eine Langzeitbehandlung mit Opioid-haltigen Analgetika – einer Behandlungsoption, die in den letzten Jahren deutlich mehr als bisher genutzt wurde. Allerdings existieren auch Hinweise für eine Zunahme von Fehlversorgungungen zum Beispiel bei Patienten mit Schmerzen auf der Grundlage von funktionellen oder somatoformen Störungen, insbesondere beim Fibromyalgiesyndrom.

Diese Fehlentwicklung zusammen mit möglichen Unsicherheiten der nicht ganz unumstrittenen Opioid-Langzeittherapie sowie einige neue wichtige Studien zu diesem Thema waren Gründe für die Aktualisierung der vorliegenden S3-Leitlinie. Bezüglich des grundsätzlichen Stellenwerts von Opioid-Analgetika in der Behandlung chronischer Schmerzen bei den einzelnen Krankheitsbildern verweisen die Leitlinienautoren auf die entsprechenden deutschen S3-Leitlinien.

### Begriffsbestimmungen und Methodik

Berücksichtigt wurden in der neuen Leitlinie selektive Opioidrezeptoragonisten, gegebenenfalls in Kombination mit Substanzen zur Reduktion von missbräuchlicher Anwendung und von Obstipation, sowie Substanzen mit gemischten opioidergen und nicht-opioidergen Wirkungsmechanismen (Buprenorphin, Tramadol und Tapentadol). Nicht berücksichtigt wurden weitere Substanzen mit gemischtem Rezeptorprofil wie Ketamin, die in der Opioid-Langzeittherapie in Deutschland keine Verwendung finden, der mittlerweile vom Markt genommene selektive Opioidrezeptoragonist Propoxyphen sowie Mischpräparate aus Opioiden und Nicht-Opioiden (z. B. Codein plus Paracetamol).

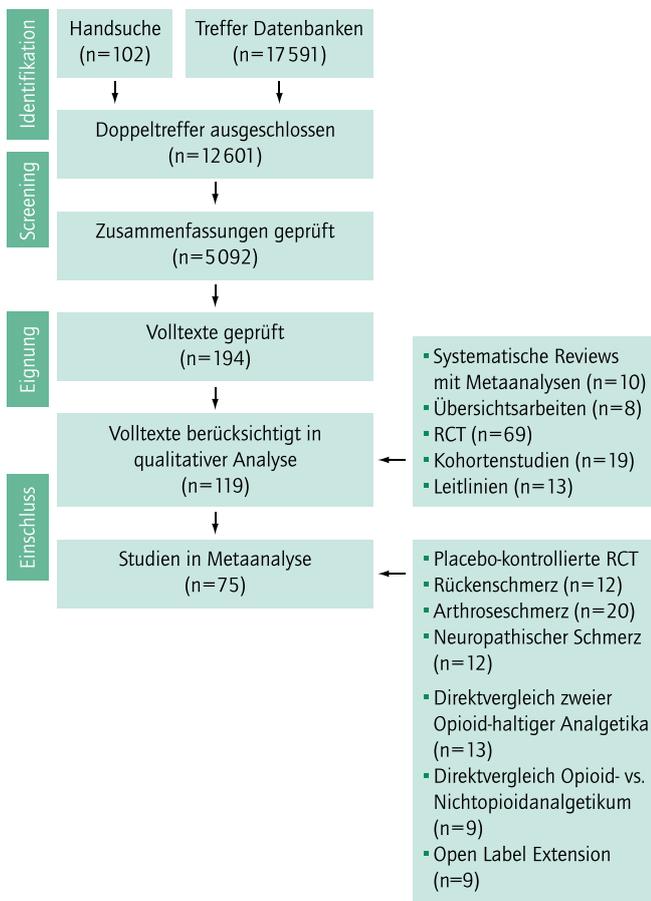


Abb. 1. Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche [Häuser W, Bock F, Engeser P, et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. Dtsch Arztebl Int 2014;111:732-40.]; Weitere Details zur Methodik enthält der Methodenteil der Leitlinie [2]

Dr. Barbara Kreutzkamp, Nagelshof 15, 22559 Hamburg, E-Mail: barkreutz@t-online.de

Als Langzeittherapie definierte man eine Behandlungsdauer von mehr als drei Monaten (inkl. Titrationsphase, ohne Ausschleichphase).

Für die Evidenzbewertung herangezogen wurden randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit eventuell offenen Extensionsphasen sowie Kohortenstudien, daneben eine systematische Übersichtsarbeit zu Leitlinien für die Therapie mit Opioid-haltigen Analgetika bei CNTS sowie systematische Reviews und Metaanalysen. 75 Studien konnten ausgewertet werden (Abb. 1).

## Konsensusverfahren und Empfehlungsstärken

Die Schlüsselfragen und die entsprechenden Empfehlungen der Leitlinie erstellte eine Steuergruppe in insgesamt 14 Delphi-Runden. Über die daraus erarbeiteten Empfehlungsvorschläge stimmten die Vertreter der Konsensusgruppe (Experten aus 22 Fachgesellschaften sowie Patientenvertreter) online ab. Es folgten eine abschließende Konsensuskonferenz mit allen Vertretern der Konsensusgruppe sowie eine anschließende öffentliche Diskussion der Ergebnisse bis zum 31. August 2014.

Eine AWMF-Leitlinie berücksichtigt als Kriterien für eine Empfehlung drei Punkte: Das *Evidenzlevel* gibt Auskunft über die Anzahl beziehungsweise die Qualität von kontrollierten klinischen Studien zu einer bestimmten Fragestellung im Rahmen der Behandlung. Ein Evidenzlevel von 1 oder 2 deutet auf eine durch Studien adäquater Methodik gesicherte Maßnahme hin. Für Indikationen, die nicht sehr häufig sind oder bei denen die Behandlung langjährig allgemein akzeptiert und praktiziert wird, sind nicht immer kontrollierte Studien vorhanden. Hier beurteilen die Experten aufgrund ihrer Erfahrungen die Interventionsmethode – das Evidenzlevel ist allerdings niedrig.

Ableitet von den Evidenzgraden formulieren die AWMF-Leitlinien dann „*Empfehlungsstärken*“ für eine Maßnahme („Starke Empfehlung“, „Empfehlung“, „offene Empfehlung“, „negative Empfehlung“, „stark negative Empfehlung“). Je höher das Evidenzlevel, desto stärker ist in der Regel die Empfehlung. Die Experten berücksichtigen bei ihren Empfehlungen aber nicht nur die klinische Studienlage, sondern auch die Übertragbarkeit in die Praxis: Sind die Ergebnisse klinisch relevant und bei der Patientengruppe überhaupt ein- und durchsetzbar, sind die Methoden ethisch vertretbar? So kann es vorkommen, dass trotz hohem Evidenzlevel eine Methode eine geringere Empfehlungsstärke erhält als es das Evidenzlevel erwarten lässt. Das ist in dieser Leitlinie häufig geschehen. Die Gründe, die zu dieser Änderung führten, sind in der Langfassung der Leitlinie ausführlich dargestellt. Als weitere Empfehlungskategorie gibt es noch den *klinischen Konsenspunkt* (KKP). Er wird bei guter klinischer Praxis, aufgrund der klinischen Erfahrungen der Experten oder für ein etabliertes Standardverfahren vergeben, bei dem keine weitere Erforschung möglich oder angestrebt ist.

Die *Stärke des Konsensus* („starker Konsens“, „Konsens“, „mehrheitliche Zustimmung“, „kein Konsens“) wird auf der abschließenden Leitlinienkonferenz festgelegt.

### Infokasten 1

#### Konsensusgesicherte Indikationsempfehlungen

Mögliche Indikationen für eine vier- bis zwölfwöchige Schmerztherapie mit Opioid-haltigen Analgetika sind die folgenden chronischen Schmerzsyndrome:

- Chronische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie\*, Postzosterneuralgie\* und Polyneuropathien anderer Ursache (z. B. alkoholtoxisch oder medikamentös bedingt)\*\*
- Chronischer Phantomschmerz\*
- Chronische Schmerzen nach Rückenmarksverletzung\* und Radikulopathie\* und bei Gehirnläsionen (z. B. multiple Sklerose, Zustand nach Thalamusinfarkt)\*\*
- Chronische sekundäre Kopfschmerzen (z. B. nach Subarachnoidalblutung)\*\*
- Chronische Schmerzen bei Arthrose\* sowie chronische Rückenschmerzen\*
- Chronische Schmerzen bei Osteoporose (Wirbelbruch)\*\*
- Chronische Schmerzen beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom Typ I und II\*\*
- Chronische Schmerzen bei rheumatoider Arthritis\* und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie z. B. systemischer Lupus erythematodes, seronegative Spondylarthritiden\*\*
- Chronische postoperative Schmerzen\*\*
- Chronische Schmerzen bei ischämischen und entzündlich arteriellen Verschlusskrankheiten\*\*
- Chronische Schmerzen bei Dekubitus vom Grad 3 und 4\*\*
- Chronische Schmerzen bei fixierten Kontrakturen bei pflegebedürftigen Patienten\*\*

\* Evidenzbasiert; \*\* individueller Therapieversuch, keine Evidenz aus klinischen Studien

## Indikationen für eine Opioid-Langzeittherapie

Eine Übersicht über die verschiedenen konsentierten Indikationen gibt **Infokasten 1**. Die meisten der dort aufgeführten Indikationen mit chronischen Schmerzen erhielten die Konsensusstärke „starker Konsens“. Unterschiedlich waren dagegen die Evidenzlevel. Nicht für alle konsentierten Indikationen sind Studien vorhanden.

### Studienbelegte Indikationen

1a-Evidenzen (Tab. 1) liegen für die Indikationen diabetische Polyneuropathie, Postzosterneuralgie, chronische Schmerzen bei Arthrose und chronischer Rückenschmerz vor. Allerdings erhielt nur die Indikation *Chronische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie* von den Experten eine starke Empfehlung, es liegen in dieser Indikation Studien mit Oxycodon, Tapentadol und Tramadol vor.

Die drei anderen Indikationen erhielten eine „offene“ Empfehlungsstärke. Gründe dafür waren bei der Postzosterneuralgie u. a. eine zu geringe Patientenzahl in den Studien, außerdem waren kaum praxisrelevante Parameter überprüft worden und eine deutsche Leitlinie zu diesem Krankheitsbild fehlt bisher.

Der chronische Arthroseschmerz erhielt trotz exzellentem Evidenzlevel ebenfalls eine Abwertung des Empfehlungsgrades um zwei Stufen. Ein praxisrelevanter Grund war ein ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich

Tab. 1. Klassifizierung der Evidenzgrade [2, 4]

Klasse	Therapie
1a	Systematische Übersicht von randomisierten kontrollierten klinischen Studien
1b	Einzelne randomisierte kontrollierte klinische Studie
1c	Alles-oder-Nichts*
2a	Systematische Übersicht von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohortenstudie oder randomisierte kontrollierte klinische Studie mäßiger Qualität
2c	„Outcomes“-Research-Studien, Ökologische Studien**
3a	Systematische Übersicht von Fall-Kontrollstudien
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie
4	Fallserien (oder Kohorten-/Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität)
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder, basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

\* trifft zu, wenn vor der Behandlung alle Patienten starben, jetzt aber einige überleben oder umgekehrt

\*\* Risikofaktoren bzw. Parameter werden populationsbezogen (geographisch/temporal) untersucht

zu nichtsteroidalen Antirheumatika. Eine vergleichbare Herunterstufung auf eine offene Empfehlung erhielt der chronische Rückenschmerz. Hier ergab sich ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis für nichtmedikamentöse Verfahren wie Physiotherapie und körperliche Bewegung. Außerdem hatten die Effektstärken einiger klinischer Studien nur eine beschränkte klinische Relevanz.

2b-Evidenzen für die Langzeittherapie mit Opioiden (Tab. 1) gibt es für weitere neuropathische Schmerzsyndrome wie Phantomschmerz, Schmerz nach Rückenmarksverletzung und schmerzhafte Radikolopathie. Auch für diese Indikationen wurde allerdings nur eine offene Empfehlung für die jeweilige Indikation ausgesprochen, da die Studien zu klein oder von zu kurzer Dauer waren oder keine überzeugende klinisch relevante Besserung bei zu hoher Nebenwirkungsrate ergeben hatten.

Das 2b-Evidenzlevel der rheumatoiden Arthritis konnte die Experten ebenfalls nicht überzeugen, da die mit Tilidin durchgeführte Studie lediglich mit 20 Patienten über sechs Wochen durchgeführt wurde, fünf Patienten brachen die Studie ab. Die deutsche S3-Leitlinie zur rheumatoiden Arthritis empfiehlt Opioid-Analgetika nur in Ausnahmefällen, wenn alle anderen Therapieverfahren ausgeschöpft sind.

### Zwischenfazit

Opioid-haltige Analgetika für die Langzeittherapie über drei Monate können bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, chronischem Arthroseschmerz und chronischen neuropathischen Schmerzen wie diabetischen Polyneuropathien evidenzbasiert angeboten werden. Von einer Langzeitbehandlung profitieren Studien zufolge etwa 25% der Patienten.

### Indikationen mit Empfehlung „individueller Therapieversuch“

Es gibt noch eine Reihe weiterer Erkrankungen, die mit schweren chronischen Schmerzen einhergehen. Allerdings existiert zu keiner dieser Erkrankungen eine Placebo-kontrollierte Studie mit einer Studiendauer von mehr als vier Wochen und ausreichend hoher Patientenzahl. Zu diesen Erkrankungen gehören sekundäre Kopfschmerzen (z.B. nach Subarachnoidalblutung), chronische Schmerzen bei manifester Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen, chronische Schmerzen bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (außer rheumatoider Arthritis), z.B. systemischer Lupus erythematodes, Spondylarthritiden, chronische postoperative Schmerzen, chronischer Extremitätenschmerz bei ischämischen und entzündlichen arteriellen Verschlusskrankheiten, chronischen Schmerzen bei Dekubitus Grad 3/4, chronische Schmerzen bei fixierten Kontrakturen bei pflegebedürftigen Patienten, zentrale neuropathische Schmerzen z.B. nach Thalamusinfarkt, multipler Sklerose sowie chronisches CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom) Typ I und II.

In der Praxis hat sich eine Opioid-Langzeittherapie bei diesen Indikationen jedoch bewährt. Hinweise auf negative Effekte liegen nicht vor und die entsprechenden S3-Leitlinien zu den einzelnen Krankheitsbildern raten von einem Einsatz nicht ab. Die S3-Leitlinie empfiehlt deshalb für die genannten Indikationen einen individuellen Therapieversuch – bei praktisch allen Indikationen mit starkem Konsens, lediglich die Opioid-Behandlung bei fixierten Kontrakturen und sekundäre Kopfschmerzen erhielt die zweitbeste Konsensusstärke, nämlich „Konsens“.

### Zwischenfazit

Für einige weitere Krankheitsbilder liegen zwar keine aussagekräftigen, kontrollierten Studien vor, trotzdem sprechen sich die Experten mit starkem Konsens für eine Behandlung als „individuellen Therapieversuch“ aus.

#### Infokasten 2

##### Konsensusgesicherte Kontraindikationen

Keine Indikation für eine Schmerztherapie mit Opioid-haltigen Analgetika bestehen bei folgenden Schmerzsyndromen:

- primäre Kopfschmerzen und Migräne
- funktionelle Störungen, z. B. Fibromyalgiesyndrom
- chronische Pankreatitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- chronischer Schmerz als Symptom psychischer Störungen: z. B. atypische Depression, generalisierte Angststörungen, somatoforme Schmerzstörungen
- komorbide schwere affektive Störung und/oder Suizidalität
- aktueller Missbrauch oder Weitergabe der Arzneimittel an andere Personen
- geplante oder bestehende Schwangerschaft

## Kontraindikationen für eine Opioid-Langzeittherapie

Eine Übersicht über die praktisch alle mit starkem Konsens konsentierten Kontraindikationen für eine Opioid-Langzeittherapie ist in **Infokasten 2** enthalten.

Die Begründungen:

- Primäre Kopfschmerzen und Migräne: negatives Nutzen-Schadensverhältnis, ethische Verpflichtungen, hohes Abhängigkeitspotenzial
- Schmerzen bei funktionellen/somatoformen Schmerzen: Die krankheitsspezifischen S3-Leitlinien geben für Opiode eine negative Empfehlung. Als Alternativen bieten sich meist Antidepressiva an
- Fibromyalgiesyndrom: Eine Wirksamkeit für Opiode wurde bis auf Tramadol nicht nachgewiesen. Tramadol und eine Tramadol-Paracetamol-Kombination können deshalb zeitlich befristet über vier bis zwölf Wochen gegeben werden. Alternativen zur medikamentösen Behandlung sind z. B. körperliche Bewegung und kognitive Verhaltenstherapie
- Chronischer Schmerz als Leitsymptom psychischer Störungen: Analgetika überdecken nur die psychische Störung als Ursache der chronischen Schmerzen, die Patienten sollten im Rahmen einer vertieften Exploration fachärztlich betreut werden
- Chronische Pankreatitis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Die deutschen S3-Leitlinien sprechen sich gegen den langfristigen Opioid-Einsatz in diesen Indikationen aus

### Infokasten 3

#### Praxis der Opioid-Langzeittherapie

- Eine Opioid-Therapie sollte nie als Monotherapie, sondern immer eingebunden in ein multimodales Behandlungskonzept erfolgen; hierzu gehören Selbsthilfeangebote, physikalische und/oder physiotherapeutische Verfahren z. B. mit Physiotherapie und psychotherapeutischen Verfahren und Patientenedukation
- Zusammen mit dem Patienten sollten individuelle und realistische Therapieziele erarbeitet werden
- Bei der Arzneimittelauswahl sind neben Indikation, Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen auch Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme zu berücksichtigen; eingesetzt werden Präparate mit langer Wirkdauer oder Retard-Galenik
- Die Einnahme erfolgt nach einem festen Zeitschema
- Während der Titrationsphase oder bei Dosisänderungen sollten die Patienten nicht Auto fahren
- Die optimale Dosis ist bei Eintritt der zuvor definierten individuellen Therapieziele bei geringen bzw. tolerablen Nebenwirkungen erreicht
- Das Überschreiten einer Dosis von 120 mg/Tag orales Morphinäquivalent ist Ausnahmefällen vorbehalten
- Eine länger als drei monatige Therapie ist nur bei individuellem Ansprechen bzw. Erreichen individueller Therapieziele sinnvoll
- Nach sechs Monaten sollte bei Therapieresponse mit dem Patienten die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder eines Auslassversuchs besprochen werden

## Zwischenfazit

Kontraindikationen für eine Opioid-Therapie sind vor allem primäre Kopfschmerzen sowie funktionelle und psychische Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz.

## Praxis der Opioid-Therapie

Um die Qualität und Akzeptanz der konsentierten Empfehlungen zu steigern, werden in der neuen S3-Leitlinie zur Opioid-Langzeittherapie neben den Therapieempfehlungen auch praktische Hinweise zur Durchführung der Behandlung sowie Hinweise auf Arbeitsmaterialien gegeben (**Infokasten 3**).

In den neuen Empfehlungen sind Hinweise zu finden, wie sie prinzipiell für alle Arzneimitteltherapien gelten – z. B. die partizipative Entscheidungsfindung, individuelle Auswahl der Pharmakotherapie anhand von Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Erfahrungen des Patienten und Patientenpräferenzen. Weiterhin sollten eine ausführliche medizinische und psychosoziale Anamnese insbesondere auf Hinweise psychischer Erkrankungen sowie einer Sucht-Disposition erfolgen. Patientenvereinbarungen sowie Hinweise auf die Verkehrstüchtigkeit und arbeitsplatzrelevante Aspekte werden am besten schriftlich fixiert.

Wie bei anderen Schmerztherapien ist natürlich auch bei chronischen Schmerzen ein multimodales Behandlungskonzept anzustreben. An erster Stelle stehen Selbsthilfeangebote sowie physikalische und/oder physiotherapeutische Verfahren, darüber hinaus Psychotherapie und Patientenedukation. Nur in diesem Kontext sollte eine Opioid-Therapie eingeleitet werden. Selbstverständlich sind auch eine regelmäßige, mindestens einmal im Quartal stattfindende Therapieüberwachung, vor allem hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie Libidoverlust bei Jüngeren, Interessenverlust, Störungen der Merkfähigkeit und Stürze bei Älteren. Auch Hinweisen für eine missbräuchliche Anwendung sowie einer möglichen Verschlechterung des Krankheitsbildes durch die Opiode muss nachgegangen werden.

## Therapieziele, Präparateauswahl und Dosierung

Ein wichtiger Konsensuspunkt speziell in der Opioid-Langzeittherapie ist die Erarbeitung von *individuellen und realistischen Therapiezielen*. Die zumeist hohen Erwartungen der Patienten an die medikamentöse Analgesie müssen auf ein realistisches Maß reduziert werden. Sinnvolle Ziele sind eine mindestens 30%ige Schmerzreduktion und/oder eine individuell angemessene Funktionsverbesserung im Alltag, z. B. die Wiederaufnahme einer Arbeit oder sich selbst wieder besser versorgen zu können.

Wird dann mit der Opioid-Therapie mit langsam sich steigenden Dosen begonnen, sollten die Patienten auf eine meist nur zu Beginn der Behandlung eintretende mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und eine mögliche Gefährdung am Arbeitsplatz hingewiesen werden. Andere zentralwirksame Substanzen wie Hypnotika oder Tranquillizer sind vor Therapiebeginn mit Opioiden zu reduzieren oder abzusetzen.

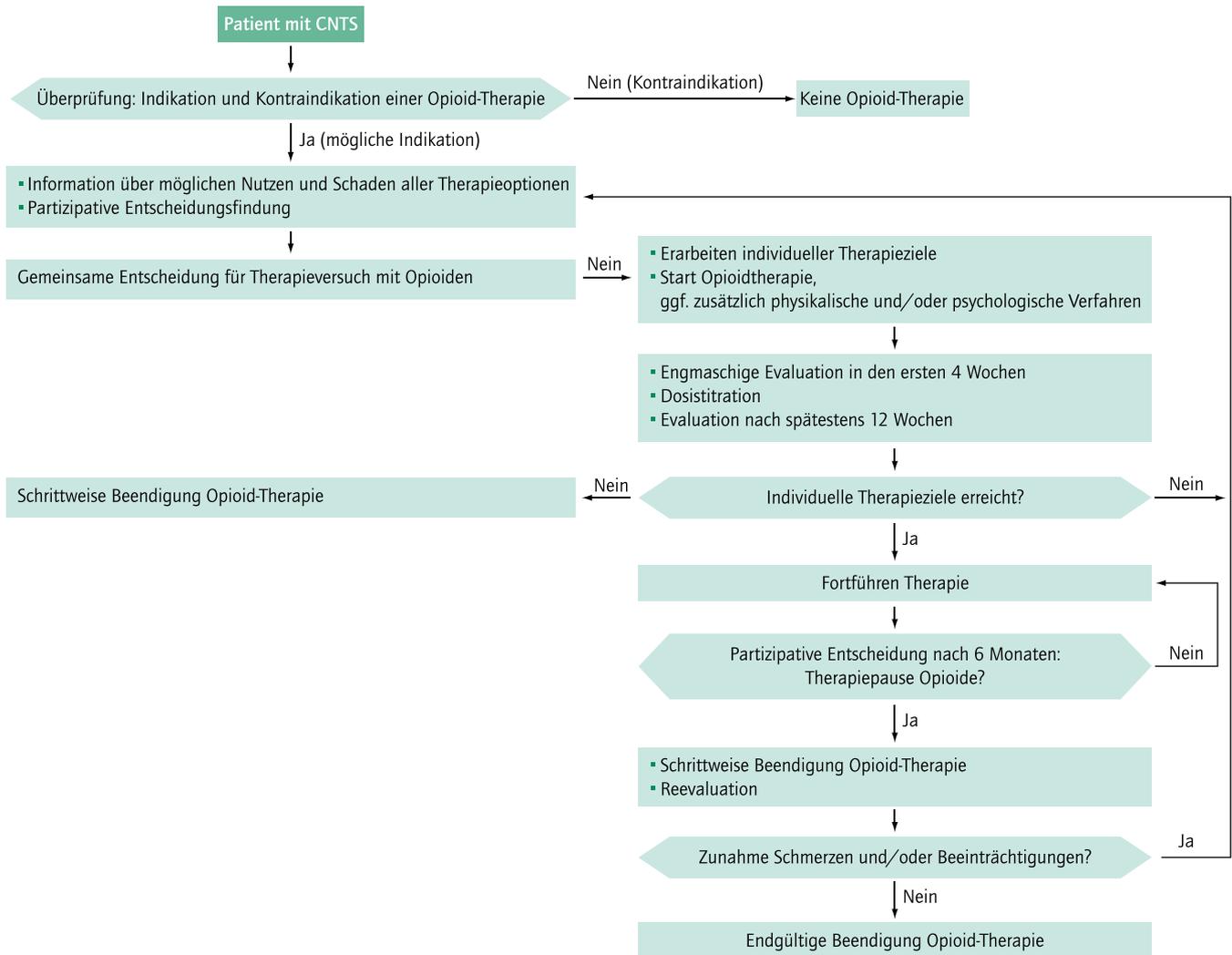


Abb 2. Algorithmus der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS) [1]

Die optimale Dosis ist bei Eintritt der formulierten Therapieziele bei gleichzeitig guter Verträglichkeit erreicht. Eine Dosis von mehr als 120 mg/Tag orales Morphin-Äquivalent darf nur in Ausnahmefällen und die Therapiedauer von mehr als drei Monaten nur bei Therapierespondern überschritten werden.

Empfohlen werden für die Langzeit-Opioid-Therapie Präparate mit retardierter Galenik oder langer Wirkdauer und die Einnahme nach festem Zeitplan. Die langjährige klinische Erfahrung zeigt bei diesem Vorgehen eine bessere Schmerzkontrolle und Therapieadhärenz und ein niedrigeres Sturz- und Suchtrisiko als bei Verordnung kurzwirksamer Substanzen.

Eine Empfehlung hinsichtlich der Bevorzugung des oralen bzw. transdermalen Applikationsweges Opioid-haltiger Analgetika kann nicht gegeben werden (Evidenzgrad 1a, starker Konsens)

### Vorgehen gegen Übelkeit und Obstipation

Übelkeit und Erbrechen als häufige Opioid-Nebenwirkungen können mit Beginn der Behandlung durch Antiemetika wirksam kontrolliert werden. Nach zwei bis vier Wochen sollte ein Absetzversuch erfolgen, da die meisten Patienten innerhalb dieser Zeit eine Toleranz gegenüber der emeti-

schen Wirkung entwickeln. Die Obstipation begleitet viele Patienten allerdings über den gesamten Therapiezeitraum hinweg. Patienten mit Obstipationsneigung sollten am besten schon prophylaktisch mit Laxanzien behandelt werden. Es sind noch keine Informationen darüber verfügbar, welche Laxanzien in der Opioid-Therapie am wirksamsten sind.

### Zwischenfazit

Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Opioid-Therapie müssen regelmäßig überwacht sowie Hinweisen auf missbräuchliche Anwendung nachgegangen werden. So lassen sich die Risiken der Behandlung minimieren.

### Beendigung der Therapie, Arzneimittelpause

Die Behandlung sollte beendet werden, wenn im Rahmen der maximal zwölfwöchigen Einstellungsphase als auch während der Langzeit-Erhaltungsphase die individuell vereinbarten Therapieziele aus Sicht des Patienten und/oder des Arztes nicht erreicht werden oder sich nicht ausreichend therapierbare oder tolerierbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Anzeichen für einen Missbrauch ergeben. In diesen Fällen wird die Behandlung schrittweise beendet. Das Gleiche gilt, wenn durch andere medizinische Maßnahmen wie eine Operation oder eine

andere Behandlung des Grundleidens die Schmerzen reduziert werden konnten.

Bei erfolgreicher Langzeittherapie über sechs Monate sollte mit dem Patienten über die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder eines Auslassversuchs gesprochen werden. Die Schmerzen könnten sich spontan oder durch die multimodale Therapie gebessert haben.

### Zwischenfazit

Die Therapie wird schrittweise beendet bei unzureichender Wirksamkeit und/oder zu starken UAW, bei Verdacht auf Missbrauch sowie bei Anwendung anderer schmerzlindernder Maßnahmen (z. B. Operation). Nach sechs Monaten sollte eine Dosisreduktion bzw. ein Auslassversuch erfolgen.

Die Empfehlungen der Leitlinie werden in **Abbildung 2** zusammengefasst.

### Interessenkonflikterklärung

BK gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Opioids for non-tumor pain: new S3-guideline for long-term use

Managed by the German Pain Society (Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.) the AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) revised the S3-guideline for long-term use of opioids for non-tumor pain (LONTS). Therefore, up-to-date evidence-based risk-benefit recommendations for the treatment of severe chronic pain are available

Key words: Pain, S3 guideline, opioids

**Dr. Barbara Kreutzkamp** promovierte nach ihrer Approbation als Apothekerin in Hamburg zunächst an der Ludwig-Maximilians Universität München über ein Thema zu immunstimulierenden Wirkungen von Heilpflanzen. Es folgten von 1984 bis 1999 Tätigkeiten als Redakteurin bzw. Chefredakteurin verschiedener Facharztzeitschriften in den Verlagen Reed-Elsevier sowie Bertelsmann/Springer Medizin in München.



1999 wechselte sie in die Freiberuflichkeit und arbeitet seitdem als Medizinjournalistin und -Redakteurin sowie Vortragsreferentin zunächst in München und jetzt in Hamburg. Themenschwerpunkte sind medikamentöse Behandlungsoptionen in allen Indikationen sowie neue Erkenntnisse aus Medizin, Biochemie und verwandten Wissenschaften. Für die Zeitschrift Arzneimitteltherapie (AMT) schreibt Barbara Kreutzkamp seit 2003.

### Quellen

1. Empfehlungen der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – LONTS“, AWMF-Register Nr. 145/003, federführende Fachgesellschaft Deutsche Schmerzgesellschaft e.V., September 2014.
2. Methodenreport der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – LONTS“, AWMF-Register Nr. 145/003, September 2014.
3. Häuser W et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. Dtsch Arztebl Int 2014;111:732–40.
4. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) [www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/](http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/). (Zugriff am 18.03.2015).

## Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Unerwünschte Wirkungen der modernen MS-Therapie

Calcitonin gene related peptide (CGRP) und Migräne

Arzneimittel in der Diskussion –  
Pomalidomid

# S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS)

Alle Fragen geklärt?

 Aus Expertensicht

Charly Gaul, Königstein

*Arzneimitteltherapie 2015;33:162-3.*

## Neue Leitlinie zum Einsatz von Opioiden

Ende September 2014 erschien die Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ [1], weniger als vier Wochen später wurde die Leitlinie der Ärzteschaft durch eine Publikation der Kurzfassung im Deutschen Ärzteblatt zugänglich gemacht [2]. Die immer wieder an Leitlinien vorschnell geübte Kritik, sie seien weitgehend unbekannt und fänden deshalb in der ärztlichen Praxis nicht ausreichend Berücksichtigung kann zumindest für diese Leitlinie zurückgewiesen werden – wer sich mit dem Thema beschäftigen will, hat mit der übersichtlichen Kurzfassung eine gute Möglichkeit dazu.

## Problematischer Einsatz von Opioiden – Indikationen und Evidenz

Die Umsetzung in die Praxis können Leitlinienautoren nicht erzwingen. Tatsächlich wird in der Leitlinie aber auch dargestellt, dass einiges im Argen liegt: wenn 11% der Versicherten einer Krankenkasse, bei denen ein Fibromyalgiesyndrom diagnostiziert wurde, Opiode erhalten oder gar 15,9% der Opioid-Verordnungen auf Kopfschmerzpatienten entfallen, dann stimmt im aktuellen Ordnungsverhalten etwas nicht. Tatsächlich ist der Einsatz von Opioiden bei Kopfschmerzen allenfalls bei ausgewählten sekundären Kopfschmerzen zu erwägen, bei primären Kopfschmerzen ist ein Opioid-Gebrauch ein potenter Risikofaktor einer Kopfschmerzchronifizierung und für die Entstehung eines Kopfschmerzes durch Arzneimittelübergebrauch. Es lohnt sich, auch die über die Homepage der AWMF abrufbare Langfassung zu lesen, die solche Informationen darstellt. Es wird dort zum Beispiel näher erläutert, weshalb sich bei einigen Empfehlungen die hohe Evidenzstärke nicht immer in einer starken Empfehlungsstärke der Leitlinienautoren niederschlägt. Gerade diese Abschnitte machen klar, worin der Unterschied zwischen einer Leitlinie und einer Meta-

analyse oder einem Cochrane-Review liegen und was den Wert einer Leitlinie ausmacht. Zum Teil liegt das Augenmerk hier auf den Risiken des Opioid-Einsatzes zum Teil aber auch – wie beim chronischen Rückenschmerz – darin begründet, dass andere (nichtmedikamentöse) Verfahren ein günstigeres Nutzen-Risikoverhältnis zeigen. Versierte klinische Experten interpretieren also die Datenlage vor dem Hintergrund ihrer Erfahrungen. Die von manchen Kritikern eingeforderte Praxiserfahrung schlägt sich gerade in diesen Formulierungen der Leitlinie nieder. Wenn bei einer Langzeitanwendung von Opioiden in den dargestellten Indikationen nur 25% der so behandelten Patienten profitieren, macht das doch auch auf zwei Dinge aufmerksam: Zum einen ist eine kritische Indikationsprüfung und Prüfung der Wirksamkeit beim individuellen Patienten gerade in der Langzeitanwendung notwendig, zum anderen bedarf es sicher weiterer wissenschaftlicher und klinischer Anstrengungen, um für die Mehrheit der Patienten weitere Therapieoptionen medikamentöser oder nichtmedikamentöser Art zu entwickeln.

Die kritische Haltung gegenüber einer Langzeitanwendung von Opioiden in vielen Indikationen ist gut begründet; viele der Gründe dafür werden in der Leitlinie dargestellt, erörtert und mit Literatur belegt. An vielen Stellen wird auf die Bedeutung nichtmedikamentöser Verfahren, den Einsatz von Physiotherapie und auch die Diagnostik und Therapie psychischer Störungen hingewiesen.

## Heute Fiktion: Bessere Versorgung von chronischen Schmerzpatienten

Auch die Autoren der Leitlinie dürften sich darüber im Klaren sein, dass der in vielen anderen Leitlinien geforderte frühzeitige Einsatz multimodaler Therapieansätze zu

Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul, Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus, E-Mail: c.gaul@migraene-klinik.de

wenig und zu spät erfolgt. Mangelnde Verfügbarkeit und die Strategien eines Teils der Kostenträger führen dazu, dass ambulante/tagesklinische oder stationäre multimodale Therapien gerade nicht eingesetzt werden, um eine Chronifizierung zu verhindern, sondern häufig erst dann zur Verfügung stehen oder bewilligt werden, wenn eine Chronifizierung längst eingetreten ist. Bis auch bei schwer von Schmerzen betroffenen Patienten die empfohlenen Therapien angeboten werden können, bedürfen sie durchaus einer Therapie und dies können bei einem Teil der Schmerzerkrankungen mit gutem Gewissen und guter Evidenzlage auch Opioide sein. Die anderen Therapieverfahren sollten aber so früh wie möglich dazukommen und die Indikation der Opioide muss fortlaufend geprüft werden. Eine Opioid-Therapie kann nicht nur begonnen werden – sie kann auch beendet werden!

Nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen sollte auch über den immer weiter verbreiteten Einsatz transdermaler Applikationsformen nachgedacht werden. Wenn kein Grund gegen den Einsatz eines retardierten oralen Präparates besteht, ist dieses zu bevorzugen. Die Langfassung enthält Verweise auf eine Reihe weiterer Dokumente, die auch für die tägliche Arbeit mit dem Patienten sehr hilfreich sein können. Das Auf- und Abdosieren von Opioiden (und natürlich auch vieler anderer Arzneimittel) kann die Fahrtauglichkeit beeinträchtigen. Es liegt in unserer Verantwortung unsere Patienten darüber aufzuklären. Hierzu kann das Informationsblatt, auf das verwiesen wird, hilfreich sein. Dankenswerterweise ist auf der Seite der AWMF auch eine gut verständliche Patientenleitlinie mit dem Titel „Opioide, Langzeitanwendung zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ in Lang- und Kurzfassung abrufbar [3, 4].

## Fazit

Wer Patienten mit chronischen Schmerzen behandelt, sein Vorgehen an dem Leitlinienstandard orientieren will und sich weiterbilden mag, dem sei die Leitlinie empfohlen. Keinesfalls sind zur Langzeitanwendung von Opioiden bei

nicht tumorbedingten Schmerzen alle Fragen geklärt, offene Fragen lässt die Leitlinie auch offen – eine gute praxisnahe Hilfe bietet die Leitlinie allemal, dabei lässt sie durchaus auch Raum für eine individuelle Vorgehensweise, die die Risiken der Behandlung kritisch im Blick behält.

### **Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul**

studierte Medizin in München und Heidelberg. Er hat seine Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an den Universitätskliniken in Erlangen und Halle absolviert, sich langjährig mit neurologischer Intensivmedizin und dem Schlaganfall beschäftigt und die Zusatzbezeichnung Neurologische Intensivmedizin erworben. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt wurde im Verlauf die Schmerztherapie, er erwarb die Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie und hat über Alternativmedizin in der Schmerztherapie, Kopfschmerzerkrankungen, Bildgebung und klinische Studien publiziert. Als Oberarzt war er an den Universitätskliniken Halle und Essen tätig. In Essen habilitierte er sich zur Therapie chronischer Kopfschmerzen und leitete das Westdeutsche Kopfschmerzzentrum. Seit 2012 ist er Chefarzt der Migräne- und Kopfschmerzklinik in Kiel. Er ist engagiert in nationalen und internationalen Fachgesellschaften für Neurologie, Schmerz und Kopfschmerz.



### Interessenkonflikterklärung

CG hat im Zusammenhang mit dem Thema dieses Artikels keine Interessenkonflikte.

### Literatur

1. Empfehlungen der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – LONTS“. AWMF Register Nr. 145/003, federführende Fachgesellschaft Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; aktueller Stand: 09/2014, Überarbeitung 01/20152.
2. Häuser W, et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. Dtsch Arztebl Int 2014;111:732–40.
3. Patientenleitlinie „Opioide, Langzeitanwendung zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen“, AWMF.
4. Patientenleitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen: Das Wichtigste in Kürze“, AWMF.

# Klinische Studie

## Rezidiertes multiples Myelom

### Proteasom-Inhibitor Carfilzomib verbessert Outcome

Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom profitieren von der Gabe des Proteasom-Inhibitors Carfilzomib zusätzlich zur bisherigen Standardbehandlung mit Lenalidomid und Dexamethason. Eine Phase-III-Studie resultierte in einer signifikanten und klinisch relevanten Risiko-Reduktion der Krankheitsprogression. Zudem erreichte die Dreierkombination ein hohes Maß an progressionsfreiem Überleben, das bisher noch von keinem anderen medikamentösen Therapieregime in dieser Patientengruppe erreicht worden war. Das Risiko-Nutzen-Profil wurde als günstig bewertet.

Standardregime für die Behandlung von neu diagnostiziertem und rezidiertem multiplem Myelom ist die Kombination der immunmodulatorisch wirksamen Substanzen Lenalidomid und Dexamethason. Als weiterer Kombinationspartner bietet sich Carfilzomib an, das in Phase-I- und II-Studien zusätzlich zum Standardregime gegeben eine Erfolg versprechende Aktivität zeigte. Der Proteasom-Inhibitor bindet selektiv und irreversibel an konstitutives Proteasom und Immunoproteasom und ist bisher in den USA zur Monotherapie des rezidierten bzw. refraktären multiplen Myeloms zugelassen. In einer multizentrischen Phase-III-Studie sollte der klinische Effekt der neuen Dreierkombination im Vergleich zum Standardregime bei Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom untersucht werden. Nun liegt die präspezifizierte Interimsauswertung der Therapie über 18 Monate vor.

#### Methodik

In der unverblindet durchgeführten Studie erhielten 792 Patienten mit einem rezidierten multiplen Myelom in einer 1:1-Randomisierung entweder die Prüfbehandlung bestehend aus Carfilzomib plus Lenalidomid und Dexamethason oder die Kontrollbehandlung mit Lenalidomid und Dexamethason allein, gegeben jeweils in 28-Tage-Zyklen gemäß spezifischen Therapieschemata. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Über-

leben in der Intention-to-treat-Population. Sekundäre Endpunkte betrafen unter anderem das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate (partiell Ansprechen oder besser), die Lebensqualität der Patienten sowie die Therapiesicherheit.

#### Ergebnisse

Zusätzlich zur Standardtherapie (Lenalidomid/Dexamethason) gegebenes Carfilzomib verlängerte das progressionsfreie Überleben um median 26,3 Monate und damit signifikant im Vergleich zur Standardtherapie (medianes Überleben 17,6 Monate; Hazard-Ratio [HR] für Krankheitsprogression oder Tod 0,69; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,57–0,83;  $p=0,0001$ ). Der sekundäre Studienendpunkt, das mediane Gesamtüberleben, wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse noch in keiner der beiden Gruppen erreicht. Kaplan-Meier-Schätzungen für das 24-Monate-Gesamtüberleben ergaben Raten von 73,3% für die Carfilzomib-Gruppe und 65,0% für die Kontrollgruppe (HR für Tod 0,79; 95%-KI 0,63–0,99;  $p=0,04$ ). Für das Gesamtansprechen (partiell Ansprechen oder besser) errechnete man Raten von 87,1% und 66,7% für die Carfilzomib- bzw. die Kontrollgruppe ( $p<0,001$ ), wobei in den jeweiligen Gruppen 31,8% bzw. 9,3% der Patienten komplettes Ansprechen oder besser zeigten und 14,1% bzw. 4,3% sogar stringentes komplettes Ansprechen, entsprechend den Kriterien der In-

ternational Myeloma Working Group (Uniform Response Criteria). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Grad 3 und höher traten bei 83,7% der Patienten unter der Dreierkombination und bei 80,7% unter der Standard-Zweierkombination auf (z. B. Dyspnoe, Herzversagen, ischämische Herzerkrankung, Bluthochdruck, akutes Nierenversagen). Infolge solcher UAW beendeten insgesamt 15,3% bzw. 17,7% der Patienten die Behandlung vorzeitig. Patienten, die zusätzlich Carfilzomib erhielten, gaben eine bessere Lebensqualität (Quality Life Core Module [QLQ-C30], Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer) an als die Patienten unter der Standardbehandlung.

#### Diskussion

Bei Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom verlängerte sich durch die zusätzliche Gabe des Proteasom-Inhibitors Carfilzomib zusätzlich zur Standardtherapie Lenalidomid und Dexamethason das progressionsfreie Überleben signifikant und klinisch relevant, bei günstigem Risiko-Nutzen-Profil. Auch bei anderen Endpunkten wie dem geschätzten Gesamtüberleben, der Ansprechraten und der Lebensqualität ergaben sich Vorteile durch den neuen Proteasom-Inhibitor. Das mediane progressionsfreie Überleben von median 26,3 Monaten in der Carfilzomib-Gruppe wurde bisher von keinem anderen Regime bei Patienten ohne Stammzelltransplantation mit multiplem Myelom erreicht – auch nicht unter einer Kombination mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib. Die Autoren der Studie sprechen sich deshalb für den Einsatz einer Dreierkombination mit Carfilzomib in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen multiplen Myelom aus.

#### Quelle

Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–52.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

# Aus Forschung und Entwicklung

## Amyotrophe Lateralsklerose

### Ceftriaxon als neuroprotektiver Ansatz in einer Phase-III-Studie nicht wirksam

In einer großen randomisierten Studie war Ceftriaxon in einer Dosierung von 4 g pro Tag nicht in der Lage, das Fortschreiten der amyotrophen Lateralsklerose oder die Mortalität der Erkrankung zu beeinflussen.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine tödlich verlaufende degenerative Erkrankung des 1. und 2. Motoneurons und geht mit rasch progredienten Paresen, Atrophien der Muskulatur einschließlich der bulbären Muskulatur, Schwächezuständen und Atemstörungen einher. Bisher gibt es außer dem Einsatz von Riluzol (Rilutek®) keine Therapie, die das Fortschreiten der ALS verlangsamt.

Ein wichtiger pathophysiologischer Faktor ist die Überexpression des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat in Gehirn und Rückenmark. Bei transgenen Mäusen und in menschlichen Astrozytenkulturen senkte Ceftriaxon (Rocephin®) hohe Glutamat-Spiegel. Ceftriaxon überwindet darüber hinaus die Blut-Hirn-Schranke, zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit aus und erreicht damit hohe Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit im Gehirn und Rückenmark. Daher wurde vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ein großes Studienprogramm finanziert mit dem Ziel, den möglichen klinischen Nutzen von Ceftriaxon zu untersuchen.

#### Studiendesign

Es handelte sich hierbei um eine kombinierte dreistufige Untersuchung aus drei randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien (Phase I, II und III), die in den Vereinigten Staaten und Kanada zwischen 2006 und 2012 an 59 Zentren durchgeführt wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer gesicherten ALS, und einer Vitalkapazität von über 60% und einer Symptombdauer von weniger als

drei Jahren. In der Phase I wurde die Pharmakokinetik von Ceftriaxon untersucht und in Phase II die Sicherheit. In diesen Studien erfolgte die Randomisierung zu Ceftriaxon im Verhältnis 2:1 und die Patienten erhielten entweder 2 g oder 4 g Ceftriaxon täglich oder Placebo. In Phase III wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 zu 4 g Ceftriaxon oder Placebo randomisiert, wobei sowohl Patienten aus Phase II eingeschlossen als auch neue Probanden randomisiert wurden.

Die Applikation von Ceftriaxon erfolgte doppelblind über einen zentralen Venenkatheter. Die beiden primären Endpunkte der Studie waren das Überleben und das Fortschreiten der funktionellen Beeinträchtigungen gemessen anhand der revidierten Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Skala (ALSFRS-R). Diese Skala mit den Entwerten 0 (schwerst beeinträchtigt) bis 48 (gesund) ergibt sich aus der Beurteilung zwölf verschiedener funktioneller Symptome (je 0-4 Punkte) des Patienten [1]. Analysen folgten dem Intention-to-treat-Prinzip.

#### Ergebnisse

In der Phase-III-Studie nahmen 66 Patienten der Phasen I und II teil sowie 448 neue Patienten. Insgesamt wurden 340 ALS-Patienten zu Ceftriaxon und 173 zu Placebo randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 56 Jahre alt und ihre Symptome waren vor durchschnittlich 1,5 Jahren erfasst worden. Insgesamt waren 60% der Patienten männlich. Bei drei Viertel der Patienten begann die Erkrankung an den Extremitäten, ebenfalls drei Viertel nahmen Riluzol ein. Der Wert auf der

ALSFRS-R Skala erreichte bei Studieneinschluss 36 Punkte. Während der Sicherheitsphase der Studie ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ceftriaxon und Placebo in der Geschwindigkeit, mit der die Krankheit fortschritt zugunsten von Ceftriaxon. In Phase III zeigte sich dann allerdings kein Unterschied mehr für das Überleben und das Fortschreiten der Erkrankung. Nach 1500 Tagen lebten nur noch 20% der Patienten in beiden Therapiegruppen. Erwartungsgemäß waren gastrointestinale Nebenwirkungen und Leberschäden in der Ceftriaxon-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte hepatobiliäre Ereignisse traten bei 41 (12%) Patienten der Ceftriaxon-Gruppe auf und bei keinem der Placebo-Gruppe.

#### Kommentar

Diese große, sehr gut geplante und durchgeführte Studie, die vom NINDS in den Vereinigten Staaten finanziert wurde, ergab leider wie viele andere Studien zu neuroprotektiven Ansätzen bei der ALS keine Wirksamkeit. Gemeinsam mit einer Reihe von anderen Ansätzen war die Substanz zwar in Tierexperimenten und Zellkulturen wirksam und zeigte auch einen positiven Trend in der Phase-II-Studie. Dies konnte allerdings in einer größeren Phase-III-Studie nicht mehr belegt werden. Daher gibt es zurzeit neben Riluzol leider weiterhin keine wirksame medikamentöse Therapie der amyotrophen Lateralsklerose.

#### Quelle

Cudkovicz ME, et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:1083-91.

#### Literatur

1. Cedarbaum JM, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999;169:13-21.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

# Therapiehinweise

## HIV

### Ermutigende Studienergebnisse zur dualen Therapie

Die antiretrovirale Erstlinientherapie bei HIV setzt sich aus drei Substanzen zusammen. Aufgrund der zahlreichen unerwünschten Wirkungen werden jedoch immer wieder Versuche unternommen, eine duale Therapie bestehend aus nur zwei Substanzen als erfolgreich oder zumindest der Standardtherapie mit drei Substanzen nicht unterlegen zu beschreiben. Die NEAT-Studie liefert nun Daten für einen begrenzten Einsatz der dualen Therapie in der Erstlinientherapie.

Die empfohlene Therapie einer HIV-1-Infektion besteht in Europa aus zwei Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga (NtRTI) sowie einer dritten Substanz, beispielsweise einem Integrasehemmer, einem nichtnukleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI/r). Aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen der NtRTI sowie zunehmender Resistenzen sind alternative Therapieoptionen, die ohne den Einsatz von NtRTI auskommen, wünschenswert.

#### Studiendesign

Die europäische NEAT001-Studie ist eine randomisierte, offene, zweiarmige Multicenter-Nichtunterlegenheits-Studie. In die Studie eingeschlossen wurden 805 therapienaive Patienten mit einer HIV-1-Infektion ohne Resistenzmutationen mit einer Viruslast >1000 Kopien/ml, einer CD4-Zellzahl <500/ $\mu$ l oder einer symptomatischen HIV-Infektion. Verglichen wurde die *duale, NtRTI-freie Therapie* (n=401) bestehend aus dem Integrasehemmer Raltegravir (Isentress<sup>®</sup>; 400 mg 2-mal/Tag) plus dem Protease-Inhibitor Darunavir (Prezista<sup>®</sup>; 800 mg 1-mal/Tag) geboostert durch Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>; 100 mg 1-mal/Tag) mit einer *Standard-Dreifachtherapie* (n=404) bestehend aus den zwei NtRTI Tenofovir/Emtricitabin (Truvada<sup>®</sup>; 245 mg/200 mg 1-mal/Tag) plus Darunavir (800 mg 1-mal/Tag) und Ritonavir (100 mg 1-mal/Tag). Die Studie lief über 96 Wochen. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum virolo-

gischen Versagen oder das Auftreten klinischer Komplikationen (Tod, neues Auftreten von AIDS-Symptomen oder schwerwiegenden nicht-AIDS-assoziierten Komplikationen).

#### Studienergebnisse

Den primären Studienendpunkt erreichten nach 96 Wochen 17,8% der Patienten unter dualer Therapie und 13,8% der Patienten unter Dreifachtherapie. Der Unterschied von 4 Prozentpunkten (95%-Konfidenzintervall [KI] -0,8 bis 8,8) im primären Endpunkt zeigt eine Nichtunterlegenheit der dualen Therapie im Vergleich zur Dreifachtherapie.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl <200/ $\mu$ l (n=123) war die NtRTI-freie Therapie der Standardtherapie jedoch unterlegen. Unter der NtRTI-freien Therapie zeigten 43,2% ein Therapieversagen, unter der Standardtherapie waren dies lediglich 20,9%. Dieser Unterschied von 22,3 Prozentpunkten war statistisch signifikant (95%-KI 7,4–37,1; p=0,01).

Die CD4-Zellzahl war in beiden Gruppen gleichermaßen gestiegen: Unter dualer Therapie hatten nach 96 Wochen 84% der Patienten, unter Dreifachtherapie 82% der Patienten eine CD4-Zellzahl >500/ $\mu$ l. Unter der dualen Therapie wurde dieses virologische Ansprechen der Therapie signifikant schneller beobachtet (Median 17 Wochen [Interquartilsabstand (IQR) 5–64] vs. 24 Wochen [IQR 8–91]; Logrank-Test p=0,042).

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf.

Bei Patienten, die nach der 32. Therapiewoche ein virologisches Versagen (Viruslast >500 Kopien/ml) zeigten, wurde eine Genotypisierung durchgeführt. Dabei wurden unter der klassischen Dreifachtherapie keine Resistenzmutationen gefunden, während unter der dualen Therapie bei 6 (21%) von 29 Patienten eine Resistenzmutation nachgewiesen werden konnte. Diese richtete sich bei fünf Patienten gegen den Integrasehemmer, bei einem Patienten gegen das NtRTI.

#### Fazit

**Die duale Therapie zeigt eine Nichtunterlegenheit gegenüber der klassischen Dreifachtherapie. Allerdings zeigt sich bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl <200/ $\mu$ l eine schlechtere Wirkung der dualen Therapie sowie ein höheres Risiko für die Ausbildung von Resistenzmutationen. Die Autoren der Studie empfehlen die duale Therapie daher nur als eine mögliche Therapieoption bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl >200/ $\mu$ l. Zu wünschen wären weitere Studien zur dualen Therapie beispielsweise mit Ritonavir-geboostertem Darunavir plus Dolutegravir oder mit einem Integrasehemmer plus einem neuen NNRTI. Solche Kombinationen werden insbesondere vor dem Hintergrund des zunehmenden Alters der HIV-Patienten als interessant eingeschätzt.**

#### Quelle

Raffi F, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1942–51.

Dr. Marianne Schoppmeyer,  
Nordhorn

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Lungenembolie

### ESC-Leitlinie nimmt NOAK als gleichwertige Alternative auf

Im August 2014 wurde die neue Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zu Diagnose und Management der Lungenembolie veröffentlicht. Neuerungen in der Leitlinie und vor allem der Stellenwert der nicht Vitamin-K-abhängigen Antikoagulanzen (NOAK) wurden auf einem von Daiichi-Sankyo veranstalteten Industriesymposium im Rahmen der Jahrestagung 2015 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) im März vorgestellt.

#### Diagnostik

Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie werden je nach Vorliegen eines Schocks oder einer Hypotension in eine Hoch- und eine Nicht-Hochrisiko-Gruppe stratifiziert.

*Hoch-Risiko-Patienten* sollten umgehend einer CT-Angiographie zugeführt werden.

Bei *Nicht-Hoch-Risiko-Patienten* sollten die bekannten Scores „Wells“ oder „Geneva“ zu einer weiteren Risikostratifizierung eingesetzt werden (Abb. 1). Allerdings stehen nun beide auch in einer vereinfachten Version zur Verfügung, um ihre Akzeptanz in der klinischen Praxis zu erhöhen (Kasten „Links zum Thema“). Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sollte dann auch hier eine CT erfolgen. Bei den restlichen Patienten kann ein negativer D-Dimer-Wert Personen ausschließen, die nicht einer CT zugeführt werden müssen.

Bei der Analytik der D-Dimere gibt es eine wichtige neue Erkenntnis aus der ADJUST-PE-Studie, die wegen zeitlicher Abläufe nicht mehr in die Empfehlungsgrade der Leitlinie eingeflossen ist [2]. In dieser Untersuchung galt nur bei Patienten unter 50 Jahren ein fester D-Dimer-Wert von unter 500 µg/l als Ausschlusskriterium für eine Lun-

genembolie. Bei älteren Patienten multiplizierte man deren Alter mit dem Faktor 10 und erhielt so den neuen Grenzwert. Mit dieser Methode konnte im Vergleich zu einem fixen Wert bei einer größeren Zahl von Patienten eine Lungenembolie ausgeschlossen werden – mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer darauf folgenden symptomatischen venösen Thromboembolie.

#### Therapie

Die prognostische Risikoabschätzung bei Patienten ohne Schock oder Hypotension sollte bevorzugt mit dem PESI-Score erfolgen, der nun ebenfalls in

#### Es stand in der AMT

Antikoagulation bei venöser Thromboembolie – Edoxaban ist Warfarin nicht unterlegen  
Arzneimitteltherapie 2013;31:355-6  
Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website**  
[www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)!

einer simplifizierten Fassung vorliegt. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass für die Abschätzung auch klinische Variablen von Bedeutung sind. Hintergrund für diese Risikostratifizierung ist vor allem die PEITHO-Studie. Sie zeigte für Patienten mit intermediärem Risiko, dass die fibrinolytische Therapie eine hämodynamische Dekompensation verhindert, allerdings stieg das Risiko für schwere Blutungen und Schlaganfall [1]. Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht verringert. Die routinemäßige primäre systemische Thrombolysen bei Patienten ohne Schock oder Hypotension wird daher in der Leitlinie nicht empfohlen. Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion oder myokardialer Schädigung sollten jedoch überwacht werden, um dann bei hämodynamischer Verschlechterung oder nicht Eintreten-

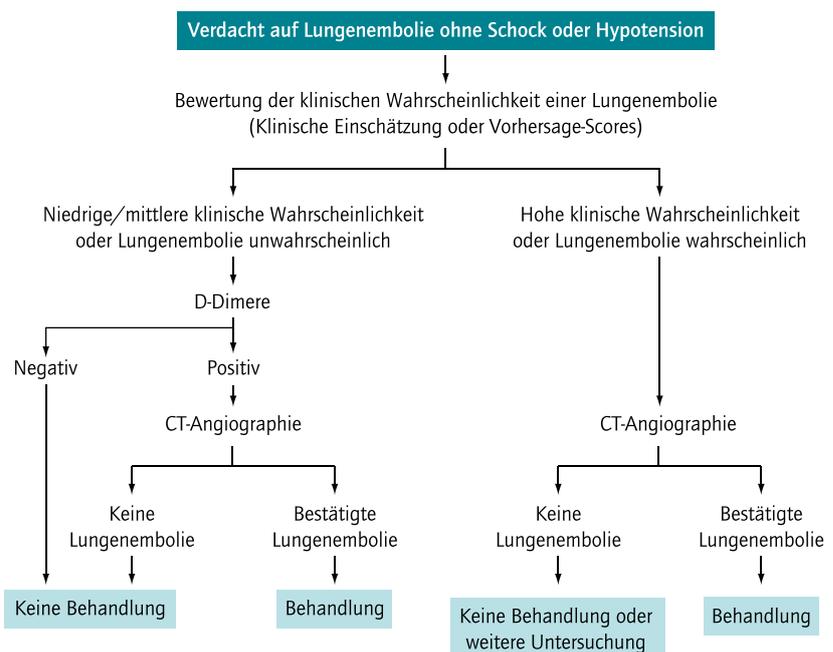


Abb. 1. Diagnostisches Vorgehen bei Nicht-Risiko-Patienten [Konstantinides SV et al.]

#### Links zum Thema

<http://goo.gl/oIEeJr>  
ESC-Pocket-Guidelines als APP auf  
Google Play inklusive Scores

der Verbesserung einer thrombolytischen Therapie zugeführt zu werden. Jeder Patient mit hoher oder mittlerer Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie – also bereits vor Diagnosesicherung – benötigt eine Antikoagulation, bevorzugt mit niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux. Dann folgt überlappend die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten über mindestens drei Monate.

Die nicht Vitamin-K-abhängigen Antikoagulanzen (NOAK) werden nun als gleichwertige Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten aufgeführt. Den Studiendaten zufolge sind die NOAK den Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der Effektivität in dieser Indikation nicht unterlegen, zeigen aber eine höhere Sicherheit, insbesondere bei den kritischen Blutungs-

ereignissen (**Kasten „Es stand in der AMT“**). Bei fragilen Patienten (z. B. hohes Alter, niedriges Körpergewicht, eingeschränkte Nierenfunktion) könnte dies von Vorteil sein.

Für Dabigatran und Edoxaban ist ein direktes Umstellen von Heparin möglich. Rivaroxaban und Apixaban können auch direkt – ohne vorangehendes Heparin – eingesetzt werden. Die Dosis ist dann aber initial höher.

Eine eindeutige Empfehlung für Patienten mit maligner Grunderkrankung konnte für die NOAK nicht gegeben werden. Die Empfehlung für niedermolekulare Heparine existiert weiterhin.

#### Quellen

Prof. Dr. Klaus K. Rabe, Großhansdorf, Prof. Dr. Stavros V. Konstantinides, Mainz, Prof. Dr.

Joachim H. Ficker, Nürnberg, Prof. Dr. Michael Pfeifer, Donaustauf und Regensburg, Priv.-Doz. Dr. Dag Wormanns, Berlin; Industriesymposium „Die Lungenembolie im Jahre 2015: Leitlinie und praktische Behandlungsrealität“, veranstaltet von Daiichi-Sankyo im Rahmen der Jahrestagung 2015 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Berlin, 20. März 2015.

Konstantinides SV, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35:3033–80.

#### Literatur

1. Meyer G. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370:1402–11.
2. Righini M. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA 2014;311:1117–24.

Dr. Stefan Fischer,  
Stuttgart

## Asthma bronchiale

### Einsatz von Glucocorticoiden und Formoterol als Bedarfs- und Erhaltungstherapie

Nach den Leitlinien der GINA kann die Fixkombination aus Formoterol und einem inhalativen Glucocorticoid zur Bedarfs- und Erhaltungstherapie eingesetzt werden, wenn die Therapie mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten angezeigt ist. Darüber hinaus ist die Vermeidung von Anwendungsfehlern von hoher Bedeutung. Die Aufnahme von Inhalatoren auf eine Substitutionsausschlussliste könnte dazu ein wichtiger Schritt sein. Die zugehörigen Daten wurden auf einem von Teva veranstalteten Pressegespräch im Rahmen der Jahrestagung 2015 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) im März vorgestellt.

Unabhängig von nationalen oder internationalen Leitlinien wird zur Therapie des Asthma bronchiale zu Beginn ein kurzwirksamer Beta-2-Agonist (SABA) mit schnellem Wirkungseintritt (RABA) zur Bedarfsmedikation empfohlen. Bei unzureichender Krankheitskontrolle wird die Therapie um inhalative Glucocorticoide (ICS) ergänzt.

Sie kann mit langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA), Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Theophyllin, Anti-IgE-Antikörpern und oralen Glucocorticoiden weiter eskaliert werden. Insbesondere LABA sollten keinesfalls über längere Zeit als Monotherapie angewendet werden.

Die GINA (Global initiative for asthma) gibt auf Stufe 3 des Behandlungsschemas (**Abb. 1**) zwei grundsätzliche Therapien an: Einen SABA als Bedarfsmedikation plus LABA/ICS als Erhaltungstherapie oder – als effektivere Option – die Kombination aus Formoterol und ICS als Bedarfs- und Erhaltungstherapie. Hintergrund sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Formoterol, das einen schnellen Wirkungseintritt mit einer langen Wirkungsdauer vereint [2].

Die Kombination der Bedarfs- und Erhaltungstherapie mit Formoterol/ICS (z. B. DuoResp® Spiromax®) wird in der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie nicht erwähnt; deren Gültigkeit

ist allerdings auch mittlerweile abgelaufen.

#### COPD

Bei COPD wird nach den Leitlinien der GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease) für die Patientengruppen C und D (hohes Risiko) der Einsatz einer Kombination aus LABA und ICS empfohlen [3].

#### Compliance

Da mit dem Konzept Formoterol/ICS derselbe Inhalator für Bedarfs- und Erhaltungstherapie verwendet wird, kann die Therapie erleichtert und das Auftreten von schweren Exazerbationen verringert werden [1, 4–8].

Die deutsche Atemwegsliga bietet auf ihrem eigenen YouTube Channel

#### Links zum Thema

<https://www.youtube.com/user/Atemwegsliga>

Videos der deutschen Atemwegsliga zur richtigen Inhalation

<http://www.atemwegsliga.de/aktuell/items/inhalativa-gehoren-auf-die-substitutions-ausschlussliste-193.html>

Statement zur Listung von Inhalatoren auf der Substitutionsausschlussliste

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
<b>Bevorzugte Erhaltungstherapie</b>		Niedrig dosiertes ICS	Niedrig dosiertes ICS/LABA	Mittel/hoch dosiertes ICS/LABA	Add-on-Behandlung, z. B. Anti-IgE-Therapie
<b>Weitere Erhaltungstherapien</b>	Niedrig dosiertes ICS in Betracht ziehen	LTRA Niedrig dosiertes Theophyllin	Mittel/hoch dosiertes ICS Niedrig dosiertes ICS + LTRA (oder + Theophyllin)	Hoch dosiertes ICS + LTRA (oder + Theophyllin)	Zusätzlich niedrig dosiertes OCS
<b>Bedarfsmedikation</b>	SABA nach Bedarf		SABA oder niedrig dosiertes ICS/Formoterol bei Bedarf		

Abb. 1. Stufenschema zur Behandlung des Asthma bronchiale [2].

ICS: inhalatives Glucocorticoid; LABA: langwirksamer Beta-2-Agonist; LTRA: Leukotrienrezeptor-Antagonist; OCS: orales Glucocorticoid; SABA: kurzwirksamer Beta-2-Agonist

(Kasten) zudem Videos zur korrekten Inhalation an, die das unterweisende Gespräch mit dem Arzt zwar nicht ersetzen, aber dem Patienten helfen können, das Gelernte zu wiederholen. Da Anwendungsfehler bei Inhalatoren häufig sind und der Austausch des Präparats in der Apotheke die Effektivität der Anwendung gefährden kann, setzt sich die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

(DGP) zusammen mit anderen pneumologischen Fachgesellschaften beim Gemeinsamen Bundesausschuss für eine Listung von Inhalatoren auf der Substitutionsausschlussliste ein (Kasten).

**Quelle**

Prof. Dr. Felix Herth, Heidelberg, Priv.-Doz. Dr. Christian Geßner, Leipzig; Pressegespräch „Hand in Hand zum Therapieerfolg: Atemwegspatienten und Teva“, veranstaltet von Teva im Rahmen der

Jahrestagung 2015 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Berlin, 20. März 2015

**Literatur**

1. Bousquet J, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
2. Global initiative for asthma (GINA). <http://www.ginasthma.org>.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). <http://www.goldcopd.com>.
4. Kuna P, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
5. O'Byrne PM, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
6. Rabe KF, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
7. Rabe KF, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
8. Scicchitano R, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.

Dr. Stefan Fischer,  
Stuttgart

**B-Zell-Lymphome**

**Subkutane Applikation von Rituximab von Patienten bevorzugt**

Seit März 2014 steht der CD20-Antikörper Rituximab für die Therapie des follikulären und des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms auch als subkutane Darreichungsform zur Verfügung. In der *SABRINA*-Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit gegenüber der intravenösen Gabe gezeigt werden. Nun liegen erste Ergebnisse der *PrefMab*-Studie vor, die die Präferenz der Patienten untersucht – mit klarem Trend zur subkutanen Applikation.

Der monoklonale Anti-CD20Antikörper Rituximab (MabThera®) ist in der Therapie des follikulären und des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms etabliert. Zusätzlich zur intravenösen Darreichungsform wurde im März 2014 eine subkutane Formulierung zugelassen. Dieser Trend hin zur subkutanen Formulierung wird in der Onkologie zunehmend beobachtet, etwa für Substanzen wie Trastuzumab, Bortezomib oder auch Alemtuzumab. Zu den Vorteilen der subkutanen Darreichungsform von Rituximab gehört die

deutlich schnellere Applikationsdauer von rund fünf Minuten gegenüber zweieinhalb Stunden bei intravenöser Gabe. Die kurze Nachbeobachtungszeit von lediglich 15 Minuten ist eine weitere Erleichterung. Insgesamt spart die subkutane Formulierung Zeit für Patienten, Pflegepersonal und Ärzte.

**Erster Zyklus immer intravenös**

Zugelassen ist Rituximab subkutan in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im

Stadium III-IV sowie zur Erhaltungstherapie, wenn die Patienten auf die intravenöse Induktionstherapie angesprochen haben, oder zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom in Stadium III-IV, die Chemotherapie-resistent sind. Außerdem kann es eingesetzt werden zur Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie. Hier muss allerdings der erste Zyklus immer intravenös gegeben werden. Für alle verbleibenden Zyklen kann Rituximab dann subkutan appliziert werden. Ein Wechsel von i. v. nach s. c. ist jederzeit möglich [2].

**Subkutane Fixdosis – der Körperoberfläche-adaptierten Dosis nicht unterlegen**

Der Unterschied zwischen den beiden Darreichungsformen ist nicht nur die zwölfmal höhere Rituximab-Konzentration in der subkutan zu

applizierenden Darreichungsform (1400 mg/11,7 ml). Ermöglicht wird die subkutane Injektion dieses großen Flüssigkeitsvolumens erst durch Zusatz einer rekombinanten humanen Hyaluronidase. Sie spaltet Hyaluronsäure, lockert so das subkutane Gewebe und sorgt damit für einen schnellen Eintritt des Wirkstoffs in das lymphatische System. Ein weiterer Unterschied: Während bei der i.v. Applikation die Dosis anhand der Körperoberfläche individuell berechnet werden muss, wird bei subkutaner Gabe eine Fixdosis von 1400 mg gegeben, entsprechend 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab. Vorteile der Fixdosis sind demnach weniger Dosierungsfehler und eine kürzere Zubereitungszeit. Dass Rituximab subkutan 1400 mg als Fixdosis ebenso gut wirksam ist wie die intravenöse Applikation von 375 mg/m<sup>2</sup>, zeigen die Ergebnisse der Nicht-Unterlegenheitsstudie SABRINA, die letztlich für die Zulassung ausschlaggebend war [1]. Unter beiden Regimes wurden vergleichbar

gute Wirkstoffspiegel beobachtet. Eine Komplettremission erreichte, unabhängig vom Regime, etwa ein Drittel der Patienten; weitere 50% eine partielle Remission. Auch in Hinblick auf das Gesamtansprechen (83,4% vs. 84,4%) sowie auf die Verträglichkeit gab es keine Unterschiede.

### **PrefMab prüft Patienten-Präferenz**

Welche Präferenz die Patienten haben, wird derzeit in der internationalen randomisierten *PrefMab*-Studie evaluiert. Sie behandelt 900 Patienten subkutan und intravenös im Cross-over-Design, sodass alle Patienten beide Darreichungsformen erhalten. Die Bewertung wird anhand eines Fragebogens, des Patient Preference Questionnaire, erfasst. Nach Auswertung der ersten 190 Patienten zeigt sich bereits eine klare Tendenz: 83% der Befragten bevorzugen die subkutane Anwendung [3]. Dabei sind es vor allem die kürzeren Aufenthalte in der Klinik, der geringere emotionale Stress und

die komfortablere Applikation, die den Ausschlag für die „Spritze“ geben.

### **Quelle**

Prof. Dr. Clemens-Martin Wendtner und Dr. Manuela Bergmann, München, Klinik-Pressesgespräch „Die Lymphom-Therapie mit MabThera SC in der klinischen Praxis“: „Mehr Lebensqualität und wesentlich einfachere Therapie durch subkutane Gabe“, München, 5. November 2014, veranstaltet von Roche Pharma AG.

### **Literatur**

1. Davies A, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:343–52.
2. EMA Fachinformation: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf).
3. Rummel M, et al. Patient preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab in previously untreated CD20+ non-hodgkin lymphoma: interim data from the *PrefMab* study. *EHA 2014* [Abstract P 467].

Dr. Beate Fessler,  
München

## **Chemotherapie**

### **Supportive Behandlungsoptionen zur Reduktion von Nebenwirkungen**

Übelkeit und Erbrechen induziert durch Zytostatika beeinflussen maßgeblich die Lebensqualität onkologischer Patienten. Das Auftreten einer febrilen Neutropenie kann bei Vorliegen von Komorbiditäten mit einer hohen Mortalität verbunden sein. Trotzdem wird beides oft nicht ausreichend in die Therapieentscheidungen eingebunden. Was die leitliniengerechten Optionen sind, wurde auf einem von Amgen und MSD veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung 2015 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) im März erörtert.

Harte Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, sind sicherlich die primären Parameter zur Beurteilung von Arzneimitteln in der Tumorthherapie. Allerdings muss immer berücksichtigt werden, mit welchen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) eine höhere Wirksamkeit eventuell erkauft wird. In einer Befragung mit 202 Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom war für 57% die Kombination aus Lebensqualität und -verlängerung wichtiger als die Lebensqualität (33%) oder die Lebensverlängerung (9%) allein [4].

### **Übelkeit und Erbrechen**

Insbesondere Übelkeit und Erbrechen induziert durch Zytostatika (CINV) beeinflussen erheblich die Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen [3]. Dabei lassen sich drei Phasen unterscheiden:

- Akut auftretend (in den ersten 24 h; durch Serotonin-Ausschüttung)
- Verzögert auftretend (24 h bis 5 Tage; durch Substanz P)
- Antizipatorisch (Konditionierung)

Junges Alter, weibliches Geschlecht, Reise- und Schwangerschaftsübelkeit

sowie negative Erfahrungen durch Vortherapien in der Anamnese sind Risikofaktoren für Chemotherapie-induziertes Erbrechen.

Nach den Leitlinien der MASCC (Multinational association of supportive care in cancer) sollte im akuten Fall bei Therapien mit hohem emetogenem Risiko (z.B. Cisplatin) oder bei der Kombination Anthracyclin plus Cyclophosphamid eine Dreifachtherapie aus Serotoninrezeptor-Antagonist, Dexamethason und Aprepitant (Emend®) beziehungsweise Fosaprepitant (Ivime®) eingesetzt werden [1].

Bei der verzögerten Symptomatik wird Aprepitant mit Dexamethason bei hohem Risiko und Aprepitant allein bei Anthracyclin plus Cyclophosphamid empfohlen. Wurde Fosaprepitant bereits an Tag 1 gegeben, wird nur Dexamethason beziehungsweise keine weitere Therapie gegeben.

In einer Metaanalyse aus drei randomisierten Studien verbesserte die 3-fache Antiemese mit Aprepitant gegenüber Odansetron und Dexamethason allein die Lebensqualität bei Patienten mit CINV (Tab. 1) [7].

Tab. 1. Vergleich Dreifach- versus Zweifach-Antiemese [6]

Anteil der Patienten mit keiner oder nur minimaler Beeinflussung der Lebensqualität durch CINV (FLIE-Score)	Aprepitant, Ondansetron, Dexamethason	Ondansetron, Dexamethason
Hoch emetogene Chemotherapie (n=1014, p<0,01)	74,4 %	63,9 %
Moderat emetogene Chemotherapie (n=848, p<0,05)	73,4 %	66,3 %

FLIE: Functional Living Index - Emesis

### Febrile Neutropenie

Dabei handelt es sich um eine charakteristische Komplikation zytostatischer Therapie. Kriterien sind eine Neutrophilenzahl unter 1000 pro Mikroliter und ein Anstieg der Temperatur (einmalig  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  oral oder  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  über eine Stunde bzw. 2-mal im Abstand bis 12 h).

Kurzfristig wird dadurch das Risiko für Infektionen erhöht; langfristig können Dosisreduktionen und Zyklusverschiebungen der Therapie notwendig werden. Bei zwei oder mehr ernstesten Komorbiditäten liegt die Mortalität nach Krankenhauseinweisung wegen febriler Neutropenie bereits bei 21,4% [5]. Eine Metaanalyse von 56 randomisierten kontrollierten Studien ergab für die Gesamtsterblichkeit bei einer Prophylaxe mit G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor, z.B. Pegfilgrastim) ein relatives Risiko von 0,93 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,90–0,96;  $p < 0,001$ ) [6].

Ein Risiko von  $\geq 20\%$  für das Auftreten einer febrilen Neutropenie bei einer bestimmten Chemotherapie spricht eindeutig für den Einsatz von G-CSF [2]. Darunter müssen die patientenbezogenen Risikofaktoren betrachtet werden. Dies sind zum Beispiel eine fortgeschrittene Erkrankung, bereits aufgetretene Episoden febriler Neutropenie, schlechter Zustand des Patienten, weibliches Geschlecht, Hämoglobin  $< 12\text{ g/dl}$  sowie Leber-, Nieren-, oder kardiovaskuläre Erkrankungen.

### Leitliniengerechte Supportivtherapie

Der Vortragende Prof. Dr. Link, Kaiserslautern, erläuterte, dass z.B. in der akuten Phase von Übelkeit und Erbrechen beim Lungenkarzinom mit hoch emetogener Chemotherapie nur 76,2% der Patienten den leitliniengerechten Standard aus Serotoninrezeptor-Ant-

agonist, Dexamethason und Aprepitant bzw. Fosaprepitant erhalten.

Nur 13,4% der Patienten mit Lungenkarzinom bekommen die Prophylaxe mit G-CSF, obwohl ein hohes Risiko für eine febrile Neutropenie vorliegt. Die Ergebnisse basieren auf eigenen, noch nicht publizierten Untersuchungen.

### Fazit

**Eine adäquate Supportivtherapie ist essenziell für die Lebensqualität onkologischer Patienten. Die Kenntnis der Leitlinien ist dafür unverzichtbar. Bei hoch emetogener Chemotherapie bedeutet dies eine Dreifachtherapie mit Serotoninrezeptor-Antagonist, Dexamethason und Aprepitant bzw. Fosaprepitant. Sollte ein Risiko  $\geq 20\%$  für eine febrile Neutropenie vorliegen, muss eine Primärprophylaxe mit G-CSF begonnen werden.**

## Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

### Neuer NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist Rolapitant wirkt bei verzögerten und akuten Symptomen

Zur Verhütung von akuter und verzögerter Übelkeit oder Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie ist seit einigen Jahren der Neurokinin-1-Rezeptorantagonist Aprepitant zugelassen. Die Daten einer Phase-III-Studie zu Rolapitant, einem weiteren Wirkstoff aus dieser Arzneistoffgruppe, wurden am 27. September 2014 in Madrid während der ESMO-Tagung vorgestellt und im Vergleich zum bisherigen Arzneistoffarsenal diskutiert.

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die den Patienten am meisten schwächen. Sie führen zunächst zu einer Dehydratation und einem gestörten Gleichgewicht des Elektrolyt-Haushaltes. Appetitlosigkeit, Kran-

### Quelle

Prof. Dr. C. Witt, Berlin, Prof. Dr. D. Lüftner, Berlin, Prof. Dr. H. Link, Kaiserslautern; Satellitensymposium „Supportive Therapie: Den Therapieerfolg erleben?“, veranstaltet von Amgen Onkologie und MSD Oncology im Rahmen der Jahrestagung 2015 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Berlin, 20. März 2015.

### Literatur

1. Antiemetic Subcommittee of the multinational association of supportive care in cancer. <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Onkopedia-Leitlinien. [https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/behandlung-mit-haematopoetischen-wachstumsfaktoren/index\\_html](https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/behandlung-mit-haematopoetischen-wachstumsfaktoren/index_html).
3. Drisya PM, et al. Recent updates in the management of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2013;6(Suppl 4):5–10.
4. Jenkins V, et al. Patients' and oncologists' views on the treatment and care of advanced ovarian cancer in the U.K.: results from the ADVOCATE study. *Br J Cancer* 2013;108:2264–71.
5. Kuderer NM. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258–66.
6. Lyman GH, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24:2475–84.
7. Molassiotis A, et al. Analysis of aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately and highly emetogenic chemotherapy. *Future Oncol* 2013;9:1443–50.

Dr. Stefan Fischer,  
Stuttgart

### Exkurs: Entwicklung von NK-Rezeptorantagonisten

Der Neurotransmitter Substanz P löst über die Neurokinin(NK)-Rezeptoren die Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) aus. Inzwischen wurden eine ganze Reihe NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten entwickelt. Von vielen liegen bislang die Ergebnisse von Phase-III-Studien vor, namentlich von Aprepitant (Fosaprepitant), Casopitant, Netupitant und Rolapitant. Von der EMA zugelassen ist bis jetzt nur Aprepitant (Emend®) bzw. dessen intravenöse Formulierung Fosaprepitant (Ivemend®). Sowohl ASCO- als auch MASCC-Guidelines empfehlen inzwischen bei hochemetogenen Chemotherapie-Schemata zur Prävention von CINV den Einsatz des NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Aprepitant an Tag 1 in Kombination mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und Dexamethason, welches auch an den Tagen 2 bis 4 eingesetzt wird.

Casopitant hat es aufgrund seines Nutzen-Risiko-Profiles bislang nicht bis zur Zulassung geschafft. Sehr neu sind zurzeit die Phase-III-Daten von Netupitant und Rolapitant. Rolapitant ist ein selektiver NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist (K<sub>i</sub>=0,66 nM) mit einer langen Halbwertszeit von rund 180 h, wodurch eine einmalige Dosis von 200 mg potenziell für die gesamte Zeit von 1 bis 5 Tagen nach der Chemotherapie ausreichend wäre, in denen die akute sowie die verzögerte CINV auftritt [Herrstedt J, et al.].

alle Patienten angemessen supportiv behandelt werden. Eine angemessene unterstützende Therapie reduziert nicht nur das Leiden des Patienten und verbessert seine Lebensqualität, sondern stellt auch eine wichtige Voraussetzung dafür dar, dass er überhaupt mit der Fortsetzung eines notwendigen chemotherapeutischen Behandlungskonzepts einverstanden ist.

### Die Studie

In einer multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie wurden insgesamt 532 Patienten eingeschlossen und mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie behandelt. Die Probanden wurden 1:1 randomisiert und erhielten zur CINV-Prävention entweder Rolapitant oral (1×200 mg) mit Granisetron/Dexamethason p.o. (G/D) oder Placebo mit G/D jeweils ein bis zwei Stunden vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 nach der Chemotherapie bekamen die Patienten in beiden Gruppen nur zweimal täglich jeweils 8 mg Dexamethason p.o.. Der primäre Endpunkt war komplettes Ansprechen (CR, ohne Emesis oder Reservemedikation) in der verzögerten Phase (>24–120 h nach der Chemotherapie). Wichtigste se-

kundäre Endpunkte waren CR in der akuten Phase (0–24 h nach Chemotherapie) und insgesamt (0–120 h). Außerdem wurden regionale Unterschiede und die Lebensqualität erfasst.

### Bessere Ansprechraten in allen Phasen und gutes Verträglichkeitsprofil

Die Patienten im Rolapitant-Arm sprachen in allen Phasen signifikant besser auf die Präventionstherapie an als diejenigen in der Vergleichsgruppe (Abb. 1). Eine Kaplan-Meier-Analyse lässt diesbezüglich vermuten, dass die gute Wirksamkeit schon in der akuten Phase nach etwa 12 Stunden beginnt und damit einen positiven Einfluss

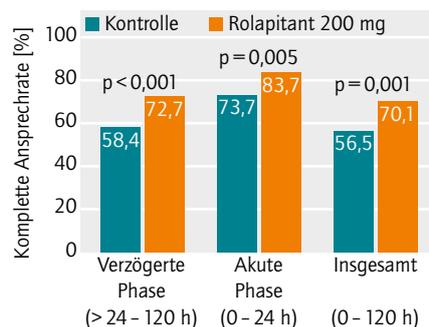


Abb. 1. Signifikant besseres Ansprechen auf die CINV-Präventionstherapie unter Rolapitant

auf das bessere Ansprechen in der verzögerten Phase hat. Auch die Lebensqualität in der Rolapitant-Gruppe war geringfügig besser (72,8% vs. 67,8%; p=0,231). Besonders hervorgehoben wurde, dass es in den beiden Gruppen keine Unterschiede im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen gegeben hat. Aufgetretene unerwünschte Ereignisse waren vielmehr bedingt durch den jeweiligen medizinischen Zustand und die Grunderkrankung sowie durch die Chemotherapie.

Die Zulassung für Rolapitant wurde Anfang September bei der FDA beantragt [Herrstedt J, et al.].

### Fazit

**Rolapitant zeigte signifikant positive Effekte in der Prävention der Chemotherapie induzierten Übelkeit und Erbrechen (CINV), sowohl für die akute wie auch die verzögerte Phase. Bemerkenswert ist die lang andauernde Rezeptorblockade von bis zu 120 Stunden. Rolapitant wurde gut vertragen und die Lebensqualität der Patienten war im Vergleich zur Kontrollgruppe verbessert.**

### Quelle

Chasen MR, et al. Phase 3 (P04832) trial results for rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. ESMO congress 2014, September 2014; Madrid [Abstract LBA47\_PR].

Herrstedt J, et al. Supportive and palliative care. ESMO congress 2014, September 2014; Madrid [Invited discussant abstracts LBA47\_PR].

Rapopot BL, Phase 3 (P04832) trial results for rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Supportive and palliative care. Oral presentation at ESMO congress 2014, September 2014, Madrid.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

## Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis

# Wirksamkeit von Secukinumab bei entzündlichen Haut- und Gelenkerkrankungen

Secukinumab wurde im Januar 2015 in Europa als systemische Erstlinientherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen. Auch bei Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis zeigen Phase-III-Studien mit Secukinumab eine hohe Effektivität und gute Verträglichkeit.

Secukinumab (Cosentyx™) begründet als erster humaner monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 17-A eine neue Wirkstoffklasse. Damit greift es in inflammatorische Prozesse ein, die sowohl in der Pathophysiologie der Plaque-Psoriasis als auch bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

### Bei Psoriasis: erfolgreich gegen Placebo, Etanercept und Ustekinumab getestet

Die Zulassung von Secukinumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis basiert auf Daten von Phase-III-Studien wie ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE, die durchweg positive Ergebnisse erbracht haben. In diesen Studien wurden verschiedene Dosierungen von Secukinumab (Cosentyx™) vs. Placebo und teils auch vs. Etanercept (Enbrel®) getestet.

Gemessen wurde der Erfolg der Psoriasis-Studien an der Verbesserung der Symptome laut Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Eine gepoolte Analyse der ERASURE- und der FIXTURE-Studie zeigte in Woche 12 der Therapie eine Verbesserung der Symptome um mindestens 75% (PASI-75-Response) bei 87% der Patienten, wenn sie anfangs wöchentlich und später vierwöchentlich 300 mg Secukinumab subkutan erhielten. Ein PASI-90-Ansprechen fand sich bei 72% und eine PASI-100-Response (vollständige Abheilung) bei 37%. Außerdem erreichten 76% der Teilnehmer eine klare oder fast klare Haut (Investigator's Global Assessment, IGA 0–1) [2].

Die kürzlich veröffentlichten Daten der gemeinsamen Extensionsstudie von ERASURE und FIXTURE haben gezeigt, dass 88% der Patienten, die nach dem ersten Behandlungsjahr ein PASI-75-Ansprechen zeigten, diesen Befund

auch noch nach einem weiteren Jahr hatten [5].

Darüber hinaus wurde Secukinumab in der Head-to-Head-Studie CLEAR direkt mit Ustekinumab (Stelara®) verglichen und zeigte sich nach 16 Wochen signifikant wirksamer hinsichtlich des primären Endpunktes PASI-90: Dieser wurde bei 79% der Patienten unter Secukinumab 300 mg vs. 58% der Patienten unter Ustekinumab beobachtet [7].

### Studien zu weiteren Indikationen

Secukinumab wird außerdem in den Indikationen Psoriasis-Arthritis (PsA) und ankylosierende Spondylitis (AS) in Phase-III-Studien untersucht; hier werden voraussichtlich noch in diesem Jahr die Zulassungsanträge gestellt. Des Weiteren laufen Studien zum Einsatz von Secukinumab in der Behandlung der Psoriasis palmoplantaris, Nagelpsoriasis und Psoriasis pustulosa palmoplantaris.

### Wirksam und verträglich bei Psoriasis-Arthritis ...

In die prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien FUTURE 1 und FUTURE 2 [3, 4] waren insgesamt mehr als 1000 Patienten mit

Psoriasis-Arthritis (PsA) eingeschlossen. Die Patienten der Verum-Gruppen erhielten in FUTURE 1 zunächst zweiwöchentlich Secukinumab intravenös zur Aufsättigung (10 mg/kg) und ab Woche 5 vierwöchentlich Secukinumab 75 mg oder 150 mg subkutan verglichen mit Placebo. FUTURE 2 verglich monatliche subkutane Gaben von 75 mg, 150 mg oder 300 mg Secukinumab mit Placebo.

Den primäre Endpunkt, eine 20%ige Besserung im American College of Rheumatology Score (ACR-20-Response) erreichten nach 24 Wochen zwischen 50% und 54% der Patienten unter Secukinumab im Vergleich zu 15% bis 17% im Placebo-Arm. Die Studie wurde ohne Placebo-Arm weitergeführt; bis Woche 52 erlebten zwei Drittel der Patienten unter Verum eine ACR-20-Response. In FUTURE1 zeigte Secukinumab zudem eine deutlich überlegene Verbesserung der Hautsymptome (PASI-75 und PASI-90) versus Placebo (Tab. 1).

Die Lebensqualität war unter Secukinumab verbessert, und die Therapie wurde allgemein gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in FUTURE 1 und 2 waren Erkältung, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege.

### ... und ankylosierender Spondylitis

Ähnlich war das Design der Studien MEASURE 1 (Aufsättigung intravenös) und MEASURE 2 (anfangs häufigere subkutane Gaben), an denen insgesamt 590 Patienten mit ankylosierender Spondylitis teilnahmen [1, 6]. Auch hier erwies sich Secukinumab als wirksam.

Tab. 1. Signifikante Verbesserung der rheumatologischen und dermatologischen Beschwerden unter Secukinumab (FUTURE 1 und 2)

FUTURE 1 [3]	Secukinumab 75 mg	Secukinumab 150 mg	Placebo	
Patienten [%] mit 20%iger Besserung im American College of Rheumatology Score (ACR-20-Response)	50 (24 Wochen) 60 (52 Wochen)	50 (24 Wochen) 60 (52 Wochen)	17 (24 Woche)	
Patienten [%] mit PASI-75	61 (24 Wochen) 84 (52 Wochen)	65 (24 Wochen) 72 (52 Wochen)	8 (24 Wochen)	
Patienten [%] mit PASI-90	45 (24 Wochen)	49 (24 Wochen)	4 (24 Wochen)	
FUTURE 2 [4]	Secukinumab 75 mg	Secukinumab 150 mg	Secukinumab 300 mg	Placebo
Patienten [%] mit ACR-20-Response	29 (24 Wochen) 60 (52 Wochen)	51 (24 Wochen) 60 (52 Wochen)	54 (24 Wochen)	15 (24 Woche)

So erreichten in MEASURE 1 nach 16 Wochen 61% bzw. 60% der Patienten, die 150 bzw. 75 mg Secukinumab bekamen, das primäre Ziel einer ASAS-20-Response (Placebo: 29%; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society criterion). Nach 52 Wochen erzielten 77% vs. 71% der Secukinumab-Patienten die ASAS-20-Response. In MEASURE 2 betrug die ASAS-20-Response nach 16 Wochen 61% vs. 41% vs. 28% (150 mg vs. 75 mg Secukinumab vs. Placebo). Infektionen der oberen Atemwege wurden bei 7% vs. 10% vs. 5% der

Patienten beobachtet. Andere unerwünschte Wirkungen kamen unter Secukinumab nicht häufiger vor als unter Placebo.

#### Quellen

Prof. Dr. Joachim Sieper, Berlin, Prof. Dr. Stefan Beissert, Dresden; Pressekonferenz „IL-17A: Targetmolekül in Rheumatologie und Dermatologie“, Berlin, 4. Dezember 2014, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

#### Literatur

1. Baeten D et al., ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, 2014, oral presentation 820.
2. Langley RG et al., Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.

3. McInnes IB et al., ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, 2014, oral presentation L1.
4. Mease PJ et al., ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, 2014, presentation 948.
5. Novartis media releases: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2015/1905270.shtml>, 21.03.2015.
6. Sieper J et al., ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, 2014, poster presentation P 536.
7. Thaci D et al., AAD 73<sup>rd</sup> Annual Meeting, San Francisco, 20.03.2015.

Simone Reisdorf,  
Erfurt

## Dulaglutid bei Typ-2-Diabetes

### Effektive Blutzuckersenkung, einmal wöchentliche Gabe

Dulaglutid ist ein neuer, einmal wöchentlich subkutan zu applizierender GLP-1-Rezeptoragonist. Dieser wird als gebrauchsfertige Lösung in einem Pen angeboten und wurde für erwachsene Typ-2-Diabetiker in Europa zugelassen.

Am 21. November 2014 wurde der GLP-1-Rezeptoragonist Dulaglutid (Trulicity®) zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes in Europa zugelassen. Bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit kann Dulaglutid in einer Dosis von 0,75 mg einmal wöchentlich subkutan in Monotherapie verabreicht werden.

Reicht beispielsweise Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht mehr aus, so ist Dulaglutid auch für die Kombination mit anderen Antidiabetika, einschließlich Insulin, zugelassen. In diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium beträgt die Dosis in der Regel 1,5 mg einmal wöchentlich. Bei empfindlichen Personen, wie Patienten ab 75 Jahre, kann aber auch eine Dosis von einmal wöchentlich 0,75 mg erwogen werden. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin muss eventuell die Dosierung dieser Arzneimittel reduziert werden.

#### Lange Halbwertszeit ermöglicht wöchentliche Gabe

Dulaglutid ist ein rekombinantes GLP-1-Fc-Fusionsprotein. Das eigentliche GLP-1-Analogon ist über einen Linker

mit der Fc-Domäne eines IgG4 verbunden. Somit ist das immunogene Potenzial verringert.

Der Wirkstoff wurde entwickelt, um die Inkretin-Aktivität zu verlängern und eine einmal wöchentliche Gabe zu ermöglichen. Die maximale Konzentration wird im Mittel nach 48 Stunden erreicht, die Halbwertszeit beträgt vier bis fünf Tage. Die Applikation erfolgt unabhängig von der Tageszeit, von Mahlzeiten, körperlicher Aktivität oder dem aktuellen Blutzuckerspiegel. Dulaglutid wird nur zu einem geringen Teil renal eliminiert. Das Präparat wird als gebrauchsfertige Lösung zur einmaligen Anwendung in einem Pen mit 0,75 mg oder 1,5 mg Wirkstoff angeboten. Nach Abziehen der Schutzkappe und Aufsetzen des Pens auf die Haut von Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm wird die Injektion per Knopfdruck ausgelöst.

#### Studienresultate

Das AWARD-Programm (Assessment of weekly administration of LY2189265 in diabetes) zu Dulaglutid umfasst insgesamt neun Phase-III-Studien, von denen sechs abgeschlossen sind [1, 3, 5–8].

So wurden in AWARD-2 [3] Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin einander gegenübergestellt und jeweils zusätzlich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff verabreicht. Nach 52 Wochen sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert signifikant um 1,1 vs. 0,6 Prozentpunkte. In AWARD-5 [6], unter Dulaglutid 1,5 mg/Metformin vs. Sitagliptin (z. B. Januvia®, Xelvia®)/Metformin, verringerte sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert in einem Jahr signifikant um 1,1 vs. 0,4 Prozentpunkte. Auch nach zwei Jahren zeigten sich unter Dulaglutid überlegene Effekte auf die Blutglucosewerte.

In AWARD-1[8] wurde Dulaglutid mit Exenatid (Byetta®), einem anderen GLP-1-Rezeptoragonisten, verglichen: Zusätzlich zu Metformin und Pioglitazon erhielten die Patienten einmal wöchentlich 1,5 mg Dulaglutid oder zweimal täglich Exenatid. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert wurde in 26 Wochen signifikant um 1,5 vs. 1,0 Prozentpunkte reduziert. Sowohl der Nüchternblutzucker als auch die postprandialen Glucosewerte wurden unter Dulaglutid signifikant stärker reduziert als unter Exenatid.

Auch in AWARD-6 [1] war das Vergleichspräparat von Dulaglutid ein anderer GLP-1-Rezeptoragonist. Hier wurde unter 1,5 mg Dulaglutid (wöchentlich)/Metformin vs. 1,8 mg Liraglutid (Victoza®, täglich)/Metformin nach 26 Wochen eine vergleichbare Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Werts (–1,42 vs. –1,36 Prozentpunkte) erzielt. Dabei traten unter Dulaglutid etwas seltener symptomatische Hypoglykämien auf (0,34 vs. 0,52 Ereignisse/Patientenjahr). Schwere Hypoglykämien gab es

nicht. Unerwünschte Ereignisse betrafen den Gastrointestinaltrakt und waren unter Dulaglutid etwas häufiger. Auch die Studien AWARD-3 und -4 [5, 7] wurden bereits abgeschlossen. Wichtig anzumerken ist, dass eine Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte keineswegs eine Reduktion vaskulärer Endpunkte voraussagt. Dies zeigten die Ergebnisse zweier Studien, welche den Effekt intensiver glykämischer Kontrolle auf ischämische Herzerkrankungen oder microvaskuläre Ergebnisse in Typ-2-Diabetikern untersuchten [2, 4].

Zusammengefasst zeigt Dulaglutid eine ähnliche Blutzuckersenkung wie andere GLP-1-Rezeptoragonisten. Es liegen jedoch keine Daten zu klinischen Endpunkten vor.

## Fazit

Die kürzlich erfolgte Zulassung von Dulaglutid erweitert die Behandlungsoptionen von erwach-

senen Typ-2-Diabetikern und kann wöchentlich und vom Essen und der Tageszeit unabhängig injiziert werden. Der Effekt auf klinische Endpunkte wurde nicht untersucht.

## Quelle

Prof. Dr. Michael Nauck, Bad Lauterberg, Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen; Pressekonferenz „Eine neue Option für den Einstieg in die GLP-1-Therapie“, veranstaltet von Lilly Diabetes im Rahmen der 8. DDG-Herbsttagung, Leipzig, 21. November 2014.

## Literatur

1. Dungan KM, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1349–57.
2. Gerstein HC, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014;384:1936–41
3. Giorgino F, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. insulin glargine in combination with metformin and glimepiride

in type 2 diabetes patients (AWARD-2), ADA-Kongress 13.–17. Juni 2014, San Francisco, Abstract 330-OR.

4. Ismail-Beigi F, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376:419–30.
5. Jendle J, et al. Better glycaemic control and less weight gain with once-weekly dulaglutide vs. once-daily insulin glargine, both combined with premeal insulin lispro, in type 2 diabetes patients (AWARD-4), ADA-Kongress 13.–17. Juni 2014, San Francisco, Abstract 962-P.
6. Nauck M, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014;37:2149–58.
7. Umpierrez G, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014;37:2168–76.
8. Wysham C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159–67.

Simone Reisdorf, Erfurt

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

## Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
 Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe  
 Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg  
 Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg  
 Prof. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.  
 Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtko, Witten/Herdecke  
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

## Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
 Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße; Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux  
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
 Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

## Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

## Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

## Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

## Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)  
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
 Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
 Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann  
 Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263  
 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek  
 Reiderstraße 34, 42566 Solingen  
 Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83  
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
 Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 33 vom 1.10. 2014

## Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

## Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

## Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unver-

langt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

## Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

## Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

## Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg  
 StraÙe 722, 70329 Stuttgart

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Cangrelor** (Kengrexal, The Medicines Company) zur Reduktion thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) unterziehen (siehe Notizen Nr. 03/2015)
- **Fibrinogen/Thrombin** (Raplixa, Pro-Fibrix BV) zur Blutungsstillung bei operativen Eingriffen (siehe Notizen Nr. 03/2015)
- **Liraglutid** (Saxenda, Novo Nordisk) zur Verbesserung des Gewichtsmanagements bei Patienten mit bestimmten Voraussetzungen (siehe Notizen Nr. 03/2015)
- **Oritavancin** (Orbactiv, The Medicines Company) bei akuten bakteriell bedingten Haut- und Weichgewebsinfektionen (siehe Notizen Nr. 03/2015)
- **Tedizolidphosphat** (Sivextro, Cubist) bei erwachsenen Patienten mit akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebsinfektionen (siehe Notizen Nr. 03/2015)

**Zulassungsempfehlung für neunvalente HPV-Vakzine** (Gardasil 9, Sanofi Pasteur MSD): Der Impfstoff soll zur aktiven Immunisierung gegen HPV-Erkrankungen bei Jungen und Mädchen ab einem Alter von neun Jahren zugelassen werden. Gardasil 9 schützt im Vergleich zum bisher bekannten Gardasil vor fünf weiteren HPV-Typen. Die Immunisierung soll einen Schutz gegen prä-maligne Läsionen und Krebs-erkrankungen der Zervix, Vulva, Vagina und des Anus, verursacht durch HPV (Humanes Papillomavirus), bieten. Zudem sollen genitale Warzen (Condyloma acuminata) durch die spezifischen HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 verhindert werden.  
Mitteilung der EMA vom 27.3.2015

**Zulassungsempfehlung für Lenvatinib** (Lenvima, Eisai): Der orale Multikinasehemmer soll für die Behandlung von Patienten mit progressivem differenziertem Schilddrüsenkrebs zugelassen werden, wenn die Erkrankung trotz Therapie mit radioaktivem Iod fortge-

schritten ist. Im Jahr 2013 hatte Lenvatinib den Orphan-Drug-Status erhalten und hat nun in einem beschleunigten Verfahren die Empfehlung zur Zulassung erhalten, weil es eine neue Behandlungsoption für die betroffenen Patienten ist.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2015

**Zulassungsempfehlung für Netupitant** in Kombination mit **Palonosetron** (Akynzeo, Helsinn): Der Neurokinin-1(NK1)-Rezeptorantagonist Netupitant und der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist sollen als fixe Kombination zur Prophylaxe von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Cisplatin-basierter Chemotherapie und bei mäßig emetogener Chemotherapie zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2015

**Zulassungsempfehlung für die fixe Kombination Empagliflozin/Metformin** (Synjardy, Boehringer Ingelheim): In der fixen Kombination sind der SGLT2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance) und Metformin kombiniert. Erhältlich sind folgende Dosierungen: 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg und 12,5 mg/1000 mg.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2015

**Zulassungserweiterung für Oseltamivir** (Tamiflu, Roche) *empfohlen*: Bei Kindern unter einem Jahr galt der Neuraminidasehemmer bisher nur als indiziert, wenn eine Grippepandemie grassiert. Dieser Zusatz wurde nun gestrichen. Außerdem wurde der Zusatz gestrichen, dass der Arzt den Nutzen der Behandlung gegen die Pathogenität des grassierenden Virus abwägen soll.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2015

**Einschränkungen für Codein-haltige Arzneimittel** bei Kindern *empfohlen*: Wegen des Risikos schwerer Nebenwirkungen einschließlich Atemstörungen empfiehlt das PRAC, dass Codein bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert sein sollte. Außerdem empfiehlt das PRAC, dass die Anwendung von Codein bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 16 Jahren mit Atemproblemen nicht empfohlen wird und alle flüssigen Zubereitungen in kindersicheren Verpackungen angeboten werden, um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden.

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

**EMA [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)**

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

**FDA [www.fda.gov](http://www.fda.gov)**

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

**BfArM [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)**

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

**AkdÄ [www.akdae.de](http://www.akdae.de)**

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

Darüber hinaus soll Codein nicht bei Personen, die Codein besonders rasch in Morphin umwandeln (ultra-schnelle Metabolisierer) und bei stillenden Müttern angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 13.3.2015

**Maßnahmen zur Risikoreduktion Zoledronsäure** (Aclasta) *empfohlen*: Das PRAC empfiehlt zur Reduktion des Risikos von Kieferosteonekrosen eine entsprechende Aktualisierung der Produktinformation und eine Patientenkarte, die den Patienten auf die Risiken der Kieferosteonekrose und entsprechende Präventionsmaßnahmen hinweist. Die Empfehlungen des PRAC wurden vom CHMP in der Sitzung vom März 2015 bereits übernommen. Die EMA plant ähnliche Maßnahmen für andere intravenös zu applizierende Bisphosphonate und für Denosumab.

Mitteilung der EMA vom 27.3.2015

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für die fixe Kombination Cef-tazidim/Avibactam** (Avycaz, Actavis):

Ceftazidim ist ein Cephalosporin der dritten Generation und Avibactam ein neuer Beta-Lactamase-Hemmer, der den Abbau des Cephalosporins durch bakterielle Beta-Lactamasen verhindern kann. Die Kombination wurde für die Behandlung von Erwachsenen mit komplizierten intraabdominalen Infektionen (in Kombination mit Metronidazol) und Harnwegs-Infektionen zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 25.2.2015

**Zulassung für Dinutuximab** (Unituxin, United Therapeutics Corporation): Der monoklonale Antikörper wurde beschleunigt als Orphan-Drug für die Behandlung von Kindern mit Hochrisiko-Neuroblastom zugelassen. Dinutuximab bindet an die Oberfläche von Neuroblastom-Zellen und wird im Rahmen einer multimodalen Therapie einschließlich Operation, Chemotherapie und Bestrahlung bei Patienten, bei denen mindestens ein partielles Ansprechen mit einer multimodalen First-Line-Therapie erzielt wurde, eingesetzt.

Mitteilung der FDA vom 10.3.2015

**Zulassung für Isavuconazol** (Cresemba, Astellas): Das Antimykotikum wurde bei Patienten mit invasiver Aspergillose oder invasiver Mucormykose zugelassen. Isavuconazol ist als orale und intravenöse Formulierung verfügbar.

Mitteilung der FDA vom 6.3.2015

**Zulassungserweiterung für Nivolumab** (Opdivo, BMS): Der monoklonale Antikörper, der den PD1-Rezeptor (programmed death receptor) hemmt und so die körpereigene antitumorale Immunabwehr stärkt, kann nun auch zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem nichtkleinzelligem Plattenepithelkarzinom der Lunge nach Progression nach einer Platin-basierten Chemotherapie eingesetzt werden. Nivolumab war bislang in den USA für die Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 4.3.2015

**Warnmeldung für Vareniclin** (Chantix, Pfizer): Das Arzneimittel zur Raucherentwöhnung kann die Reaktion auf Alkohol verändern. Zudem wurden seltene Fälle von Krämpfen bei Einnahme

von Vareniclin berichtet. Patienten, die Vareniclin einnehmen und bei denen es die Alkoholverträglichkeit verändert, sollten ihren Alkoholkonsum verringern. Beim Auftreten von Krämpfen sollte die Einnahme von Vareniclin gestoppt werden. Die Fachinformationen werden entsprechend geändert.

Mitteilung der FDA vom 9.3.2015

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Verschreibungspflicht für Chinin** (Limpitar, Cassella-med): Einem Votum des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht folgend ist Chinin zur Anwendung beim Menschen seit dem 1. April verschreibungspflichtig. Ergebnis des Stufenplanverfahrens sind Änderungen in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der äußeren Umhüllung. Der Bescheid zu dem Verfahren kann auf der Internetseite des BfArM abgerufen werden.

Mitteilung des BfArM vom 30.3.2015

**Rote-Hand-Brief zu Dimethylfumarat** (Tecfidera, Fumaderm, beide Biogen Idec) wegen progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML): Aus Deutschland wurden bislang neun Fälle einer PML im Zusammenhang mit der Anwendung von Fumaderm und zwei Fälle im Zusammenhang mit Tecfidera gemeldet. Eine längerfristige, schwere Lymphopenie unter Therapie mit Dimethylfumarat wird als Risikofaktor für die Entstehung einer PML angesehen. Daher sind bei Patienten, die mit Dimethylfumarathaltigen Arzneimitteln behandelt werden, regelmäßige Blutbildkontrollen (inkl. Differenzial-Blutbild) notwendig. Gegebenenfalls muss die Medikation bei niedrigen Lymphozytenwerten abgesetzt werden.

Patienten sollten bezüglich des Auftretens neurologischer Symptome, die auf eine PML hinweisen können, überwacht werden. Hierzu zählen Störungen des Hör-, Sprach-, Denk- und Erinnerungsvermögens, Schwäche- und Taubheitsgefühl der Extremitäten und/oder Persönlichkeitsstörungen/-veränderungen. Bei entsprechender Symptomatik sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient einer weitergehenden

neurologischen Diagnostik und Therapie zugeführt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 08–2015 vom 7.4.2015

**Rote-Hand-Brief zu Ketoconazol** (Ketoconazole HRA) wegen Hepatotoxizität: Aufgrund des Risikos von Hepatotoxizität wurde im Oktober 2013 die Marktzulassung für orales Ketoconazol als Antimykotikum suspendiert, eine Zulassung besteht aber für orales Ketoconazol bei Cushing-Syndrom. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko von Hepatotoxizität und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos. Dieser kann auf der Internetseite der AkdÄ oder des BfArM abgerufen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 04–2015 vom 11.3.2015

**Information zu Metformin** wegen Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Lactatazidose ist eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalitätsrate ohne schnelle Behandlung), die durch Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Lactatazidose bei mit Metformin behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit Niereninsuffizienz oder sich akut verschlechternder Nierenfunktion.

Nach Abschluss eines europäischen Bewertungsverfahrens wurde die Grenze für die Creatinin-Clearance, ab welcher Metformin kontraindiziert ist, jetzt auf 45 ml/min (eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) gesenkt. Patienten mit einer Creatinin-Clearance zwischen 45 ml/min und 59 ml/min (eGFR 45 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) können in Zukunft mit Metformin behandelt werden, falls keine anderen Erkrankungen bestehen, die das Risiko für eine Lactatazidose erhöhen. In diesen Fällen beträgt die maximale Tagesdosis 1000 mg (aufgeteilt in zwei Einzeldosen) und die Nierenfunktion muss alle drei bis sechs Monate kontrolliert werden. Metformin muss sofort abgesetzt werden, wenn die Creatinin-Clearance unter 45 ml/min (eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) fällt.

Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, in denen es zu einer akuten Einschränkung der Nierenfunktion

kommen kann, wie bei Dehydratation (z.B. durch schwere Diarrhö oder Erbrechen) oder Einleitung einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder zu Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika. Unter diesen Bedingungen ist Metformin entsprechend der aktualisierten Fach- und Gebrauchsinformation vorübergehend abzusetzen. Patienten und ggf. pflegende Personen sollten über das Risiko und die Symptome einer Lactatazidose (z.B. Muskelkrämpfe, abdominelle Beschwerden, schwere Asthenie) aufgeklärt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 06–2015 vom 30.3.2015

Information zu **Sofosbuvir** und möglichen Wechselwirkungen: Bei gleichzei-

tiger Anwendung von Sofosbuvir-Kombinationen zur Hepatitis-C-Behandlung und anderen Arzneimitteln, die Bradykardie verursachen, informiert das BfArM über ein mögliches Risiko von Herzrhythmusstörungen, insbesondere von symptomatischen Bradykardien. Das Risiko besteht, wenn Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir, Daclatasvir oder Simeprevir angewendet wird und gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die eine Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron, Betablocker). Bis zum Abschluss des europäischen Bewertungsverfahrens hierzu werden bei entsprechend behandelten Patienten engmaschige EKG-Kontrollen empfohlen. Die Patienten sollten über das

Risiko und mögliche Symptome von bradykarden Herzrhythmusstörungen (z.B. Schwächegefühl, Schwindel, starke Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Brustschmerz, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen) aufgeklärt und aufgefordert werden, in solchen Fällen schnellstmöglich ärztlichen Rat einzuholen. Eine bereits laufende Therapie mit diesen Arzneimitteln sollte nicht ohne vorherige ärztliche Beratung abgesetzt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 07–2015 vom 31.3.2015

Bettina Christine Martini,  
Legau

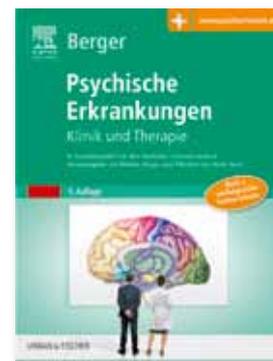
## — Bücherforum —

### Psychiatrische Erkrankungen Klinik und Therapie

Herausgegeben von Mathias Berger. Elsevier GmbH, München 2014. 5. Auflage. 936 Seiten. Auch online verfügbar. Gebunden 149,99 Euro. ISBN: 978-3-437-22484-3.

Das vorliegende Buch bietet einem umfassenden aktualisierten Überblick über das gesamte Fach der Psychiatrie. Das Buch ist didaktisch sehr gut gegliedert. Der erste Teil umfasst die Grundlagen der Diagnostik und Therapie, im zweiten werden die psychischen Störungen im Einzelnen ausführlich besprochen. Auch den modernen Herausforderungen des Fachgebiets wie der transkulturellen Psychiatrie und der Behandlung von Migranten wird ebenso ausreichend Rechnung getragen wie dem Qualitätsmanagement. Die Neuerungen der diagnostischen Klassifikation (DSM-5) werden berücksichtigt und die Prin-

zipien der evidenzbasierten Medizin bzw. die S3-Leitlinien sind durchgängig einbezogen. Besonders hervorzuheben ist, dass diese Neuauflage zusätzlich zum gedruckten Buch eine umfangreiche Online-Plattform bietet. Diese umfasst neben der Online-Version des Buches zusätzliche fünf Online-Kapitel, sechs 15-minütige Videos, ein umfassendes Literaturverzeichnis, Fragen zur Wissensüberprüfung auch im Hinblick auf die Facharztprüfung, ständig aktualisierte Metaanalysen und Informationen über Neuzulassungen bzw. Warnhinweise. Last but not least bietet ein Forum dem Benutzer die Möglichkeit, Fragen an die Kapitelautoren zu richten, die innerhalb von wenigen Tagen beantwortet werden, und es besteht eine Verlinkung mit Facebook und Twitter. Dies alles garantiert eine ständige Aktualisierung des Wissens, wie es ein herkömmliches Lehrbuch



nicht bieten kann. Der „Berger“, wie das Buch in Fachkreisen betitelt wird, ist eine gelungene Kombination aus fundiertem Lehrbuch und elektronischem Newsletter, der jedem Interessierten auch als praxisbezogenes Nachschlagewerk empfohlen werden kann.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg