

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert

U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Schwerpunkt Diabetologie

Kardiovaskuläre Begleitwirkungen neuer Antidiabetika

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter



Osteoporose beim Mann

Kontinuierliches Glucose-Monitoring bei Erwachsenen

Bezlotoxumab bei Clostridium-difficile-Infektion

Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

- 149 Gerhard Hintze, Lüneburg
Diabetes mellitus
Neuere therapeutische Ansätze

Übersicht

- 150 Angelika Costard-Jäckle und Thomas Meinertz,
Hamburg
Neue Antidiabetika
Günstige kardiovaskuläre Begleitwirkungen?
- 157 Torben Biester, Kerstin Kapitzke, Thomas Danne
und Olga Kordonouri, Hannover
**Pharmakotherapie des Diabetes mellitus bei
Kindern und Jugendlichen**
- 167 **Zertifizierte Fortbildung**
- 169 Johann D. Ringe, Leverkusen, Herbert Faber,
Leverkusen, und Parvis Farahmand, Gießen
Osteoporose verschont Männer nicht



Referiert & Kommentiert

- 173 **Therapiehinweise**
- 179 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Rezensionen

- 165 Das Blaue Buch
181 Der ältere Patient im klinischen Alltag

Notizen

- 183 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs-
und Pharmakovigilanzbehörden
- 186 **Pressekonferenzen**
- 188 Impressum

Diabetes mellitus

Neuere therapeutische Ansätze

Prof. Dr. med. Gerhard Hintze, Lüneburg



Die Prävalenz des Diabetes mellitus, vor allem des Diabetes mellitus Typ 2, steigt weltweit an, eng assoziiert mit Übergewicht und Adipositas. Kardiovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus haben entscheidenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität. Zwei neue Therapieansätze

haben während der letzten Jahre Eingang in den klinischen Alltag gefunden: die sogenannte Inkretin-basierte Therapie sowie die Gruppe von Medikamenten, die in der Niere über Blockade des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) die renale Glucose-Absorption hemmen.

Das Inkretin-basierte Therapieprinzip beruht auf der Wirkung von GLP-1 (Glucagon-like-peptide-1). Die GLP-1-Sekretion erfolgt in den L-Zellen des Dünndarmes. Die hierdurch bedingte Insulinsekretion ist glucoseabhängig, in Reaktion auf Nahrungsaufnahme: Bei niedrigem Blutzucker und euglykämischer Situation ist keine oder nur eine schwache Stimulation durch GLP-1 zu verzeichnen, bei Hyperglykämie eine starke, rasche Insulinsekretion. Ein weiterer Vorteil: Eine GLP-1-basierte Therapie ist mit keinem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert. Neben der Verstärkung der glucoseabhängigen Insulinsekretion besitzt GLP-1 weitere Effekte: Es senkt die Glucagonsekretion und so die hepatische Glucosefreisetzung, verzögert die Magenentleerung und führt zu einem früheren Sättigungsgefühl, wodurch es zu einer Appetitabnahme kommt.

Zwei auf der GLP-1-Wirkung basierende Therapieprinzipien stehen zur Verfügung: GLP-1-Rezeptoragonisten mit pharmakologisch verstärkter Wirkung sowie Substanzen, die das Enzym DPP-4 (Dipeptidylpeptidase-4) hemmen. DPP-4 baut GLP-1 ab und ist für die nur sehr kurze Halbwertszeit von GLP-1 verantwortlich. Die Hemmung von DPP-4 führt zur Verlängerung dieser Halbwertszeit. Der erste GLP-1-Rezeptoragonist kam kurz nach der Jahrtausendwende zur subkutanen (s.c.) Injektion für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf den Markt (Exenatid). In der Zwischenzeit ist eine Reihe weiterer GLP-1-Analoga mit kurz- (täglich s.c.) und langwirksamer (wöchentlich s.c.) Wirkung zugelassen. Für alle Substanzen ist ein positiver Effekt auf die diabetische Stoffwechsellaage belegt.

Von entscheidender Bedeutung bei der Bewertung neuer Therapieprinzipien in der Diabetologie ist die Frage, ob mit

diesem Therapieansatz kardiovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus positiv beeinflusst werden. Für die Zulassung wurden von den Behörden seit einigen Jahren Vorgaben für die Abschätzung der kardiovaskulären Sicherheit gemacht. Diese Endpunktstudien sind aufwendig, da sie auf mehrere Jahre angelegt werden müssen. Für die GLP-1-basierte Therapie liegen erste Daten vor, die die kardiovaskuläre Sicherheit belegen. Für Liraglutid (LEADER-Studie, 9340 Patienten, [1]) wurde eine signifikante Risikoreduktion für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Nephropathie beschrieben. Die Gesamtmortalität sank um 15%, die kardiovaskuläre Mortalität um 22%. Auch der primäre Endpunkt konnte um 13% reduziert werden. Ergebnisse von Studien mit weiteren Substanzen werden in Kürze erwartet. Für den oralen SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin konnte die kardiovaskuläre Sicherheit in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie belegt werden [2]. In diese Untersuchung wurden mehr als 7000 Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen. Bei Patienten, die Empagliflozin erhielten, konnte eine signifikante Abnahme um 14% des kombinierten Endpunktes dokumentiert werden. Es zeigten sich weitere positive Effekte: Das Risiko des kardiovaskulären Todes konnte gesenkt und die Anzahl der Krankenhausaufnahmen aufgrund einer kardialen Dekompensation vermindert werden. Auch der günstige Einfluss der SGLT2-Inhibitoren auf die diabetische Stoffwechsellaage ist belegt. Allerdings ist auf eine möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkung der Therapie hinzuweisen: Es gibt Berichte über ketoazidotische Komplikationen bei euglykämischer Stoffwechselsituation. Hierauf sollten im Gesundheitswesen Tätige achten und die Patienten sensibilisieren. Dennoch: SGLT-2-Inhibitoren haben unsere Therapiemöglichkeiten deutlich erweitert, was für Empagliflozin auch zur Erweiterung der Zulassung führte.

Gerade die Studien zur kardiovaskulären Sicherheit neuer Therapieansätze in der Diabetologie werden unser therapeutisches Handeln beeinflussen, zum Vorteil für unsere Patienten.

Literatur

1. Marso SP et al., New Engl J Med 2016;375:311–22.
2. Zinman B et al., New Engl J Med 2015; 373:2117–28.

Eine Übersicht zum Thema „Neue Antidiabetika – Günstige kardiovaskuläre Begleitwirkungen?“ finden Sie in diesem Heft ab Seite 150.

Neue Antidiabetika

Günstige kardiovaskuläre Begleitwirkungen?

Angelika Costard-Jäckle und Thomas Meinertz, Hamburg

Der Nutzen bislang gebräuchlicher Antidiabetika zur Prävention mikrovaskulärer Komplikationen ist unbestritten. Ungesichert ist dagegen der Nutzen der Antidiabetika in der Prävention makrovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herztod und Schlaganfall. Bei einigen dieser Medikamente gibt es sogar Bedenken hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Sicherheit. Für neue Antidiabetika stellt sich daher immer die Frage, ob man ungünstige kardiovaskuläre Begleitwirkungen ausschließen kann. Die Beantwortung dieser Frage ist umso dringlicher, als Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben.

Arzneimitteltherapie 2017;35:150–6.

Im letzten Jahrzehnt sind unter anderem drei neue Substanzklassen in die antidiabetische Therapie eingeführt worden [7]:

- Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Antagonisten), die den Abbau von Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) hemmen und damit die Insulinfreisetzung fördern, z. B. Alogliptin, Saxagliptin, Sitagliptin.
- Glucagon-like-peptide-1-Agonisten (GLP-1-Agonisten), die die Insulinfreisetzung stimulieren, z. B. Lixisenatid, Liraglutid.
- Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Hemmstoffe), die die Reabsorption von Glucose und Natrium im proximalen Tubulus hemmen und hierdurch die Plasmakonzentration von Glucose erniedrigen, z. B. Empagliflozin.

Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren

Die kardiovaskuläre Sicherheit dieser Substanzgruppe wurde in mehreren Studien untersucht (Tab. 1).

- Alogliptin in der EXAMINE-Studie (Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care trial) [14].
- Saxagliptin in der SAVOR-TIMI-53-Studie (Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus thrombolysis in myocardial infarction 53 trial) [10].
- Sitagliptin in der TECOS-Studie (Trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin) [4].

In keiner der Studien war die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren mit einem verminderten kardiovaskulären Risiko im Vergleich zu Placebo verbunden (Tab. 2).

Glucagon-like-peptide-1-Agonisten

Die Studienergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit der GLP-1-Agonisten sind uneinheitlich. In der ELIXA-Studie (Evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, Tab. 3) [9] bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigte Lixisenatid hinsichtlich kardiovaskulärer Begleitwirkungen keinen Vorteil gegenüber Placebo (Tab. 4).

Die kürzlich publizierte Studie mit dem GLP-1-Agonisten Liraglutid zeigte ein anderes Ergebnis. In dieser sogenannten LEADER-Studie [8] wurden die kardiovaskulären Begleitwirkungen von Liraglutid bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu Placebo und zusätzlich zur Standardtherapie untersucht (Tab. 3 und 4). Die insgesamt 9340 randomisierten Patienten wurden im Mittel über 3,8 Jahre nachverfolgt. Eingeschlossen wurden Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Primärer – zusammengesetzter – Endpunkt war das Zeitintervall bis zum Auftreten eines kardiovaskulär bedingten Todes, eines Herzinfarkts oder eines nicht tödlichen Schlaganfalls. Die primäre Hypothese war, dass Liraglutid gegenüber Placebo bezüglich des primären Endpunkts nicht unterlegen ist.

Der primäre Endpunkt trat in der mit Liraglutid behandelten Patientengruppe seltener auf als unter Placebo (13,0% vs. 14,9%, Tab. 4). Die kardiovaskuläre Sterblichkeit war in der Liraglutid-Gruppe ebenfalls reduziert (4,7% vs. 6,0%

Prof. Dr. med. Angelika Costard-Jäckle, Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Kardiologisch-Internistische Praxis Meinertz & Jäckle, E-Mail: kontakt@kardiologie-meinertz-jaeckle.de
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Deutsche Herzstiftung e. V., Bockenheimer Landstraße 94–96, 60323 Frankfurt am Main

Tab. 1. Studien zum kardiovaskulären Outcome bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM): Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren

Studie	EXAMINE [14]	SAVOR-TIMI 53 [10]	TECOS [4]
Studienziel	Kardiovaskulärer Outcome von <i>Alogliptin</i> bei Patienten mit DM und akutem Koronarsyndrom	Kardiovaskulärer Outcome von <i>Saxagliptin</i> (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika) bei Patienten mit DM und etablierter Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder mehreren Risikofaktoren	Kardiovaskulärer Outcome der Langzeitbehandlung mit <i>Sitagliptin</i> bei Patienten mit DM und Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte
Studientyp/-phase	Interventionell/Phase III	Interventionell/Phase IV	Interventionell/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	5380 Patienten mit DM und entweder akutem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, die innerhalb der letzten 15–90 Tage einen Krankenhausaufenthalt erforderten	16 492 Patienten mit DM, HbA _{1c} ≥ 6,5 % und kardiovaskulärem Ereignis in der Vorgeschichte oder erhöhtem Risiko für ein vaskuläres Ereignis	14 671 Patienten mit DM, Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte und einem HbA _{1c} von 6,5 – 8,0 %
Intervention	■ Alogliptin (n = 2701) ■ Placebo (n = 2679)	■ Saxagliptin (n = 8280) ■ Placebo (n = 8212)	■ Sitagliptin (n = 7332) ■ Placebo (n = 7339)
Zusammengesetzter primärer Endpunkt	Herz-Kreislauf-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall	Herz-Kreislauf-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall	Herz-Kreislauf-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung infolge instabiler Angina pectoris
Zusammengesetzter sekundärer Endpunkt	Zusammengesetzter primärer Endpunkt plus dringende Revaskularisierung aufgrund instabiler Angina pectoris innerhalb von 24 Stunden nach Hospitalisierung	Zusammengesetzter primärer Endpunkt plus Hospitalisierung infolge instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder koronarer Revaskularisierung	Herz-Kreislauf-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher Schlaganfall
Sponsor	Takeda	AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb	Merck Sharp & Dohme
Studienregister-Nr. (ClinicalTrials.gov)	NCT00968708	NCT01107886	NCT00790205

Weitere sekundäre Endpunkte siehe Originalpublikationen

Tab. 2. Kardiovaskulärer Outcome bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren

Studie	EXAMINE [14]		SAVOR-TIMI 53 [10]		TECOS [4]	
	Alogliptin (n = 2701)	Placebo (n = 2679)	Saxagliptin (n = 8280)	Placebo (n = 8212)	Sitagliptin (n = 7257)	Placebo (n = 7266)
Zusammengesetzter primärer Endpunkt [Anzahl (%)]	305 (11,3%)	316 (11,8%)	613 (7,3%)	609 (7,2%)	695 (9,6%)	695 (9,6%)
	HR 0,96 (≤ 1,16*); p = 0,26 für Überlegenheit; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit		HR 1,00; 95%-KI 0,89–1,12; p = 0,99 für Überlegenheit; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit		HR 0,98; 95%-KI 0,88–1,09; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit	
Zusammengesetzter sekundärer Endpunkt [Anzahl (%)]	344 (12,7%)	359 (13,4%)	1059 (12,8%)	1034 (12,4%)	609 (8,4%)	602 (8,3%)
	HR 0,95 (≤ 1,14*); p = 0,26 für Überlegenheit		HR 1,02; 95%-KI 0,94–1,11; p = 0,66 für Überlegenheit		HR 0,99; 95%-KI 0,89–1,11; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit	
Intent-to-treat-Population	-	-	(n = 8240)	(n = 8173)	(n = 7332)	(n = 7339)
Zusammengesetzter primärer Endpunkt [Anzahl (%)]			512 (6,8%)	487 (6,4%)	839 (11,4%)	851 (11,6%)
			HR 1,03; 95%-KI 0,91–1,17; p = 0,60 für Überlegenheit		HR 0,98; 95%-KI 0,89–1,08; p = 0,65 für Überlegenheit	
Zusammengesetzter sekundärer Endpunkt [Anzahl (%)]			943 (12,5%)	898 (11,8%)	745 (10,2%)	746 (10,2%)
			HR 1,04; 95%-KI 0,95–1,14; p = 0,41 für Überlegenheit		HR 0,99; 95%-KI 0,89–1,10; p = 0,84 für Überlegenheit	

Zusammensetzung der Endpunkte siehe **Tabelle 1**

*Einseitiges wiederholtes Konfidenzintervall mit alpha = 0,01; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl

Tab. 3. Studien zum kardiovaskulären Outcome bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM): Glucagon-like-peptide-1-Agonisten und Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren

Studie	ELIXA [9]	LEADER [8]	EMPA-REG OUTCOME™ [15]
Studienziel	Kardiovaskulärer Outcome mit <i>Lixisenatid</i> bei Patienten mit DM nach akutem Koronarsyndrom	Kardiovaskulärer Outcome der Langzeitbehandlung mit <i>Liraglutid</i> bei Patienten mit DM und Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte	Wirksamkeit und Verträglichkeit von <i>Empagliflozin</i> bei Patienten mit DM und hohem kardiovaskulären Risiko
Studientyp/-phase	Interventionell/Phase III	Interventionell/Phase III	Interventionell/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Multizentrisch, international, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	6068 Patienten mit DM und einem akuten koronaren Ereignis innerhalb der letzten 180 Tage vor Screening	9340 Patienten mit DM und mindestens einer kardiovaskulären Vorerkrankung oder mehr als einem kardiovaskulären Risikofaktor	7020 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie einer eGFR von mindestens 30 ml/min pro 1,73 m ² Körperoberfläche
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lixisenatid (n = 3034) ■ Placebo (n = 3034) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Liraglutid (n = 4668) ■ Placebo (n = 4672) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empagliflozin 10 mg oder 25 mg (n = 4124) ■ Placebo (n = 2061) (jeweils zusätzlich zur Standardtherapie)
Zusammengesetzter primärer Endpunkt	Zeit bis zum Auftreten eines primären Herz-Kreislauf-Ereignisses (Herz-Kreislauf-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris)	Herz-Kreislauf-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall	Kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall mit/ohne Todesfolge
Zusammengesetzter sekundärer Endpunkt	Zusammengesetzter primärer Endpunkt plus koronare Revaskularisierung oder Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz	Zusammengesetzter primärer Endpunkt plus koronare Revaskularisierung, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz	Zusammengesetzter primärer Endpunkt plus instabile Angina pectoris
Sponsor	Sanofi	Novo Nordisk	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly
Studienregister-Nr. (ClinicalTrials.gov)	NCT01147250	NCT01179048	NCT01131676

Weitere sekundäre Endpunkte siehe Originalpublikationen
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; n: Anzahl

unter Placebo). Die Gesamtmortalität war bei den mit Liraglutid behandelten Patienten niedriger als unter Placebo (8,2% vs. 9,6%). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied in der Häufigkeit nichttödlicher Herzinfarkte, Schlaganfälle oder der Notwendigkeit einer stationären Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz. Die Häufigkeit von nichttödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz waren nicht unterschiedlich.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien werden wie folgt diskutiert: Lixisenatid hat eine kurze Eliminationshalbwertszeit und damit Wirkdauer. In seiner Struktur unterscheidet es sich deutlich von Liraglutid. Lixisenatid wurde an einer speziellen Patientengruppe (Patienten mit

akutem Koronarsyndrom) untersucht. Für deren Prognose sind Mechanismen von Bedeutung, die sich durch diese Substanzgruppe kaum beeinflussen lassen. Der prästratifizierte mikrovaskuläre Endpunkt der LEADER-Studie zeigte die deutlich günstigen Effekte von Liraglutid auf die diabetische Nephropathie, aber nicht auf die Retinopathie. Die günstigen Effekte auf die Niere (z. B. selteneres Auftreten einer Makroalbuminurie) könnten indirekt zur besseren kardiovaskulären Prognose beitragen, da diese wesentlich von der Nierenfunktion mitbeeinflusst wird. Für diese Hypothese spricht der sich allmählich über einen längeren Zeitraum entwickelnde günstige kardiovaskuläre Effekt. Eine andere Erklärung des günstigen Effekts von Liraglutid könnte darin bestehen, dass diese Therapie hilft, Insulin

Tab. 4. Kardiovaskulärer Outcome bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Glucagon-like-peptide-1-Agonisten

Studie Per-Protocol	ELIXA [9]		LEADER [8]	
	Lixisenatid (n = 3034)	Placebo (n = 3034)	Liraglutid (n = 4668)	Placebo (n = 4672)
Zusammengesetzter primärer Endpunkt [Anzahl (%)]	406 (13,4 %) HR 1,02; 95%-KI 0,89–1,17; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit; p = 0,81 für Überlegenheit	399 (13,2 %)	608 (13,0 %) HR 0,87; 95%-KI 0,78–0,97; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit; p = 0,01 für Überlegenheit	694 (14,9 %)
Zusammengesetzter sekundärer Endpunkt [Anzahl (%)]	659 (21,7 %) HR 1,00; 95%-KI 0,90–1,11; p = 0,96 für Überlegenheit	661 (21,8 %)	948 (20,3 %) HR 0,88; 95%-KI 0,81–0,96; p = 0,005 für Nichtunterlegenheit	1062 (22,7 %)

Zusammensetzung der Endpunkte siehe **Tabelle 3**
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl

und andere orale Diabetika einzusparen. Die ungünstigen Begleitwirkungen dieser Medikation (z. B. Hypoglykämien, Herzinsuffizienz) sind bekannt.

Während die Wirkungen von Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren und Glucagon-like-peptide-1-Agonisten an das Vorhandensein einer Insulinsekretion gebunden sind, wirken die Hemmstoffe des Natrium-Glucose-Cotransporter-2 unabhängig von Insulin.

Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren

Zu diesen Substanzen gehört unter anderen Empagliflozin. Diese Substanz senkt die Glucose-Konzentrationen im Blut bei Diabetes mellitus Typ 2 durch Hemmung der renalen Reabsorption von Glucose und Natrium im proximalen Tubulus. Hierdurch wird die Ausscheidung von Glucose – und Natrium – im Urin begünstigt. So senkt Empagliflozin die Blutglucose, HbA_{1c} sowie Körpergewicht und Blutdruck. Als Folge des glucosereichen Urins kommt es vermehrt zu Harnwegsinfektionen. Da Substanzen mit diesem Wirkungsmechanismus ein großes Potenzial zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 haben, wurde in einer großen randomisierten Studie untersucht, wie sich die Therapie mit Empagliflozin auf das kardiovaskuläre Risiko und die Nierenfunktion auswirkt.

Der EMPA-REG-OUTCOME-Studie [15] lag folgende Hypothese zugrunde: Der primäre – zusammengesetzte – Endpunkt (primary outcome) sollte in der Therapiegruppe mit Empagliflozin (Dosierung von 10 und 25 mg, Daten gepoolt) einer Placebo-Therapie nicht unterlegen sein (**Tab. 3**). Als sekundärer Endpunkt wurden Tod aus kardiovaskulären Gründen, nichttödlicher Herzinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall (primärer Endpunkt) in Kombination mit der Häufigkeit von Hospitalisierungen wegen instabiler Angina definiert (**Tab. 3**).

„Sekundäres“ Ziel der Studie war es zu prüfen, ob eine Hemmung des Natrium-Glucose-Cotransporters-2 zusätzlich zur Standardmedikation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und deutlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beeinflusst.

In die Studie wurden 7020 Patienten eingeschlossen, die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 3,1 Jahren.

Der primäre Endpunkt ereignete sich in der gepoolten Behandlungsgruppe (beide Empagliflozin-Dosierungen) bei 10,5 % und in der Placebo-Gruppe bei 12,1 % der Patienten (statistisch signifikante [p = 0,04], aber grenzwertige Überlegenheit der Empagliflozin-Behandlung) (**Tab. 5**). Keine Unterschiede fanden sich in der Häufigkeit von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Die Schlaganfallhäufigkeit war tendenziell erhöht. Deutliche Unterschiede bestanden dagegen zwischen den Gruppen in den kardiovaskulären Todesfällen: 3,7 % mit Empagliflozin, 5,9 % mit Placebo, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 38 % (**Tab. 5**). Unterschiedlich war auch die Häufigkeit von stationären Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz mit 2,7 % unter Empagliflozin und 4,1 % unter Placebo, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 32 %. Unter Empagliflozin wurde im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Anzahl genitaler beziehungsweise urogenitaler Infektionen beobachtet (**Tab. 5**).

Das Ergebnis der Studie wurde beim FDA-Panel diskutiert. Alle Experten waren überzeugt, dass diese Studie den Nachweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit von Empagliflozin zweifelsfrei erbracht hat [3]. Die Meinungsverschiedenheiten entzündeten sich aber umso mehr an der Frage, ob diese Studie zweifelsfrei die günstigen kardiovaskulären Wirkungen von Empagliflozin nachweisen konnte.

Wie kontrovers die Meinung zu dieser Fragestellung war, zeigt die Abstimmung der FDA-Experten: Lediglich gut die Hälfte war von der günstigen kardiovaskulären Begleitwirkung von Empagliflozin überzeugt. Von den Experten wurden eine Reihe von Schwächen und Unzulänglichkeiten dieser Studie ins Feld geführt. Die Studie war als „non inferiority trial“ geplant und nicht dazu angelegt, die Überlegenheit dieses Behandlungsprinzips zu beweisen. Der Sponsor der Studie (Boehringer Ingelheim) und das Steering Committee benutzten eine prädefinierte hierarchische schrittweise statistische Strategie, um zunächst die

Tab. 5. EMPA-REG OUTCOME™: Kardiovaskulärer Outcome und ausgewählte unerwünschte Ereignisse [15]

Outcome	Empagliflozin (n = 4687) [n (%)]	Placebo (n = 2333) [n (%)]	Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall); p-Wert
Zusammengesetzter primärer Endpunkt	490 (10,5 %)	282 (12,1 %)	0,86 (0,74–0,99); p = 0,04 für Überlegenheit; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit
Zusammengesetzter sekundärer Endpunkt	599 (12,8 %)	333 (14,3 %)	0,89 (0,78–1,01); p = 0,08 für Überlegenheit; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit
Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	172 (3,7 %)	137 (5,9 %)	0,62 (0,49–0,77); p < 0,001
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	126 (2,7 %)	95 (4,1 %)	0,65 (0,50–0,85); p = 0,002
Gesamtmortalität	269 (5,7 %)	194 (8,3 %)	0,68 (0,57–0,82); p < 0,001
Unerwünschte Ereignisse			
Insgesamt	4230 (90,2 %)	2139 (91,7 %)	
Komplizierte Harnwegsinfektionen	29 (0,6 %)	16 (0,7 %)	
Genitale Infektion	301 (6,4 %)	42 (1,8 %)	

Zusammensetzung der Endpunkte siehe **Tabelle 3**

n: Anzahl

Inferioritätshypothese für den primären Endpunkt zu untersuchen und anschließend – nachdem der Nachweis der Nichtinferiorität erbracht war – statistisch zu prüfen, ob die Behandlung mit Empagliflozin bezüglich kardiovaskulärer Begleitwirkungen einer Placebo-Therapie gegenüber sogar überlegen war. Bezüglich des primären Endpunkts war Empagliflozin gegenüber der Placebo-Gruppe statistisch signifikant nicht unterlegen, in der nachfolgenden Analyse allerdings nur grenzwertig signifikant, mit $p = 0,038$ gegenüber Placebo überlegen. Getestet wurden zum Nachweis der Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo der Hauptendpunkt sowie die Kombination des Hauptendpunkts und der instabilen Angina. Für die zuletzt genannte Kombination konnte keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden.

Die Wirkung von Empagliflozin kann nicht über einen einzelnen, sondern eine Kombination von Wirkungsmechanismen der SGLT-2-Inhibitoren erklärt werden. Unter den kardiovaskulären Begleitwirkungen ist die Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit (–38 % relative Risikoreduktion) am eindrucksvollsten. Die Mechanismen eines vorzeitigen kardiovaskulären Todes sind vielfältig. Daher ist wenig wahrscheinlich, dass dieser günstige Effekt der SGLT-2-Inhibitoren durch einen einzigen Wirkungsmechanismus zustande kommt. Der antiglykämische Effekt selbst kann dafür allenfalls zum Teil verantwortlich sein. So ist die Qualität der Diabetes-Einstellung in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie nicht besser als in anderen Studien mit neuen Antidiabetika. Dank seines Wirkungsmechanismus kommt es im Rahmen der Glucose-Ausscheidung zu einer osmotischen Diurese und zu einer Natriurese. Dieser Effekt setzt rasch ein, ist aber moderat. Dies führt

zu einer Abnahme des Plasmavolumens über mehrere Tage. Dies könnte eine Erklärung für die günstigen Wirkungen von Empagliflozin bei Herzinsuffizienz sein. Entsprechend wurde nachgewiesen, dass unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo der Bedarf an Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) sinkt. Schädliche Nebenwirkungen von Schleifendiuretika auf die Niere sind insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 2 bekannt. Empagliflozin reduziert den systolischen Blutdruck um etwa 5 mm Hg und den diastolischen um etwa 2 mm Hg [1]. Diese vergleichsweise geringe Abnahme des Blutdrucks kann klinisch durchaus relevant sein: So konnte mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung gezeigt werden, dass Empagliflozin besonders den nächtlich erhöhten systolischen Blutdruck vermindert [11, 12]. SGLT-2-Inhibitoren vermindern die arterielle Gefäßsteifigkeit [2]. Diese ist bei Hypertonie, Hyperglykämie, Fettleibigkeit und linksventrikulärer Dysfunktion erhöht. Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit ist ein Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

Alle drei vorgenannten Effekte von Empagliflozin – Abnahme des Plasmavolumens, Erniedrigung des systolischen Blutdrucks und Verminderung der arteriellen Gefäßsteifigkeit – senken die Nachlast des Herzens und damit die systolische Anspannung. Folge sind reduzierter Sauerstoffverbrauch, verbesserte Auswurfleistung und weniger ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Weitere Effekte von Empagliflozin wie eine Gewichtsabnahme und Erniedrigung der Harnsäurekonzentration wirken sich vermutlich ebenfalls günstig auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen aus [5]. Langfristig

Tab. 6. EMPA-REG OUTCOME™: Renaler Outcome (Auswahl) [nach 6]

Outcome	Empagliflozin [Anzahl Ereignisse/ Gesamtanzahl (%)]	Placebo [Anzahl Ereignisse/ Gesamtanzahl (%)]	Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall); p-Wert
Nephropathie oder Herz-Kreislauf-Tod	675/4170 (16,2%)	497/2102 (23,6%)	0,61 (0,55–0,69); < 0,001
Nephropathie	525/4124 (12,7)	388/2061 (18,8%)	0,61 (0,53–0,70); < 0,001
Beginn einer Nierenersatztherapie	13/4687 (0,3%)	14/2333 (0,6%)	0,45 (0,21–0,97); 0,04
Verdoppelung des Serumcreatinin-Spiegels, verbunden mit eGFR ≤45 ml/min/1,73 m ² , Beginn einer Nierenersatztherapie oder Tod aufgrund der Nierenerkrankung	81/4645 (1,7%)	71/2323 (3,1%)	0,54 (0,40–0,75); < 0,001

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

bedeutsamer für die kardiovaskuläre Prognose dürften die protektiven Effekte von Empagliflozin auf die Niere sein. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulären Risiko sind von einer progredienten Nierenfunktionsstörung bedroht. Diese beeinträchtigt längerfristig die Lebenserwartung der Patienten. In einer Post-hoc-Analyse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie [13] wurden kardiovaskuläre Risikopatienten hinsichtlich der Progression ihrer Nierenfunktionsstörung untersucht (Makroalbuminurie, Verdopplung der Serumcreatininkonzentration, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Tod durch renale Komplikationen, Auftreten einer Albuminurie). Dabei wurden Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate über 30 ml/min/1,73m² Körperoberfläche in diese Auswertung eingeschlossen. Verglichen wurde die mit Empagliflozin behandelte Patientengruppe (10- oder 25-mg-Dosierung) mit einer Placebo-Gruppe. Empagliflozin verlangsamte die Progression der Nierenbeteiligung und verminderte die Häufigkeit klinisch bedeutsamer renaler Komplikationen (Tab. 6). Durch die vermehrte Natriumkonzentration am distalen Tubulus wird der sogenannte tubuloglomeruläre Rückkopplungsmechanismus verstärkt, was zur Abnahme der Hyperfiltration führt. Hierdurch kommt es zu einer vorübergehenden Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie erhielt als Basismedikation zusätzlich Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. Diese führen durch Dilatation des Vas efferens ebenfalls zur Verminderung der Hyperfiltration. Es ist wahrscheinlich, dass sich die günstigen Effekte von Empagliflozin auf die Niere insbesondere unter Langzeittherapie auswirken. Derzeit wird das Prinzip der SGLT-2-Hemmung mit anderen Substanzen dieser Wirkstoffgruppe untersucht [6], darunter Canagliflozin und Dapagliflozin. Da es wahrscheinlich ist, dass nicht Empagliflozin allein, sondern das diesem Medikament zugrundeliegende Wirkprinzip für die günstigen kardiovaskulären Effekte bei Diabetes mellitus Typ 2 verantwortlich ist, könnten diese Substanzen ähnlich wirksam wie Empagliflozin sein. Wenn sich dies herausstellen sollte, wäre die Behand-

lung des Diabetes mellitus Typ 2 mit der Entwicklung von Empagliflozin einen großen Schritt weitergekommen.

Zusammenfassung

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM) haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Durch die bisher verfügbaren Antidiabetika konnte dies nicht gesenkt werden. Neue Antidiabetika könnten die kardialen und renalen Komplikationen bei DM reduzieren. So konnten sowohl für den Glucagon-like-peptide-1-Agonisten Liraglutid als auch für den Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor Empagliflozin günstige kardiovaskuläre und renale Begleitwirkungen nachgewiesen werden. Wenn sich diese günstigen Wirkungen bestätigen, wäre dies ein wichtiger Fortschritt in der antidiabetischen Therapie.

Aus heutiger Sicht sollten Liraglutid und Empagliflozin vor allem bei Diabetikern mit ausgeprägtem koronaren Risikoprofil eingesetzt werden. Dies gilt ganz besonders für die Patienten, deren Diabetes-Einstellung bislang nicht optimal war.

Interessenkonflikterklärung

ACJ und TM geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

New antidiabetic agents: favourable cardiovascular profile?

Type 2 diabetes mellitus is a major risk factor for cardiovascular disease. There is no evidence that glucose-covering agents reduce the risk for cardiovascular complications and premature death. During recent years hope is evolving that some of the new antidiabetic agents may reduce the risk of cardiovascular and renal complication in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk. Liraglutide, a glucagon like peptide 1 agonist, has been shown to reduce the rate of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke within a mean follow-up period of 3.8 years. Empagliflozin, a sodium glucose cotransport 2 inhibitor, decreased the rate of cardiovascular complications and of death in a large controlled clinical trial.

Key words: antidiabetic agents, cardiovascular side effects, diabetes mellitus type 2

Literaturverzeichnis

1. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, 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.e9.

- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
- Everett BM, Hiatt WR. Finding efficacy in a safety trial: empagliflozin and cardiovascular death. *Circulation*. 2016;134:773–5.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
- Heerspink, HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752–72.
- Ingelfinger, JR, Rosen CJ. Cardiovascular risk and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2178–9.
- Ingelfinger, JR, Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes—is there hope? *N Engl J Med* 2016;375:380–2.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green, A, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes care* 2015;38:420–8.
- Townsend RR, Machin I, Ren J, Trujillo, et al. Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:43–52.
- Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016;375:1801–2.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2013;369:1327–35.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015;373:2117–28.



Pharmakotherapie des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen

Torben Biester, Kerstin Kapitzke, Thomas Danne und Olga Kordonouri, Hannover

Im Jahr 2015 wurde die Neufassung der S3-Leitlinie zur Therapie des Diabetes im Kindes- und Jugendalter von der „Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft veröffentlicht. Die grundlegenden Prinzipien der intensivierten Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip sind dort unverändert abgebildet. Technologische Neuentwicklungen wie die kontinuierliche Glucosemessung (CGM) und sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP) haben bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes wegen der alterstypischen Stoffwechselschwankungen eine besondere Bedeutung und sind daher nun auch fest in die Leitlinie integriert. Ein weiterer Schwerpunkt der Neuerungen liegt auf dem psychosozialen Feld, in dem sowohl der seelischen Entwicklung als auch dem veränderten Alltag der Familien mit langen Schulzeiten und Fremdbetreuung Rechnung getragen wird.

Arzneimitteltherapie 2017;35:157–65.

Diabetes mellitus Typ 1 ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. In Deutschland leben etwa 30 000 betroffene Kinder und Jugendliche bis zum 19. Lebensjahr. Die zur Therapie erforderliche Insulinapplikation kann als intensivierte Therapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip mit Spritzen oder Pen sowie als Insulinpumpentherapie durchgeführt werden [14].

Die S3-Leitlinie zur Therapie des Diabetes im Kindes- und Jugendalter wurde im Jahr 2015 von der „Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft komplett überarbeitet und als Neufassung veröffentlicht: „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ [18]. Die grundlegenden Prinzipien der intensivierten Insulintherapie sind dort unverändert abgebildet.

Da technologische Neuentwicklungen wie die kontinuierliche Glucosemessung (CGM) und sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP) bei Kindern und Jugendlichen wegen der alterstypischen Stoffwechselschwankungen eine besondere Bedeutung haben, sind diese nun auch fest in die Leitlinie integriert worden.

Ein weiterer Schwerpunkt der Neuerungen liegt auf dem psychosozialen Feld, in dem sowohl der seelischen Entwicklung als auch dem veränderten Familienalltag mit lan-

gen Schulzeiten und Fremdbetreuung Rechnung getragen wird.

Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

Während *Vorschulkinder* in der Regel ab Diabetes-Manifestation mit Pumpentherapie behandelt werden, ist die intensivierte Insulintherapie mit mehrfachen täglichen Injektionen zunächst die erste Wahl der Therapie ab dem *Schulalter*. Für die Insulintherapie im pädiatrischen Alter werden wegen der notwendigen Flexibilität der Therapieanpassung keine Misch- oder Kombinationsinsuline verwendet. Zugelassen sind hier, neben den Humaninsulinen (Normal- und NPH-Insulinen), diverse lang- und kurzwirksame Insulinanaloga, die für die Therapie entsprechend der Lebensumstände der Patienten ausgewählt werden können (Tab. 1). Das gerade für Erwachsene zugelassene ultrakurzwirksame Insulin Fiasp® hat in dieser Altersgruppe das gleiche pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil wie bei Erwachsenen [9].

Es werden Insuline in der Konzentration U100 (100 I. E. Insulin/ml) eingesetzt. Davon abweichend gibt es seit Kurzem auch höher konzentrierte Insulin-Präparate, die als Fertig-

Dr. Torben Biester, Dr. Kerstin Kapitzke, Prof. Dr. Thomas Danne, Prof. Dr. Olga Kordonouri, Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Janusz-Korczak-Allee 12, 30173 Hannover, E-Mail: biester@hka.de

Tab. 1. In der Pädiatrie verwendete Insuline

Charakterisierung	Wirkbeginn [min]	Wirkdauer [h]	Präparate
Ultraschnelle Analoga	5	3–4	■ Insulin aspart (Fiasp®) ^b
Schnelle Analoga	10	4	■ Insulin aspart (NovoRapid®) ■ Insulin glulisin (Apidra®) ■ Insulin lispro (Humalog®, Liprolog®) ^a
Normalinsuline	20	4–6	■ Insulin human (Actrapid®, Berlinsulin H® Normal, Huminsulin® Normal, Insuman® Infusat, Insuman® Rapid)
Langwirksame Analoga	60	24	■ Insulin glargin (Abasaglar®, Lantus®)
	90	16	■ Insulin detemir (Levemir®)
	120	24+	■ Insulin glargin (Toujeo U300®) ^b
	120	24+	■ Insulin degludec (Tresiba®) ^a
NPH-Insuline	45	12	■ Insulin human (Berlinsulin® H Basal, Huminsulin® Basal)
			■ Insulin-Isophan (Insuman® Basal, Protaphane®)

Mit Ausnahme von Toujeo sind alle genannten Insuline in der Konzentration U100 verfügbar

^a Gegenwärtig in Deutschland nicht erhältlich

^b Noch nicht für Kinder zugelassen

pens erhältlich sind, um Verwechslungen und Dosierungsfehler zu vermeiden.

U40-Insulin spielt keine Rolle mehr.

Prinzip der intensivierten Insulintherapie

Grundlage der intensivierten Insulintherapie ist das Basis-Bolus-Prinzip. Hierbei wird ein langwirksames Insulin zur Abdeckung des aus der Glukoneogenese entstandenen Glucoseanteils verwendet, das primär in einer festen Dosis verabreicht wird. Losgelöst davon ist das prandiale Insulin zu sehen, das zu jeder Gabe erneut bedarfsgerecht dosiert wird.

Wirkung von Basalinsulinen: lang, aber möglichst flexibel

Ein normal wachsendes Kind mit Typ-1-Diabetes benötigt nach Ende der Remissionsphase täglich etwa eine I. E. In-

sulin pro kg Körpergewicht. Ein Drittel hiervon ist als Basalinsulin zu verabreichen. Diese Dosis wird entsprechend des genannten Bedarfs noch einmal aufgeteilt, sodass meistens Zweidrittel der Basalmenge in der Nacht und ein Drittel am Tag verabreicht werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Insulinwirkung um die Mittagszeit aufgrund der dann eher stattfindenden Bewegung und körperlichen Aktivität am höchsten ist (Abb. 1), also die Basalwirkung am geringsten sein sollte.

Der nächtliche Exzess an Wachstums- und Geschlechtshormonen sowie Cortisol bewirkt insbesondere in der zweiten Nachthälfte einen vermehrten Insulinbedarf, das sogenannte „Dawn-Phänomen“.

Insbesondere vor und während der Pubertät ist das „Dawn-Phänomen“ zu beobachten.

Zu Beginn einer intensivierten Insulintherapie empfiehlt sich die Verwendung von NPH-Insulin.

Damit kann die Basalmenge, verteilt auf dreimalige Gaben, exakt gemessen an dem oben genannten Bedarf dosiert werden (Abb. 1b). Dieses Vorgehen empfiehlt sich insbesondere im Grundschulalter, wenn die Insulingabe auch mittags durch Eltern oder anderes Betreuungspersonal sichergestellt werden kann.

Mit zunehmendem Alter und auch bei Mittagessen ohne Aufsicht zeigt die Erfahrung, dass am ehesten die mittägliche NPH-Dosis von größeren Kindern und Jugendlichen ausgelassen wird. In solch einer Situation ist die Sicherstellung einer Insulinwirkung gegenüber einer gewünschten

Abkürzungen

AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
BHB	Beta-Hydroxybutyrat
CGM	Kontinuierliches Glucosemonitoring
CSII	Insulinpumpentherapie
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsregister
FDA	Food and Drug Administration
FGM	Flash-Glucose-Monitoring
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IE	Internationale Einheiten (hier: Insulin)
MODY	Maturity onset diabetes of the young; aktueller: monogenetische Diabetesformen
SuP	Sensor-unterstützte Pumpentherapie

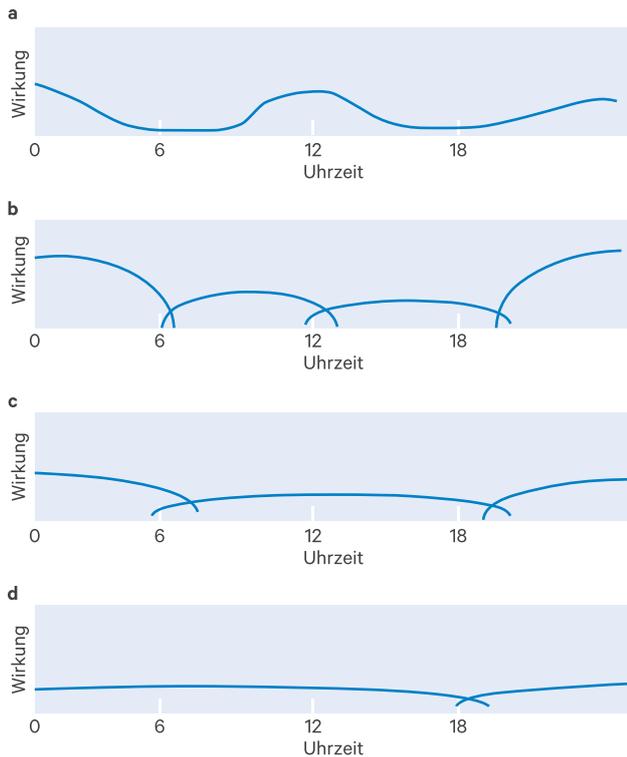


Abb. 1. Verschiedene Schemata der Basalinsulintherapie und die physiologische Insulinwirkung
a: physiologische Insulinwirkung
b: dreimalige Gabe von NPH-Insulin
c: zweimalige Gabe von Insulin detemir
d: einmalige Gabe von Insulin glargin

zirkadianen Rhythmik vorzuziehen, die Anwendung eines langwirksamen Insulinanalogons mit zweimaliger Gabe (z. B. Insulin detemir) kann hier erfolgen (Abb. 1c).

Gerade für größere Jugendliche, denen nicht nur die Insulintherapie im täglichen Leben schwer fällt, kann eine noch weitere Vereinfachung des Therapieschemas mit einem einmal täglich zu applizierenden Basalinsulin eine Erleichterung sein, die eine grundsätzliche Therapieadhärenz sicherstellt (Abb. 1d).

Neuerungen bei Basalinsulinen

Insulin degludec bildet nach Injektion subkutane Multihexamere, die zu einer stabileren und anhaltenderen Insulinwirkung im Vergleich zum Beispiel zu Insulin glargin führen [5]. Auch in der therapeutischen Anwendung hat sich Insulin degludec als sicher und effektiv gezeigt [20]. Insulin degludec ist für Kinder und Jugendliche zugelassen, aber aktuell auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

Ein anderer Ansatz zur Veränderung der Insulinwirkung ist eine Änderung der Insulinkonzentration. Mit Toujeo® der Firma Sanofi wurde das lang erprobte Insulin glargin in einer höheren Konzentration (U300) formuliert. Hierdurch wird ein flacheres Wirkprofil und eine längerer Wirkdauer

erzielt [2]. Toujeo® ist für Erwachsene zugelassen und erhältlich, Zulassungsstudien für Kinder sind noch nicht abgeschlossen.

Mit Abasaglar® gibt es von der Firma Lilly erstmalig ein Biosimilar-Insulin, das (da es sich um Insulin glargin handelt) von Beginn an auch für Kinder und Jugendliche zugelassen ist. Im Gegensatz zu Generika bei anderen Arzneimitteln ist für Biosimilars ein deutlich aufwendigerer Zulassungsprozess notwendig, da Insulin als Peptidhormon auch über eine Sekundär- und Tertiärstruktur verfügt, die mit der des Originalpräparats identisch sein muss.

Prandialer Bolus: schnelle Insuline für rasche Wirkung

Für die Insulingaben zu den Mahlzeiten oder Korrekturen bei hohen Glucosewerten stehen Human- und kurzwirksame Analoginsuline zur Verfügung. Mithilfe des individuellen Insulinplans kann die Insulindosis zu jeder Mahlzeit genau berechnet werden; es herrscht also ein Höchstmaß an Flexibilität für die Patienten und Familien.

Zur Insulinberechnung wird für den Mahlzeitenanteil der Mahlzeitenfaktor (Insulineinheiten pro Berechnungseinheit Kohlenhydrate) mit der Menge an Kohlenhydraten multipliziert. Die Differenz zwischen aktuellem Glucosewert und Zielwert wird durch den Korrekturfaktor dividiert. Diese beiden Dosen werden addiert und dann gemeinsam verabreicht. Die Faktoren können sich im Tagesverlauf, entsprechend der Insulinwirkung, unterscheiden.

Als Mahlzeiteninsulin stehen heute das Humaninsulin sowie schnellwirksame Insulinanaloga zur Verfügung (Tab. 1).

Mit Humaninsulin können zwei Mahlzeiten (Haupt- sowie Zwischenmahlzeit) mit einer Injektion abgedeckt werden, mit Analoginsulinen eine Mahlzeit. Die Mahlzeitenfaktoren unterscheiden sich nicht.

Hierbei macht man sich die dem Analogon gegenüber längere Insulinwirkung zunutze. Dieses Vorgehen bedeutet zwar eine gewisse Einbuße an Flexibilität, da bereits mit der Hauptmahlzeit der Zeitpunkt und die Menge der Zwischenmahlzeit festgelegt sind. Der deutliche Vorteil besteht jedoch darin, dass ein Kind beispielsweise im Grundschulalter in der Schule seine festgelegte Frühstücksmahlzeit einnehmen kann, ohne dass dafür in der großen Pause Insulin verabreicht werden muss.

Die Verwendung von Humaninsulin wird aufgrund des notwendigen Spritz-Ess-Abstands oft als altmodisch bezeichnet. Allerdings ist die „Mahlzeit ohne Spritzen“ ein von Kindern und Familien hochgeschätzter Vorteil.

In der Praxis wird maximale Flexibilität dadurch erreicht, dass man den Familien alle zur Verfügung stehenden Mahlzeiteninsuline nahebringt und so Kinder sowie Eltern schult. Somit können diese von Hauptmahlzeit zu Hauptmahlzeit wählen, ob die Zwischenmahlzeit bereits sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt festgelegt wird, und das entsprechende Insulin auswählen.

Die Anwendung von schnellen Insulinanaloga ist ein etablierter Bestandteil der Therapie in Deutschland (Abb. 2).

Neuentwicklung: Ultraschnelles Insulinanalogon

Bei der subkutanen Insulintherapie gibt es die plakative Aussage: „falsches Insulin zum falschen Zeitpunkt in falscher Menge am falschen Ort“. Hiermit wird darauf hingewiesen, dass jedes subkutane Insulin in seiner Menge festgelegt ist und einer gewissen Wirkverzögerung unterliegt; im Gegensatz hierzu wird endogenes Insulin aus der Bauchspeicheldrüse bei Anstieg des Blutzuckers sofort in den Portalkreislauf abgegeben, wo es einen direkten Wirkbeginn in der Leber nehmen kann [11].

Um den Wirkeintritt des Insulins weiter zu beschleunigen, sind schnellere Insuline für den prandialen Gebrauch in der industriellen Entwicklung. Im Frühjahr 2017 wurde im europäischen Markt das Insulin „Fiasp“ (Faster Insulin aspart) der Firma Novo Nordisk zugelassen.

Faster insulin aspart ist eine durch die Zugabe der Hilfsstoffe Niacinamid und L-Arginin weiterentwickelte Formulierung zu Insulin aspart (IAsp).

Es handelt sich um sogenannte injizierbare „sichere Hilfsstoffe“ nach Klassifizierung der FDA, von denen keine Ge-

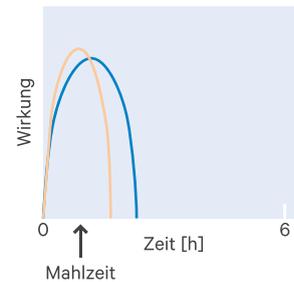


Abb. 3. Wirkung von prandialen Insulinanaloga orange: ultraschnelles Analoginsulin (Fiasp®), blau: schnelle Analoginsuline (Insulin lispro, glulisin, aspart)

sundheitsgefährdung zu erwarten ist. Niacinamid bewirkt eine schnellere Resorption; L-Arginin dient zur Stabilisierung der Lösung. In klinischen Studien im Erwachsenenalter hat sich gezeigt, dass Fiasp® etwa fünf Minuten schneller im Blut nachzuweisen ist (Abb. 3). Pharmakodynamisch besteht eine etwa 70 % höhere Senkung des Blutzuckers in den ersten 30 Minuten. In der klinischen Anwendung zeigte sich eine signifikante HbA_{1c}-Verbesserung unter der Anwendung von Fiasp® bei Erwachsenen [12].

In ersten Studien bei Kindern und Jugendlichen haben sich diese Effekte als reproduzierbar gezeigt [9], Studien zur Zulassung in dieser Altersgruppe sind allerdings noch nicht abgeschlossen.

Pumpentherapie immer häufiger

Eine Insulinpumpe ist ein technisches Hilfsmittel, das mithilfe eines Motors eine definierte Insulinmenge über einen subkutan angebrachten Katheter abgeben kann. Auch bei der Pumpentherapie gilt das grundsätzliche Prinzip der differenzierten Betrachtung von Basal- und Bolusinsulin-substitution. Allerdings ist das Reservoir einer Insulinpumpe mit nur einem Insulin befüllt, in der Regel mit einem

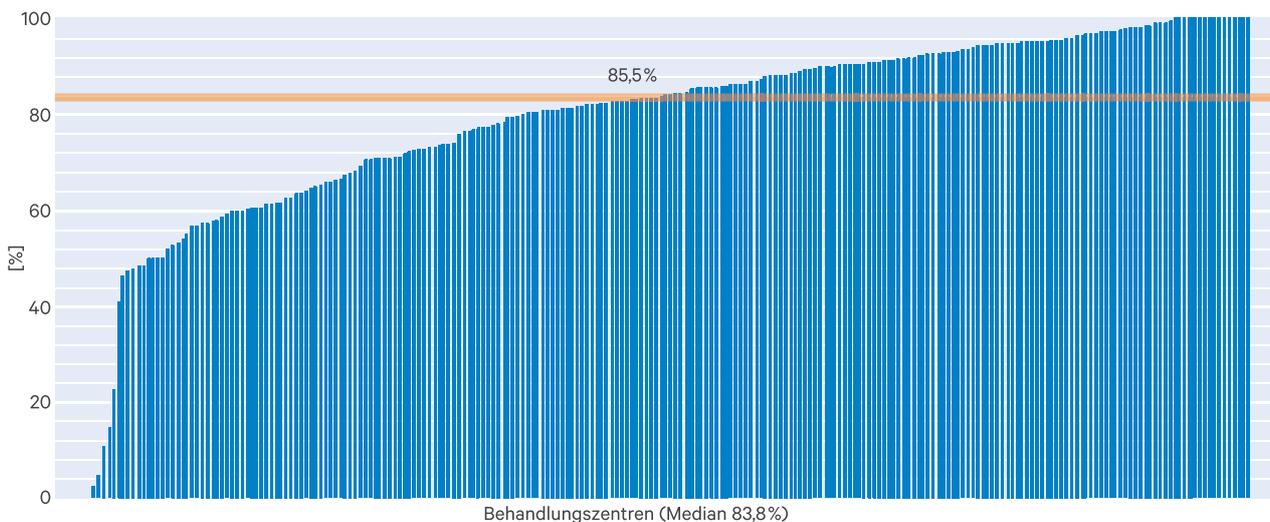


Abb. 2. Anteil der Patienten mit Nutzung von schnellen Analoginsulinen [DPV-Datenpool 09/2016, Universität Ulm] Auswertung für das Diabetes-Zentrum AUF DER BULT: 85,5%; Median: 83,8%

schnellwirksamen Analogon. Zur Abdeckung des Basalinsulinbedarfs wird das Insulin über die Pumpe als kontinuierliche Basalrateninfusion abgegeben, zu den Mahlzeiten kommen dann manuelle Bolusgaben hinzu.

Die Basalrate ist in kleinsten Schritten dosierbar (je nach Modell bis zur kleinsten Menge von 0,01 I. E./Stunde möglich). Das Mahlzeiteninsulin kann mehrmals ohne Injektionen schnell und unkompliziert abgegeben werden.

Beides zusammen hat dazu geführt, dass die Insulinpumpentherapie (CSII) im Vorschulalter als die primäre Therapie für den Typ-1-Diabetes etabliert ist.

Weiterhin ist auch das Mahlzeiteninsulin im Dezimalbereich einer Insulineinheit dosierbar, was mit einem Pen oder einer Spritze nicht gelingt. Die oben genannten Rechenschritte zum Ermitteln der korrekten prandialen Insulindosis können durch einen in der Pumpe integrierten Computer erfolgen, in den der Therapieplan des Patienten einprogrammiert ist. Diese Bolusrechner haben sich als vorteilhaft bei der Therapiedurchführung und entsprechend auch bei der glykämischen Kontrolle gezeigt [23].

Im Alltag – beispielsweise von fremdbetreuten Kleinkindern – ist bei Erziehern/Lehrern die Hemmschwelle für das Bedienen einer Insulinpumpe deutlich geringer als gegenüber Injektionen.

Die aktuellen Daten der DPV-Gruppe, veröffentlicht im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes, zeigen, dass die Insulinpumpentherapie bei unter 5-Jährigen in 85 % der Fälle durchgeführt wird, etwa 50 % aller pädiatrischen Patienten nutzen eine Insulinpumpe [21].

Im Jugendalter ist die primäre Indikation für eine Pumpentherapie das Dawn-Phänomen. Es zeichnet sich durch eine Hyperglykämie in der zweiten Nachthälfte aus, die durch antiinsulinäre Hormone wie Wachstums- und Geschlechtshormone sowie Cortisol ausgelöst wird.

Wenn Blutzuckerwerte trotz Analoginsulinen unter einer „ausgereizten“ ICT stark schwanken, ist eine Pumpentherapie indiziert; zum Beispiel, wenn – trotz erhöhter morgendlicher Nüchternwerte – nächtliche Hypoglykämien aufgrund einer hohen abendlichen Basalmenge drohen. Die Indikationen für die Insulinpumpentherapie in den Fachgesellschaften verschiedener Länder unterscheiden sich wenig [8].

Dem bereits genannten zirkadianen Rhythmus folgend wird das Basalinsulin entsprechend der unterschiedlichen Insulinsensitivität im Tagesverlauf dosiert; hierbei kann stündlich eine unterschiedliche Menge appliziert werden. Das Basalinsulin beträgt etwa ein Drittel der Tagesgesamt-

dosis. Das Muster der Basalrate unterscheidet sich in den verschiedenen Altersstufen.

Um einen Anhalt für die altersentsprechende Dosierung zu finden, gibt es Tabellen, die die durchschnittliche Verteilung abhängig von Alter und Gewicht zeigen [15]. Auch die Mahlzeiten- und Korrekturfaktoren folgen in ihrer Höhe diesem Rhythmus in tageszeitlich abhängiger Variabilität.

Als Zielwert für die Einstellung bieten sich am Tag 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und bei Kleinkindern 120 mg/dl (6,7 mmol/l) an.

In der Nacht liegen sie etwas höher: 120 mg/dl (6,7 mmol/l), bei Kleinkindern 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Nach einer individuellen Schulung über die Prinzipien der Pumpentherapie inklusive der Nennung aller Vor- und Nachteile eines Systems sollte die Wahl des Pumpenmodells von Patienten und Familien getroffen werden. Zu berücksichtigen ist hierbei die Indikationsstellung der Therapie, da für manche Indikationen (automatische Unterbrechung der Insulinzufuhr bei wiederholten schweren Unterzuckerungen) nicht alle Insulinpumpen geeignet sind.

Ein Versicherter bzw. die Eltern müssen die Insulinpumpentherapie bei ihrer Krankenversicherung beantragen. Gegebenenfalls ist eine ärztliche Stellungnahme der Behandler beim Medizinischen Dienst der Krankenkasse vorzulegen, wenn dieser den Antrag prüft.

Sensortherapie: Der Weg zum neuen Gold-Standard

Als weiteres technologisches Hilfsmittel befindet sich in den letzten Jahren die Sensor-unterstützte Pumpentherapie „auf dem Vormarsch“.

Mittels einer enzymbeschichteten Messsonde, die per Injektion ins subkutane Gewebe eingelegt wird und dort je nach Modell für etwa eine Woche verbleiben kann, wird der Glucosegehalt der interstitiellen Flüssigkeit gemessen und drahtlos an ein Empfangsgerät übertragen.

Verglichen mit einem statischen Bild, das durch eine Blutzuckerselbstmessung entsteht, bietet diese kontinuierliche subkutane Glucosemessung (CGM) dynamische Daten. Zum Vergleich: Während ein Foto einen Fußball im Tor zeigt, können mit CGM der Spielverlauf zuvor und der Weg ins Tor beschrieben werden.

Mittels CGM gibt es mehrere Möglichkeiten der Betrachtungsweise der Daten:

Real Time

Das Empfangsgerät des Sensors zeigt neben dem aktuellen Wert auch Trendpfeile an, die die vorausberechnete Entwicklung des Glucosespiegels angeben, sodass sich direkt Konsequenzen für das Handeln ergeben können (z. B. Einnahme von Traubenzucker bei einem niedrigen Wert mit zusätzlichem Pfeil nach unten).

Weiterhin können die Geräte unterschiedliche Alarme abgeben, die den Anwender vor zu hohen oder niedrigen Werten warnen.

Retrospektive Analyse

Jedes Sensorsystem bietet neben der Echtzeitdarstellung der Daten auch eine Software, mit dem die Daten retrospektiv betrachtet werden können. Es kann der Verlauf der letzten Stunden betrachtet werden, um direkte Konsequenzen aus den Handlungen und Insulingaben abzuleiten. Mit dieser Form der Betrachtung lassen sich viele Rückschlüsse auf die gesamte Einstellung des Diabetes ziehen. Regelmäßige Muster in den Verlaufskurven geben zum Beispiel Kenntnis über die Wirkung von Mahlzeiten und Hinweise auf notwendige Änderungen von Dosierschema und/oder Verhalten.

Zusätzlich zu den oben genannten Möglichkeiten gibt es das Gerät „FreeStyle Libre“, die sogenannte Flash-Glucose-Messung. Der wesentliche Unterschied zu den CGM-Geräten besteht darin, dass die Werte nicht kontinuierlich an den Empfänger gesendet werden, sondern nur durch aktives Abrufen des Anwenders angezeigt werden. Somit verfügt dieses Gerät über keine Alarmfunktion.

Glucose-Sensorsysteme bieten den Anwendern und den Therapeuten einen deutlichen Informationszugewinn. Neben den therapeutischen Aspekten gibt es auch die Möglichkeit des diagnostischen Einsatzes zur Therapieevaluation oder bei Therapieumstellungen beispielsweise bei MODY-Formen.

Aber auch der Komfort dieser Messmethode ist aus Patientensicht nicht zu unterschätzen, da die Anzahl der Blutzuckermessungen und die damit verbundenen Aspekte Schmerz und Zeit deutlich reduziert werden können. Dem trägt die in 2015 aktualisierte S3-Leitlinie der AGPD Rechnung, indem nicht mehr starr die Blutzuckermessung als Kontrolle genannt wird, sondern vielmehr die Art der Glucose-Selbstbestimmung individueller Teil der Schulung ist.

Seit September 2016 sind Real-Time-CGM-Geräte Bestandteil des Leistungsvolumens der gesetzlichen Krankenkassen [3]. Wenn die Patienten mit ihrer intensivierten In-

sulintherapie von einem professionellen diabetologischen Team betreut werden, das im Umgang mit solchen Geräten erfahren ist, und eine Schulung der Patienten sowie eine Auswertung der Therapie sichergestellt ist, sind diese Geräte verordnungsfähig. Indikationen hierfür sind vor allem eine nicht einzustellende Stoffwechsellage unter Ausschöpfung aller anderen Möglichkeiten sowie das Verfehlen des individuell mit dem Patienten abgestimmten Therapieziels. Das genannte „Libre“-System ist hier nicht inkludiert.

Im diabetologischen Alltag – nach wissenschaftlicher Lage und damit auch eingegangen in die AGPD-Leitlinie – sind die Indikationen für die Anwendung (auf Grundlage dieses Beschlusses) vor allem die Folgenden:

- Nicht-Erreichen des HbA_{1c}-Ziels [1]
- Schwere stattgehabte Unterzuckerungen (Bewusstlosigkeit/Krampfanfall)
- Reduzierung von Unterzuckerungen [4]
- Sehr junge Kinder (die sich nicht gut artikulieren können)
- Patienten mit einer Wahrnehmungsstörung der Unterzuckerungen
- Patienten mit Begleiterkrankungen (z. B. Epilepsie)

Vermeidung von Unterzuckerungen: Sensorunterstützte Pumpentherapie als Mittel der Wahl

Es gibt spezielle Anzeigeräte für die Sensordaten und Alarmfunktionen, Übertragung auf eine Insulinpumpe, aber auch Geräte, die mit dem Smart-Phone kommunizieren.

Die Sensor-unterstützte Pumpentherapie (SuP) beschreibt die Unterstützung der Insulinpumpentherapie durch eine kontinuierliche Glucosemessung. Hier gibt es die Möglichkeit, zwischen verschiedenen Geräten unterschiedlicher Hersteller zu wählen, und eine beliebige Insulinpumpe mit einem CGM-System zu kombinieren, um die Vorteile eines CGM (Alarmmeldungen, Trendanzeigen) für die Therapie nutzen zu können.

Zu bedenken gilt, dass hier nicht jede Kombination sinnvoll ist, daher ist eine genaue Planung einer CGM-Therapie gemeinsam durch Patienten und Schulungsteam zu gestalten. Um die Daten der Sensormessung direkt für die Therapie nutzen zu können, verfügen die Insulinpumpen der Firma Medtronic über Sicherheitsalgorithmen, die eine Unterzuckerung verhindern sollen. Ein bereits seit sieben Jahren erhältliches Gerät kann die Insulinzufuhr beim Unterschreiten eines Grenzwertes für zwei Stunden unterbrechen.

Das neueste Modell MiniMed 640G (Fa. Medtronic) kann mithilfe eines Rechenalgorithmus die Sensorwerte interpretieren und den Verlauf vorausschauend für die nächsten 30 Minuten berechnen. Wird ein festgelegter Grenzwert in dieser Voraussicht unterschritten, wird die Insulinzufuhr

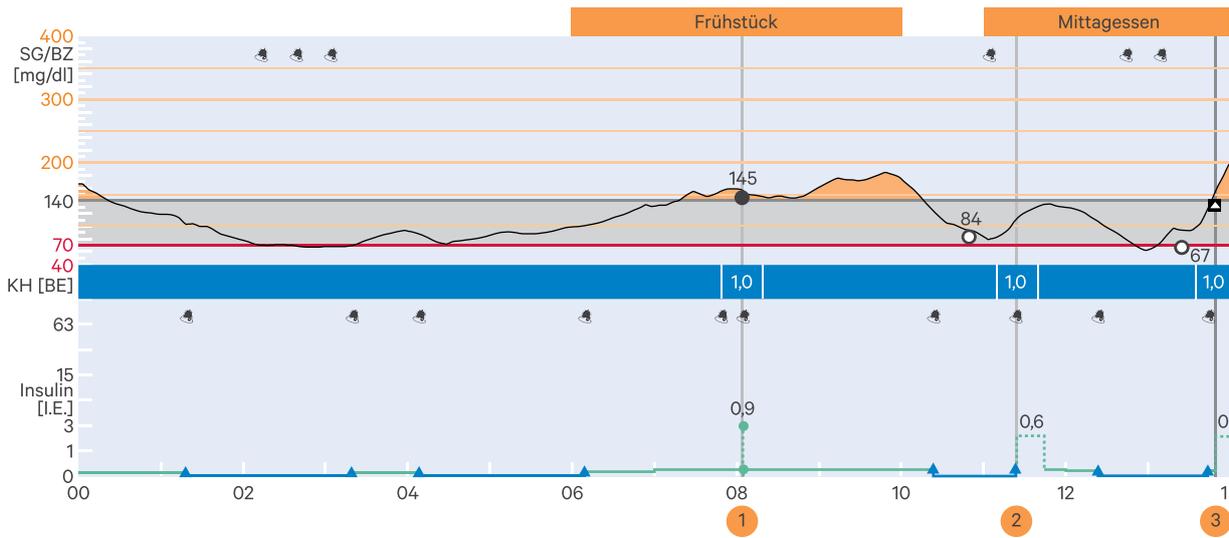


Abb. 4. Beispiel einer sensorunterstützten Pumpentherapie mit Schutzfunktion bei drohender Hypoglykämie: Obere Kurve Glucose-Sensorverlauf, untere Darstellung Insulinabgabe, in blau die Unterbrechung der Insulinzufuhr durch die Pumpe, bevor die Glucosekurve den Grenzwert (rote Linie) unterschreitet. Erfolgreiche Stabilisierung des Verlaufs. 1, 2, 3: Insulingaben zur Mahlzeit.

für eine Dauer von 30 bis 120 Minuten unterbrochen. Ergibt die Berechnung wieder Werte im sicheren Bereich über diesem Grenzwert, wird die Insulininfusion erneut gestartet [6] (Abb. 4).

Zwischenfazit

Die Sensor-unterstützte Pumpentherapie mit Abschaltfunktion verlangt Vertrauen in das System [7], da die Nutzung mit einer Abgabe von Aufgaben und Verantwortung verbunden ist. Da die Patienten und ihre Eltern die erlernte „Behandlung der Unterzuckerung“ zu modifizieren haben, ist eine gute, ausführliche und repetitive strukturierte Schulung der Patienten beispielsweise nach dem Schulungsprogramm SPECTRUM erforderlich [10].

Psychosoziale Aspekte in Schulung und Langzeitbetreuung – ein wesentlicher Schwerpunkt der neuen Leitlinie

Der frühere Standard, dass ein Kind sich morgens in Kindergarten oder Schule aufhält und ab mittags von der Mutter betreut wird, ist in unserer modernen Gesellschaft lange überholt. Der Schul-, Arbeits- und Familienalltag ist interindividuell extrem unterschiedlich.

In Kindergarten, Grundschule und Hort sind Kinder auf die verlässliche Hilfe von geschulten Erwachsenen angewiesen, da sie sich nicht allein um ihren Diabetes kümmern können.

Das zumeist sehr kooperative Betreuungs- und Lehrpersonal kann nach einer Schulung viele Aufgaben übernehmen. Sollte diese Möglichkeit nicht bestehen, so kann ein ambulanter Pflegedienst verordnet werden. Alternativ können über kommunale Kostenträger Einzelfallhilfen beantragt werden.

Das erste Ziel sollte immer eine kooperative Zusammenarbeit von Eltern und betreuender Einrichtung sein. Informationsmaterialien für Betreuungskräfte sind über die AGPD zu erhalten [22].

Die weiter oben beschriebene Dosisberechnung des Insulins wird zwar im Vorschulalter in der Regel von Rechenhilfen in Insulinpumpen übernommen, trotzdem gibt es viele weitere Aspekte der Therapie bei jeder Insulingabe erneut zu bedenken:

Neben der korrekten Abschätzung des Kohlenhydratgehalts und dem Appetit des Kindes sollten weitere Einflussfaktoren wie geplante oder stattgehabte Bewegung, Krankheit und Stress berücksichtigt werden.

Bei geplantem Sport muss eine angemessene Reduktion der vorhergehenden Insulinmenge erfolgen, da ansonsten infolge einer vermehrten Ansprechbarkeit des Körpers auf das Insulin eine Hypoglykämie zu befürchten wäre.

Generelle Zusatz-Kohlenhydrate vor dem Sport sollten im Sinne einer kalorienbewussten Ernährung vermieden werden. All diesen Faktoren sollte auch in der außerhäusigen Betreuung von Kindern mit Diabetes Rechnung getragen werden.

Dem Aspekt der seelischen Gesundheit wird in der neuen Leitlinie besonders Rechnung getragen. Für die Patienten sollte es die niederschwellige Möglichkeit geben, Kontakt zu psychologischen Fachkräften, die sich im Bereich des Diabetes auskennen, herzustellen. Außerdem sollten alle Mitglieder des Teams ein geschultes Augenmerk nicht nur auf die glykämische Kontrolle, sondern auch auf Aspekte der intellektuellen, schulischen, emotionalen und sozialen Entwicklung der Patienten legen.

Neue familiäre Konstellationen sowie ein Migrationshintergrund mit sprachlichen oder kulturellen Barrieren können alltägliche Hindernisse in der Betreuung sein, die einer vermehrten Aufmerksamkeit bedürfen.

Altersentsprechende Schulungen

Evaluierte Schulungsprogramme für Kinder und Jugendliche, die auf die Bedürfnisse der jeweiligen Altersgruppen eingehen, sind etabliert [16, 17]. Auch für Eltern liegt ein medizinischer und psychologischer Ratgeber vor [13].

Fazit

- Die intensivierete Insulintherapie mit Spritzen beziehungsweise Pen (ICT) oder mit Insulinpumpe (CSII) wird als alleinige Form der Therapie des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter angesehen.
- Die Vermittlung des Therapieprinzips nach dem Basis-Bolus-Prinzip und die Flexibilität des Essens sind Grundlage der Schulung. Die allgemeinen Empfehlungen zur gesunden Ernährung sind wesentlicher Bestandteil der Schulungen.
- Ein Leben, das sich so wenig wie möglich von dem der Kinder ohne Diabetes unterscheiden sollte, ist das Ziel.
- Neben sozialen Hilfen für den Kindergarten- und Schulalltag steht auch der technologische Fortschritt zur Unterstützung in der Therapie bereit.
- Subkutane Glucosemessverfahren geben umfangreiche Informationen, die mit Integration in Insulinpumpen neben der Alarm- auch eine Schutzfunktion ausüben.
- Neue Insuline können helfen, die Einstellung weiter zu verbessern.
- Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollten in Zentren neben pädiatrischer Expertise klare Konzepte für Schulung, Therapie und Diabetesmanagement bei Akutsituationen vorliegen, die auch dem familiären, sozialen und kulturellen Kontext der Familie Beachtung und Aufmerksamkeit schenken.



Dr. med. Torben Biester,
Facharzt für Kinder- und
Jugendmedizin, Diabetologie



Dr. med. Kerstin Kapitzke,
Fächärztin für Kinder- und
Jugendmedizin, Endokrinologie
und Diabetologie



Prof. Dr. med. Thomas Danne,
Chefarzt, Leiter des Diabetes-
Zentrums AUF DER BULT



**Prof. Dr. med.
Olga Kordonouri,** Cheförztn

Interessenkonflikterklärung

TB erhielt Vortragshonorare und Forschungsunterstützung von Medtronic, Reiseunterstützung von Novo Nordisk.

KK: keine Interessenskonflikte

OK erhielt Vortrags- oder Beratungshonorare sowie Forschungsunterstützung der Firmen Abbott, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, und Sanofi. Sie ist Teilhaberin von DreaMed Ltd.

TD erhielt Vortrags- oder Beratungshonorare sowie Forschungsunterstützung der Firmen Abbott, Bayer, BMS/AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, DexCom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi und Roche. Er ist Teilhaber von DreaMed Ltd.

Pharmacotherapy options for type-1 diabetes in children and adolescents

In 2015, a new version of German pediatric diabetes workgroup guidelines was published. Basal principles of intensified insulin therapy with multiple injections or insulin pump are unchanged. New technological developments as continuous glucose monitoring (CGM) or sensor-augmented pump therapy are now part of these guidelines. The reason for implementation is age typical metabolic fluctuations in pediatric age group which make these new tools really important. Another main emphasis is the psychosocial field where mental development, families all day life as well as school time and out-of-family-care are accounted.

Key words: Continuous glucose monitoring, type-1 diabetes, insulin analogue, insulin pump, intensified insulin therapy.

Literatur

1. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155–62.
2. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New Insulin glargine 300 units ml⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with Insulin glargine 100 units ml⁻¹. *Diabetes Care* 2015;38:637–43.
3. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glucosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus vom 16. Juni 2016, BAnz AT 06.09.2016 B3.
4. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–32.
5. Biester T, Blaesig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:27–33.
6. Biester T, Danne T, Kordonouri O, et al. Therapie-Steuerung unter der Sensor-unterstützten Pumpentherapie mit prädiktivem Hypoglykämie-Management. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2016;25:283–92.

7. Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. "Let the algorithm do the work": Reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2017; doi: 10.1089/dia.2016.0349.
8. Biester T, Wizemann E. Moderne Therapie des Typ-1-Diabetes: Pumpentherapie mit Insulinanaloga – Indikationen, Daten zur Handhabung und Ausblicke, *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017;12:1–11.
9. Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs. insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2017; 1–8. doi: 10.1111/pedi.12506
10. Gehr B, et al. SPECTRUM – Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Typ-1-Diabetes. Mainz: Verlag Kirchheim, 2016.
11. Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:728–42.
12. Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551–9.
13. Hürter P, von Schütz W, Lange K. *Kinder und Jugendliche mit Diabetes*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.
14. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):1–290. Vollständige Version: <http://www.ispad.org>.
15. Klinkert C, Bachran R, Heidtmann B, et al. DPV-Initiative. Age-specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:118–22.
16. Lange K, Neu A, Holl R, et al. *Jugendliche mit Diabetes – Ein Schulungsprogramm*. Mainz: Kirchheim-Verlag, 2017.
17. Lange K, Remus K, Biester S, et al. *Diabetes-Buch für Kinder*. 5. Auflage. Mainz: Kirchheim-Verlag, 2017.
18. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinders- und Jugendalter. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2016;11:35–117. Sonderdruck, AWMF-Registernummer 057–016.
19. Russell-Jones D, et al. Double-blind mealtime faster-acting insulin aspart vs. insulin aspart in basal-bolus improves glycemic control in T1D: the onset* 1 trial. Oral presentation at: 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10–14, 2016, New Orleans, US.
20. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;16:164–76.
21. www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf.
22. www.diabetes-kinder.de.
23. Ziegler R, Rees C, Jacobs N, et al. Frequent use of an automated bolus advisor improves glycemic control in pediatric patients treated with insulin pump therapy: results of the Bolus Advisor Benefit Evaluation (BABE) study. *Paediatr Diabetes* 2016;17:311–8.

Rezension

Validierte und praxiserprobte Therapieprotokolle in der Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München

Um es zunächst klarzustellen: „Das Blaue Buch“ ist ein Chemotherapie-Manual zur Hämatologie und Onkologie und kein Lehrbuch im klassischen Sinne. Es ist die 6. Aufla-

ge einer von Autoren des Freiburger Universitätsklinikums mit großer Akribie und Aufwand in Tabellenform zusammengestellten Sammlung aller gängigen Chemotherapieprotokolle,

die im Fachgebiet Hämatologie und Onkologie zur Anwendung kommen. Enthalten sind auch Protokolle, die in Chemotherapie-applizierenden Fachdisziplinen wie in der Gynäkologie,

Neurologie (z. B. Hirntumoren) und in der Strahlentherapie angewandt werden. Nun handelt es sich hier nicht nur um eine Aufreihung der gängigen Chemotherapieprotokolle, sondern auch um sehr wichtige Begleitprotokolle, die beispielhaft bei der Behandlung der akuten Leukämien die Voraussetzung zur Therapie, Kontrollen, Dosisreduktionen, Bedarfsmedikation (z. B. Antiemetika), Unterbrechung und Abbruch der Therapie, Erfolgsbeurteilung und Wiederholung beinhalten. Schließlich erfolgen unter „Literatur“ Hinweise, ob es sich um Studienprotokolle oder um schon in der Literatur etablierte Behandlungsschemata handelt. Beim Durchblättern der zahlreichen Protokolle wird man sich bewusst, dass die reine Verordnung von zwei oder drei Substanzen in einer vorgeschriebenen Dosierung und in vorgeschriebenen Intervallen nur einen kleinen Sektor der onkologischen Behandlung ausmacht. Die Behandlung ist mit der Gabe der Chemotherapeutika nicht beendet. Vielmehr beginnt im Behandlungsintervall zwischen den Behandlungszyklen eine kritische Zeit, in der die chemotherapiebedingten Nebenwirkungen auftreten. Im Vordergrund stehen die Zytopenien, die zu Infektionen, Blutungen, Organversagen und anderem führen können. Neuere Substanzen, wie Antikörper oder Tyrosinkinaseinhibitoren, können Fieber, Diarrhö und auch Leberfunktionsstörungen auslösen. Hier liegt nun die Stärke des „Blauen Buchs“, in dem es über die Sammlung von Therapieprotokollen hinaus intensiv auf prophylaktische und ggf. therapeutische Maßnahmen, die zur Vermeidung oder ggf. zur Behandlung von ernsteren Nebenwirkungen beitragen, hinweist. Dazu gehören der Einsatz von Antibiotika oder Virustatika, der Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Faktoren (G-CSF), die Gabe von Glucocor-

ticoiden wie auch die vorgeschriebene Dosisreduktion bestimmter Zytostatika im nachfolgenden Therapiezyklus. Auch wichtige Hinweise auf bislang dem Behandler nicht bekannte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z. B. starke CYP-Inhibitoren und -Induktoren, Warfarin, p-Glykoprotein-Inhibitoren) können von großer klinischer Relevanz sein. Der erfahrene Hämatologe oder Onkologe, der seit vielen Jahren schwerpunktmäßig Leukämien und Lymphome behandelt, mag alle diese Maßnahmen routinemäßig aus dem Kopf abrufen. Wenn er dann aber mit der Behandlung eines seltenen Tumors zu tun hat oder der Behandler noch nicht über eine jahrelange Routine verfügt, sind ganz besonders die im „Blauen Buch“ gegebenen Zusatzinformationen von großer Hilfe. Diese Angaben findet man selten im klassischen Lehrbuch. Das Buch ist übersichtlich gegliedert in einen Teil I mit den hämatologischen Neoplasien, einen Teil II mit den soliden Tumoren und in die Teile III bis VIII, welche die Kapitel intrakavitäre Chemotherapie, Mobilisierungstherapien, autologe Konditionierungsprotokolle, allogene Konditionierungsprotokolle, Protokolle zur GvHD-Prophylaxe und schließlich supportive Therapieprotokolle umfassen. Mir ist kein ähnlich aufwendig, aber dennoch griffig zusammengestelltes Nachschlagewerk in der deutschsprachigen Hämatologie und Onkologie bekannt, und ich meine, es sollte in keiner klinischen Abteilung bzw. hämatologischen und onkologischen Fachpraxis fehlen. In einer so schnelllebenden Fachdisziplin mag man einwenden, dass das in einem Buch Gedruckte in wenigen Jahren schon nicht mehr aktuell ist. Dem ist sicher zum Teil zuzustimmen und aus diesem Grunde gibt es ja für die Protokolle auch neben der Printauflage eine elektronische Open-Access-Version des Blau-



Das Blaue Buch

Chemotherapie-Manual
Hämatologie und Onkologie

Von Monika Engelhardt, Dietmar P. Berger und Roland Mertelsmann (Hrsg.).
6. Auflage 2016. Springer-Verlag, Berlin
2016. 594 Seiten. 53,49 Euro. ISBN 978-3-662-51419-1. (Open-Access-Publikation unter einer CC BY-NC 2.5 Lizenz)

en Buchs auf SpringerLink (<http://link.springer.com>). Das Zusatzmaterial findet man, nach Angaben des Verlags, auf <http://extras.springer.com>. In einer Online-Version lassen sich natürlich Änderungen zeitnah und rasch ergänzen, ehe es in einigen Jahren die 7. Auflage der Printauflage geben wird. Dennoch mögen es viele Kollegen vorziehen, direkt auf dem Schreibtisch auf „Das Blaue Buch“ in Papierform zurückgreifen zu können, um die Chemotherapieverordnungen für den nächsten Tag nochmals zu überprüfen.



Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen

Fragen zum Thema

1. Für die Therapie des Typ-1-Diabetes stehen bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung:

- A. Orale Antidiabetika
- B. Basal unterstützte orale antidiabetische Therapie
- C. Intensivierte Insulintherapie
- D. Konventionelle Insulintherapie

2. Die Insulintherapie beim Typ-1-Diabetes kann durchgeführt werden:

- A. Inhalativ
- B. Nur mit Insulinspritzen
- C. Nur mit Insulinpumpen
- D. Bedarfsgerecht mit Insulinspritzen, Insulinpen, Insulinpumpen

3. Langwirksame Analoginsuline im Kindesalter

- A. werden nur in der Insulinpumpe eingesetzt
- B. sollen die physiologische Insulinsekretion imitieren
- C. werden nur nachts angewendet
- D. sind obsolet

4. Schulungen für Kinder mit Diabetes mellitus

- A. sollten immer altersentsprechend durchgeführt werden
- B. sind nicht notwendig
- C. können die Eltern außen vor lassen
- D. werden nur für die Eltern durchgeführt

5. Als Ziel der Insulintherapie gilt:

- A. Niemals eine Unterzuckerung zu haben
- B. Niemals einen Wert über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) zu haben
- C. Mit möglichst normnahen Werten (Zielwert 100–120 mg/dl bzw. 5,6–6,7 mmol/l) lässt sich ein Leben führen, das sich kaum von Kindern ohne Diabetes unterscheidet
- D. Ziele sind im Kindesalter nicht formuliert

6. Welche Aussage trifft nicht zu? Mit der Sensor-unterstützten Insulinpumpentherapie

- A. können Insulinpumpen und Sensoren verschiedener Hersteller kombiniert werden
- B. braucht nie wieder Insulin berechnet zu werden
- C. können auch Schutzfunktionen vor Unterzuckerungen genutzt werden
- D. können Therapiedaten nachträglich ausgewertet werden

7. Glucosesensoren sind

- A. Zukunftsmusik
- B. Grundstein jeder Diabetestherapie
- C. ein deutlicher Informationsgewinn gegenüber der Blutzuckermessung
- D. nur in den USA erhältlich

8. Schnellwirksame Insulinanaloga sind

- 1. im Kindesalter nicht zugelassen
- 2. im Kindesalter zu gefährlich, um sie einzusetzen
- 3. insbesondere für Insulinpumpentherapie gut geeignet
- 4. als Mahlzeiteninsulin flexibel einsetzbar

Antworten

- A. nur 2 ist richtig
- B. nur 3 ist richtig
- C. nur 3 und 4 sind richtig
- D. keine ist richtig

9. Im Kindergarten

- A. gibt es keine Möglichkeit der Betreuung von Kindern mit Diabetes
- B. wird immer eine Kinderkrankenschwester für chronisch kranke Kinder vorgehalten
- C. ist das Betreuungspersonal immer bestens auf Kinder mit Diabetes vorbereitet
- D. ist eine Betreuung der Kinder mit Diabetes nach Schulung des Personals, ggf. mit Unterstützung eines Pflegedienstes, gut möglich

10. Glucosesensoren

- 1. sind intensivmedizinisches Equipment
- 2. können über eine enzymatische, subkutane Sonde Gewebsglucosewerte messen
- 3. liefern so etwas wie einen Film des Glucoseverlaufs; der Blutzucker ein Foto
- 4. werden wahrscheinlich in Zukunft die führende Messmethode der Glucosewerte sein
- 5. sind veraltet

Antworten:

- A. 1 und 2 sind richtig
- B. 1, 4 und 5 sind richtig
- C. 2, 3 und 4 sind richtig
- D. Alle sind richtig

Auflösung aus Heft 3/2017:

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



Punkte sammeln mit der AMT

Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen

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 2016/341; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbei-

tung 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.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter <http://www.arzneimitteltherapie.de> unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juni 2017** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld				
(nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Osteoporose verschont Männer nicht

Johann D. Ringe, Leverkusen, Herbert Faber, Leverkusen, und Parvis Farahmand, Gießen

Die Mehrheit der Ärzte in Deutschland schätzt nach wie vor die Osteoporose als eine typische Frauenkrankheit ein. Weltweit wird jedoch die Osteoporose des Mannes als zunehmendes erhebliches Gesundheitsproblem eingestuft. Für Deutschland ist aufgrund epidemiologischer Erhebungen belegt, dass etwa 20 % der 7,5 Millionen Osteoporosefälle in der Bevölkerung über 50-jährige Männer betreffen. Von diesen vermuteten 1,3 Millionen Männern wird jedoch ein großer Anteil nicht diagnostiziert und nicht behandelt. Für viele niedergelassene Ärzte bleibt ein Fall von männlicher Osteoporose in der eigenen Praxis etwas Ungewöhnliches. Diese Diagnose wird zu selten in Betracht gezogen, und bei den wenigen diagnostizierten Fällen bleibt die ursächliche Abklärung meist lückenhaft, sodass die Behandlung nicht selten inkonsequent oder sogar falsch erfolgt.

Arzneimitteltherapie 2017;35:169–72.

Prävalenz der Osteoporose bei Männern

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die Osteoporose (Abb. 1) zu den zehn wichtigsten chronischen Erkrankungen der Menschheit. Bereits 1996 hatte die „European Vertebral Osteoporosis Study“ gezeigt, dass bei der Häufigkeit vertebraler Frakturen Männer den postmenopausalen Frauen mit einer Prävalenz von 12 % kaum nachstehen [9]. Die typischen proximalen Femurfrakturen im höheren Lebensalter betreffen immerhin in 30 % das männliche Geschlecht [5], wobei diese geringere Rate zu einem erheblichen Teil der niedrigeren Lebenserwartung der Männer geschuldet sein dürfte.



Abb. 1. 68-jähriger Mann: Typischer Habitus bei manifester sekundärer Osteoporose aufgrund eines langjährig unbehandelten Hypogonadismus

Die erste größere auf Krankenkassendaten basierende Hochrechnung zur Prävalenz der Osteoporose in Deutschland fand einen Anteil von 20 % Männern bei Personen älter als 50 Jahre [7]. Die BEST (Bone Evaluation Study)-Studie, eine Erhebung mit ähnlichem Design aus den Jahren 2006 bis 2009, ergab ähnliche Daten mit einer Prävalenz der männlichen Osteoporose von 6 % in der Altersgruppe ≥ 50 Jahre beziehungsweise von 15 % bei Patienten ≥ 75 Jahre [6].

Pathogenese

Die Osteoporose wird definiert als ein erhöhtes Frakturrisiko, das heißt Auftreten von Knochenbrüchen bei geringem oder inadäquatem Trauma infolge einer reduzierten Knochenfestigkeit bedingt durch Verlust an Masse und/oder Qualität.

Für beide Geschlechter gilt, dass sich dieser Verlust an Substanz und gegebenenfalls auch innerer Architektur individuell unterschiedlich früher oder später meist multifaktoriell bedingt manifestieren kann [15]. Entscheidende Kriterien für das Defizit zum Zeitpunkt der Diagnose sind die erreichte sogenannte *peak bone mass* in der dritten Lebensdekade und die Dynamik der Verlustraten danach. Beide Komponenten werden durch genetisch-familiäre Faktoren beeinflusst. Daneben werden sie durch eine Vielzahl möglicher Risikofaktoren des Lebensstils (u. a. Bewegung, Er-

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Direktor des Westdeutschen Osteoporose Zentrums (WOZ) an der Medizinischen Klinik 4, Klinikum Leverkusen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen, E-Mail: johann-diederich.ringe@klinikum-lev.de

Dr. Herbert Faber, Medizinische Klinik 4, Klinikum Leverkusen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen

Dr. Parvis Farahmand, Medizinische Klinik II, Nephrologie und Nierentransplantation, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, Klinikstraße 33, 35392 Gießen

nahrung, Genussmittel) beziehungsweise Erkrankungen und Medikamente mit negativen Effekten auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel oder die Knochenumbauvorgänge negativ beeinträchtigt. Als dritte Komponente kommen Aspekte der Alterung wie Sexualhormon-Verlust, Muskelschwund, Sturzrisiko, aber auch Nachlassen der enteralen Calcium-Absorption und der kutanen Vitamin-D-Synthesekapazität hinzu [1, 14].

Im Muster dieser multiplen Risikofaktoren für den Verlust an Knochensubstanz und -festigkeit gibt es eindeutig Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Am deutlichsten zeigt sich dies in der Nomenklatur der postmenopausalen Osteoporose, welche die pathogenetische Rolle des relativ abrupten Östrogenverlustes beim weiblichen Geschlecht unterstreicht. Bei Männern beginnt der Verlust der gonadalen Hormone deutlich später [4]. Bezüglich des Musters sonstiger Risikofaktoren sind bei Männern Nikotin- und Alkoholkonsum eindeutig häufiger. Die Gefahr, dass Alkohol ab einer gewissen Menge und Regelmäßigkeit bei Männern einen sekundären Hypogonadismus hervorruft, wird meist ignoriert. Während die Prävalenz einer längerzeitigen Steroid-Therapie bei beiden Geschlechtern wenig differieren dürfte, wird der Risikofaktor „idiopathische Hyperkalzurie“ bei Männern häufiger diagnostiziert [2, 13]. Zunehmend wichtige Faktoren sind bei Männern Therapeutika bei Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Malignomen, Organtransplantation sowie insbesondere die hormonablativ Therapie bei Prostatakarzinom. Zu bedenken ist bei diesen Vergleichen, dass bei Frauen durch das Etikett „Postmenopausale Osteoporose“ in der Regel deutlich weniger im Rahmen der Erstdiagnose nach Risikofaktoren beziehungsweise sogenannten sekundären Osteoporosen gefahndet wird.

Diagnose

Leitsymptome/Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Osteoporose sind am häufigsten unklare Rückenbeschwerden, Größenabnahme, Rundrücken, Verdacht auf Kalksalzminderung im Röntgenbild oder gehäufte Frakturen ohne adäquates Trauma.

In **Tabelle 1** sind die wichtigsten Schritte der Diagnostik bei der Osteoporose des Mannes aufgelistet.

Die Diagnosestellung bei entsprechendem Verdacht erfolgt wie bei Frauen durch Anamnese und körperliche Untersuchung, Osteodensitometrie mit Dualer X-Ray-Absorptiometrie(DXA)-Technik und eventuell Röntgen der Wirbelsäule. Eine relativ kleine Auswahl von Laborparametern aus Blut und Urin dient dazu, Störungen im

Tab. 1. Diagnostische Schritte bei Verdacht auf Osteoporose bei Männern

- Schmerzanamnese (zeitlicher Verlauf, Lokalisation, Intensität, Zusammenhang mit Frakturen)
- Knochenbrüche (vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen, Beteiligung von Sturz und Trauma?)
- Vorbefunde: Osteodensitometrie (DXA), Röntgen Skelett, Magnetresonanztomographie, Skelettszintigraphie, Computertomographie, Labor
- Osteoporose-Risikofaktoren (u. a. Lebensstil, Erkrankungen, Medikamente)
- Aktuelle DXA-Messung, evtl. Röntgen oder Magnetresonanztomographie Wirbelsäule
- Individuell adaptiertes Laborscreening (sekundäre Osteoporose, andere Osteopathien?)
- Beckenkambibiopsie (fakultativ in Einzelfällen)

Calcium(Ca)-Phosphat(P)-Stoffwechsel auszuschließen und gegebenenfalls zugrunde liegende Ursachen sekundärer Osteoporosen aufzudecken [14, 15]. Auch bei Männern gilt, dass die Parameter des Ca-P-Stoffwechsels im Normbereich liegen sollten. Signifikante Abweichungen sprechen gegen das Vorliegen einer „einfachen Osteoporose“. So müssen zum Beispiel Hyperkalzämie, Hypophosphatämie und erhöhte oder erniedrigte Spiegel der alkalischen Phosphatase (AP) weiter ätiologisch abgeklärt werden. Bei Männern sollte noch sorgfältiger als bei Frauen nach sekundären Osteoporosen gefahndet werden.

Bei der Anamnese ist besonders gründlich nach Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Medikamenten zu fragen [13]. Bei der Osteoporose des Mannes wird der Anteil sekundärer Osteoporosen mit etwa 50 % eingestuft [14, 15], in einer aktuellen Übersicht mit 30 bis 60 % [8]. Eine neuere eigene Analyse an 1056 Männern unseres Zentrums mit verminderter Knochendichte bei osteologischer Erstvorstellung ergab sogar einen Anteil von 70 % mit mindestens einem Risikofaktor im Sinne einer sekundären Osteoporose. Frakturpatienten hatten im Mittel mehr Risikofaktoren als Patienten ohne osteoporotische Frakturen [3]. Bemerkenswert ist in unserer Untersuchung zudem, dass mehr als 50 % der Frakturpatienten jünger als 60 Jahre waren. Bei sorgfältiger Diagnostik sind etwa 50 % der sekundären Osteoporosen als polyätiologisch einzustufen, das heißt, es finden sich zwei oder mehr relevante Risikofaktoren [1, 13].

Ein wichtiges Ziel ist es, die Osteoporose möglichst früh – vor erster Fraktur und Schmerzen – zu diagnostizieren. Da ein flächendeckendes Screening mittels Knochendichtemessung weder sinnvoll noch praktikabel ist, gelingt dies nur durch die systematische Erfassung von Osteoporose-Risikofaktoren am besten mithilfe eines strukturierten Fragebogens. Der von uns entwickelte Osteoporose-Risikotest

ORT-27 umfasst 27 Fragen speziell für die Osteoporose des Mannes [3, 17].

Therapeutische Optionen

Bei Altzulassungen von Osteoporose-Arzneimitteln wurden keine Einschränkungen bezüglich des Geschlechts gemacht, sodass in Deutschland Substanzen wie Calcium, Vitamin D, Alfacalcidol, Fluorid und Calcitonin grundsätzlich auch bei Männern mit Osteoporose angewandt wurden. Bei allen neueren Zulassungen, die den Ansprüchen einer evidenzbasierten Medizin genügen mussten, sind die entscheidenden Studien bei postmenopausalen Frauen durchgeführt worden, sodass die jeweiligen Therapien zunächst nur für diese Indikation eine Zulassung bekamen. Obwohl für Alfacalcidol, das „prodrug“ des D-Hormons Calcitriol, die Zulassung nicht auf Frauen beschränkt war, veröffentlichten wir basierend auf den Ergebnissen einer Zweijahresstudie an 214 Männern erstmals positive Daten bei männlichen Patienten (Alfacalcidol in men, AIM-Study) [12].

Aus Studien zur Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose konnten teilweise männliche Subgruppen analysiert werden. Diese Ergebnisse zeigten, dass zum Beispiel mit den Bisphosphonaten Alendronsäure und Risedronsäure bei Männern ähnliche therapeutische Effekte wie bei Frauen erzielt werden können. Jeweils mit mehreren Jahren Verspätung wurden dann reine „Männerstudien“ für alle wichtigen Therapeutika vorgelegt.

Von den in den Leitlinien für die postmenopausale Osteoporose A-klassifizierten Substanzen wurden der Reihe nach Alendronsäure, Risedronsäure, Teriparatid und zuletzt Zoledronsäure auch bei Männern zugelassen. Für Ibandronsäure gibt es keine für eine Zulassung ausreichenden an Männern erhobenen Therapiedaten [14].

Tabelle 2 fasst die wichtigsten Aspekte der Therapie bei Männern zusammen. Wie bei der postmenopausalen Osteoporose beinhaltet die Therapiestrategie auch bei Männern zunächst die Basistherapie (individuelle Risikofaktor-Beratung bezüglich Bewegung, Ernährung, Calcium/Vitamin-D-Substitution, Genussmittelreduktion), die Schmerztherapie und spezifische medikamentöse Therapien zur Reduktion des Knochenbaus und damit des erhöhten Abbaus beziehungsweise der Stimulation des Knochenbaus (Tab. 2). Bei einigen sekundären Osteoporoseformen können zusätzlich Pathogenese-bezogene Therapien verstärkend eingesetzt werden (z. B. Androgene bei Hypogonadismus). Die Entscheidung zu einer Androgen-Therapie sollte neben den Laborparametern auf der

Tab. 2. Bausteine für ein individuelles Therapiekonzept bei Männern mit Osteoporose

1. Kausale Therapie	Bei sekundären Osteoporosen (z. B. Androgen-Therapie, Cortison-Therapie stoppen?, Operation primärer Hyperparathyreoidismus)
2. Basistherapie	Beratung bezüglich Ernährung, Bewegung, Risikofaktor-Abbau, Calcium/Vitamin-D-Supplemente
3. Schmerztherapie	Physikalische Therapie, periphere oder zentrale Analgetika
4. Anabole Therapie	Teriparatid (Strontiumranelat)
5. Antiresorptive Therapie	Alfacalcidol, Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab
6. Kombinationen	Anabol + antiresorptiv (parallel, zyklisch-intermittierend) (off-label)

klinischen Symptomatik und den Wünschen des Patienten basieren. Entsprechende Patienten sollten urologisch/androgologisch mitbetreut werden.

Bisphosphonate

Inzwischen werden auch bei Männern mit Osteoporose weltweit am häufigsten Bisphosphonate verordnet, vor allem die oralen, wöchentlichen Therapien mit Alendronsäure und Risedronsäure sowie die einmal jährliche intravenöse (i. v.) Applikation von 5 mg Zoledronsäure. Hier ist besonders bei Männern die Wirksamkeit dokumentiert. Letztere ist speziell auch bei schlechter Compliance zur oralen Therapie beziehungsweise bei gastrointestinaler Unverträglichkeit der oralen Bisphosphonate zu empfehlen.

Denosumab

Der noch stärker antiresorptiv wirksame erste monoklonale Antikörper in der Osteoporose-Therapie Denosumab wurde primär auch für Männer mit hohem Osteoporose-Risiko bei hormonablativer Therapie bei Prostatakarzinom zugelassen [16]. Eine erweiterte Zulassung für Denosumab bei allen Formen männlicher Osteoporose wurde aufgrund der eindeutig positiven Daten der ADAMO-Studie möglich [10].

Teriparatid

Das osteoanabol wirksame Teriparatid soll auch bei Männern nur bei schwerer manifester Osteoporose mit Wirbelfrakturen beziehungsweise bei Therapieversagen von Vorbehandlungen eingesetzt werden.

Strontiumranelat

Das Reservepräparat Strontiumranelat war bislang aufgrund seines speziellen Wirkungsmechanismus eine weitere Option bei einer individuell angepassten Osteoporose-

Therapie. Besonders nach Absetzen der auf drei bis fünf Jahre zu begrenzenden Bisphosphonat-Behandlung war diese Substanz eine Alternative bei fortbestehend hohem Frakturrisiko. Die CASIMO-Studie hatte erstmals gezeigt, dass die Effekte auf die Kochendichtewerte an LWS und proximalem Femur denen bei postmenopausaler Osteoporose entsprachen [11]. Nach zusätzlicher Bestätigung durch eine weitere Studie erfolgte die Zulassung von Strontiumranelat für Männer mit erhöhtem Frakturrisiko. Nach einer Auflage der EMA im Jahr 2013 sollten allerdings Männer mit klinisch relevanten kardiovaskulären Risiken ausgeschlossen werden. Im März 2017 gab der Hersteller Servier bekannt, dass die Firma die Vermarktung von Strontiumranelat ab August 2017 weltweit einstellen wird [18].

Fazit

- Die Osteoporose des Mannes umfasst inzwischen etwa 20 % unseres Gesamt-Patientenguts mit Osteoporosen in Klinik und Ambulanz. Die Diagnostik erfordert erhöhte Aufmerksamkeit, da bei circa 50 % Fälle sekundärer Osteoporosen mit einem oft sehr breit gefächerten, polyätiologischen Risikoprofil vorliegen.
- Neben der Basistherapie mit Calcium/Vitamin D sind die beiden oralen, wöchentlich einzunehmenden Bisphosphonate Alendronsäure und Risedronsäure (Original und multiple Generika) für Männer zugelassen.
- Als weitere parenteral anzuwendende antiresorptive Substanzen können die intravenöse, einmal jährliche Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronsäure sowie speziell Denosumab 60 mg alle sechs Monate subkutan verordnet werden.
- Als rein osteoanabole Therapie ist das 1–34 Parathormonpeptid Teriparatid zur Behandlung für männliche Osteoporosefälle zugelassen.



Prof. Dr. Johann Diederich Ringe

ist Direktor des Westdeutschen Osteoporose Zentrums (WOZ) und leitet die Osteoporose-Ambulanz. Er ist Facharzt für Innere Medizin, Geriatrie, Rheumatologie und Physikalische Therapie. Sein wissenschaftlicher und ärztlicher Schwerpunkt liegt seit vielen

Jahren auf dem Gebiet metabolischer und endokrinologischer Skeletterkrankungen. Zu diesem Thema hat er mehr als 800 Publikationen, Bücher und Buchbeiträge veröffentlicht.

- Nach langjähriger Benachteiligung der Männer steht damit heute neben der Basis- und Schmerztherapie ein breites Spektrum hochwirksamer spezifischer, in den Knochenumbau eingreifender Substanzen zur Verfügung [2].

Interessenkonflikterklärung

JDR gibt an, Honorare für wissenschaftliche Beratung von Amgen USA und LEO Pharma, Dänemark, erhalten zu haben.

HF gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

PF gibt an, für Vortragstätigkeit Honorare von Lilly und Amgen erhalten zu haben.

Men are not spared from osteoporosis

The majority of physicians in Germany still misjudge osteoporosis as a typical female disease. However, worldwide man's osteoporosis is classified as a growing health problem, and for Germany, epidemiological surveys show that about 20 % of the 7.5 million cases of osteoporosis among people older than fifty affect men. Of these 1.3 million men, however, a large proportion is undiagnosed and not treated. For many practitioners, a male case of osteoporosis remains unusual. The diagnosis osteoporosis is rarely considered. In the few cases diagnosed, the causal clarification frequently remains incomplete and treatment is often inconsistent.

Key words: Osteoporosis, men, practical management, therapeutic options

Literatur

1. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474–82.
2. Farahmand P, Spiegel R, Ringe JD. Männliche Osteoporose. *Z Rheumatol* 2016;75:459–65.
3. Farahmand P, Hermes S, Ringe JD. Risikofaktorenprofil bei Männern mit Osteoporose: Eine Analyse von 1056 eigenen Fällen. *Osteologie* 2008;17:A31.
4. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KB, Barrett-Connor E, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3908–15.
5. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407–13.
6. Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, et al. The epidemiology of osteoporosis – Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:52–7.
7. Häussler B, Gothe H, Göll D, Glaeske G, et al. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2007;18:77–84.
8. Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract* 2013;19:120–8.
9. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010–8.
10. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161–9.
11. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010;60:267–72.
12. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational study on 214 patients. *Rheumatol Int* 2013;33:637–43.
13. Ringe JD. Osteoporosis in Men. In: Hosking DJ, Ringe JD (Hrsg.). *Treatment of metabolic bone disease. Management strategy and drug therapy*. London: Martin Dunitz, 2000.
14. Ringe JD. Osteoporosis in men. *Medicographia* 2010;32:71–78.
15. Ringe JD. Treatment of osteoporosis in men. *J Mens Health Gend* 2007;4:326–33.
16. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;182:2670–5.
17. www.klinikum-lev.de/ORT-Mann (Letzter Zugriff am 22.03.2017).
18. www.servier.com/content/cessation-marketing-protelososseur-extract-letter-sent-european-medicine-agency-ema-and (Letzter Zugriff am 21.03.2017).

Therapiehinweise

Clostridium-difficile-Infektion



Bezlotoxumab verhindert Rezidive

Dr. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Martin Storr, Starnberg

Der monoklonale Antikörper Bezlotoxumab senkt die Rezidivrate an Darminfektionen mit Clostridium difficile (CDI). Anfang dieses Jahres ist er für Erwachsene mit hohem Risiko einer rezidivierenden Infektion zur Prophylaxe zugelassen worden.

Clostridium difficile ist ein gram-positives Stäbchenbakterium, das die Toxine A und B bildet. Diese können insbesondere bei älteren oder immungeschwächten Personen aufgrund Toxin-vermittelter Prozesse eine CDI mit schweren Durchfällen, Fieber und Bauchschmerzen hervorrufen.

Eine CDI wird mit Antibiotika therapiert, die die vegetativen toxinbildenden Clostridium-difficile-Stämme abtöten. Regeneriert die Darmflora nach Abschluss der Antibiose nicht schnell genug, können die Sporen des Bakteriums erneut auskeimen und Toxine produzieren, sodass eine zweite CDI-Episode auftritt. Hiervon sind bis zu 35 % der Patienten betroffen. Eine zweite Episode verläuft meist schwerer und die Wahrscheinlichkeit erneuter Rezidive liegt bei 50 bis 60 %.

Zwei monoklonale Antikörper untersucht

Zur Prophylaxe einer CDI standen bislang keine Medikamente zur Verfügung. In zwei Phase-III-Studien MODIFY I und II (Monoclonal antibodies for clostridium difficile

therapy) wurde nun die Wirksamkeit zweier monoklonaler Antikörper gegen Toxin A (Actoxumab) und Toxin B (Bezlotoxumab, Zinplava®) untersucht [1].

Bezlotoxumab tötet nicht die Clostridium-difficile-Bakterien, sondern bindet mit hoher Affinität an Toxin B und neutralisiert so dessen Aktivität. Es erhöht die passive Immunität gegen Toxin B und verhindert so das erneute Auftreten einer CDI. Acto-

xumab bindet an Toxin A und neutralisiert dessen Aktivität.

Antibiotische Standardtherapie plus Antikörper-Infusion

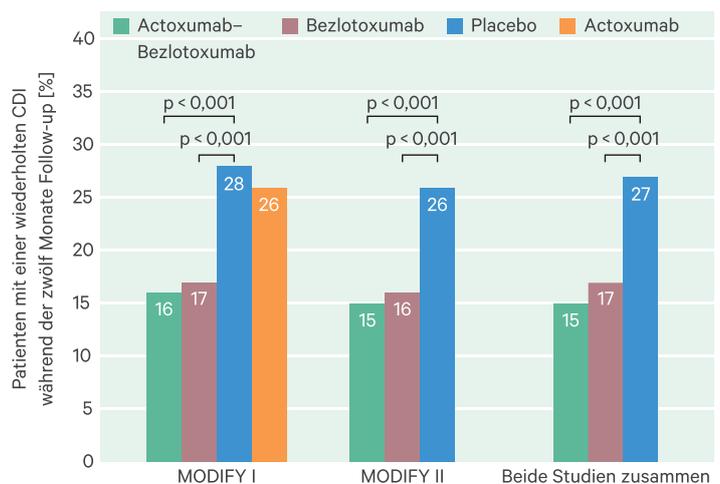
An den randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nahmen 2655 Erwachsene mit einer primären oder rezidivierenden CDI teil (Tab. 1). Sie erhielten neben einer antibiotischen Standardtherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin, abhängig vom behandelnden Arzt) entweder

- Bezlotoxumab (10 mg/kg Körpergewicht)
- Actoxumab plus Bezlotoxumab (jeweils 10 mg/kg Körpergewicht)
- Placebo oder
- Actoxumab (10 mg/kg Körpergewicht) (lediglich in MODIFY I)

Primärer Endpunkt der Studie war eine *erneute CDI* zwölf Wochen nach der Antikörper-Infusion.

Signifikant weniger Rezidive

In der Intention-to-treat-Analyse zeigten sich in MODIFY I mit 17 % si-



Ereignisse [n]	61	67	109	60	58	62	97	119	129	206
Patienten unter Risiko [n]	383	386	395	232	390	395	378	773	781	773

Abb. 1. Patienten mit einer wiederholten CDI während der zwölf Monate Follow-up [mod. nach 1]

Tab. 1. Studiendesign von MODIFY-I und II (Monoclonal antibodies for clostridium difficile therapy) [nach 1]

Erkrankung	Clostridium-difficile-Infektion
Studienziel	Sicherheit und Wirksamkeit von Bezlotoxumab allein und in Kombination mit Actoxumab für die Prävention rezidivierender Clostridium-difficile-Infektionen
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, international
Eingeschlossene Patienten	2655
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bezlotoxumab (10 mg/kg Körpergewicht) (n = 810) ■ Actoxumab plus Bezlotoxumab (jeweils 10 mg/kg Körpergewicht) (n = 800) ■ Placebo (n = 803) ■ nur MODIFY I: Actoxumab (10 mg/kg Körpergewicht) (n = 242)
Primärer Endpunkt	Rate erneuter Infektionen innerhalb von zwölf Wochen nach Antikörper-Infusion
Sekundäre Endpunkte	Rate erneuter Infektionen innerhalb von zwölf Wochen nach Antikörper-Infusion für definierte Subgruppen, Rate der Patienten mit anhaltender Heilung über zwölf Wochen
Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp.
Studienregisternummer	MODIFY I: NCT 01241552, MODIFY II: NCT 01513239 (ClinicalTrials.gov)

gnifikant weniger Rezidive einer CDI unter Bezlotoxumab als unter Placebo mit 28 % ($p < 0,001$). Wurde zusätzlich zu Bezlotoxumab mit Actoxumab therapiert, zeigten sich kaum weitere Verbesserungen der Rezidivrate (16 % Kombination vs. 28 % Placebo; $p < 0,001$). Bei der alleinigen Therapie mit Actoxumab gab es gegenüber Placebo keine signifikanten Unterschiede (26 % vs. 28 %, $p = 0,64$). Diese Zahlen bestätigten sich in MODIFY II (Abb. 1).

Der Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Heilung, definiert als initiale Heilung ohne erneutes Auftreten der CDI in den ersten zwölf Wochen, lag in den gepoolten Daten beider Studien bei 64 % für Bezlotoxumab, bei 58 % für die Kombinationstherapie mit Bezlotoxumab und Actoxumab und bei 54 % für Placebo. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Bezlotoxumab waren Übelkeit, Durchfall, Fieber und Kopfschmerzen mit jeweils 1 bis 2 %

über die Studiengruppen. Als schwere Nebenwirkung trat bei 2,8 % der Patienten eine kardiale Komplikation auf gegenüber 1,5 % unter Placebo. Diese Gefahr besteht vor allem bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der Anamnese. Entsprechend raten die Fachinformationen, Bezlotoxumab bei Patienten mit Herzinsuffizienz nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung zu geben.

Kritikpunkte der Studie

Im begleitenden Editorial zur Studie [2] relativiert Dr. John G. Bartlett den Nutzen der Bezlotoxumab-Therapie insbesondere vor dem Hintergrund der Behandlungskosten. Er empfiehlt, Bezlotoxumab im Vergleich mit alternativen Optionen, einschließlich neuer Substanzen und Vakzine, zu untersuchen. Erfolgreich bei CDI würden zurzeit auch Stuhltransplantationen und Fidaxomicin eingesetzt. Ebenso sei es laut Bartlett sinnvoll, Patientengruppen zu definieren, die

besonders von einer Bezlotoxumab-Therapie profitieren würden.

Kommentar

Mit zunehmenden Therapieoptionen wird die Notwendigkeit einer differenzierteren Risiko- und Nutzenabwägung in der CDI-Therapie erkennbar. Patienten mit einem hohen oder sehr hohen Morbiditäts- oder Rezidivrisiko benötigen vermutlich andere Maßnahmen als Patienten, bei denen diese Risiken nicht vorliegen. Subgruppenanalysen oder neue klinische Studien zu den verschiedenen Risikopopulationen und den verschiedenen verwendeten Komedikationen (Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin) würden die Entscheidung, ob und in welcher Patientengruppe Bezlotoxumab in welcher Kombination medizinisch und wirtschaftlich sinnvoll eingesetzt werden könnte, erleichtern.

Quellen

1. Wilcox MH, et al.: Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2017; 376:305–17.
2. Bartlett JG: Bezlotoxumab – A new agent for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2017; 376:381–2.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Diabetes mellitus Typ 1

Verbesserung der glykämischen Kontrolle durch kontinuierliches Glucose-Monitoring

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

Kontinuierliches Glucose-Monitoring (CGM) verbessert die glykämische Kontrolle im Vergleich zur konventionellen Behandlung. In zwei multizentrischen Studien (DIAMOND und GOLD) konnte gezeigt werden, dass bei erwachsenen Typ-1-Diabetikern niedrigere HbA_{1c}-Werte durch CGM erreicht werden. Zudem wurden geringere Zeiten mit Hypoglykämien sowie eine hohe Patientenzufriedenheit nachgewiesen.

Eine gute glykämische Kontrolle ist unausweichlich, um Diabetesbedingten Komplikationen vorzubeugen beziehungsweise diese zu reduzieren. Diese wird heute durch mehrmals tägliche Insulininjektionen oder kontinuierliche Insulinzufuhr über eine Insulinpumpe erreicht. In den vergangenen Jahren wurde durch CGM eine Möglichkeit zur optimalen Insulindosierung gewonnen. Dabei erhält der Patient einen Sensor, der den Glucosespiegel der Interstitialflüssigkeit alle fünf Minuten misst und ein Alarmsignal bei Hypo- und Hyperglykämien abgibt. Somit kann ein kontinuierliches Feedback von Glucosewerten erhalten werden. Obwohl die Mehrheit der Erwach-

senen Typ-1-Diabetiker in den USA und Europa mit mehrmals täglichen Insulininjektionen behandelt wird, wurden bisherige Studien zu CGM mit Benutzern von Insulinpumpen durchgeführt.

DIAMOND-Studie

Die randomisierte, multizentrische DIAMOND-Studie (Tab. 1) umfasste 158 erwachsene Typ-1-Diabetiker, die mit mehreren täglichen Insulininjektionen behandelt wurden [1]. Eine Erkrankung seit mindestens einem Jahr sowie ein HbA_{1c} zwischen 7,5 % und 10 % waren Voraussetzungen für die Aufnahme in die Studie. *Primärer Endpunkt* war die Veränderung des HbA_{1c} nach 12 bzw. 24 Wo-

chen im Vergleich zur Kontrollgruppe (konventionelle Behandlung). *Sekundärer Endpunkt* war unter anderem die Hypoglykämie-Dauer pro Tag (Blutglucose < 70 mg/dl).

Kontinuierliches Glucose-Monitoring senkt den HbA_{1c}

In der CGM-Gruppe betrug die mittlere HbA_{1c}-Reduktion von der Basislinie 1,1 Prozentpunkte nach 12 Wochen und 1,0 Prozentpunkte nach 24 Wochen. In der Kontrollgruppe hingegen lag die Reduktion nur bei 0,5 bzw. 0,4 Prozentpunkten (repeated-measures model $p < 0,001$). Dies bedeutet einen Unterschied in der HbA_{1c}-Veränderung von -0,6 % zwischen beiden Gruppen (95%-Konfidenzintervall [KI] -0,8 % bis -0,3 %; $p < 0,001$). Die mittlere Dauer von Hypoglykämien (< 70 mg/dl) betrug 43 min/Tag (Interquartilsabstand [IQR] 27–69) in der CGM-Gruppe; dagegen 80 min/Tag (IQR 36–111) in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$).

GOLD-Studie

Die randomisierte, multizentrische Cross-over-Studie GOLD (Tab. 2) schloss 161 Typ-1-Diabetiker mit einem HbA_{1c} von mindestens 7,5 % ein, die mehrmals am Tag mit Insulininjektionen behandelt wurden [2]. Die Studiendauer betrug jeweils 26 Wochen für CGM bzw. konventionelle Behandlung; dazwischen lag eine 17-wöchige Auswaschphase. *Primärer Endpunkt* war der Unterschied des HbA_{1c} zwischen Woche 26 und 69. *Sekundäre Endpunkte* waren unter anderem der mittlere Glucosespiegel und die Patientenzufriedenheit.

HbA_{1c} unter CGM geringer als unter konventioneller Behandlung

Während der CGM-Phase lag der mittlere HbA_{1c} bei 7,92 %, unter konventioneller Behandlung bei 8,35 % (mittlere Differenz -0,43 %; 95%-KI -0,57 % bis -0,29 %; $p < 0,001$).

Tab. 1. Studiendesign von DIAMOND [nach 1]

Erkrankung	Diabetes mellitus Typ 1
Studienziel	Wirksamkeit von CGM bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Insulininjektionen behandelt werden
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	158 Erwachsene mit mehreren Insulininjektionen täglich sowie einem HbA _{1c} zwischen 7,5 % und 10 %
Intervention	Randomisierte Zuordnung 2:1 zu CGM oder konventioneller Behandlung
Primäre Endpunkte	Unterschiede in der Veränderung des HbA _{1c}
Sekundäre Endpunkte	u. a. Hypoglykämie-Dauer
Sponsor	DexCom Inc., San Diego
Studienregisternummer	NCT02282397 (ClinicalTrials.gov)

CGM: kontinuierliches Glucose-Monitoring

Tab. 2. Studiendesign von GOLD [nach 2]

Erkrankung	Diabetes mellitus Typ 1
Studienziel	Wirksamkeit von CGM bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Insulininjektionen behandelt werden
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, multizentrisch, Cross-over
Eingeschlossene Patienten	161 Erwachsene mit mehreren Insulininjektionen täglich sowie einem HbA _{1c} von mindestens 7,5 %
Intervention	Randomisierte Zuordnung zu CGM oder konventioneller Behandlung; Cross-over nach Washout
Primäre Endpunkte	Unterschiede des HbA _{1c} zwischen beiden Therapien
Sekundäre Endpunkte	Mittlerer Glucosespiegel, Patientenzufriedenheit
Sponsor	NU Hospital Group, Schweden
Studienregisternummer	NCT02092051 (ClinicalTrials.gov)

CGM: kontinuierliches Glucose-Monitoring

Der mittlere Glucosespiegel betrug 187 mg/dl (95%-KI 182–192) während CGM und 194 mg/dl (95%-KI 188–199) unter konventioneller Behandlung.

Die Patientenzufriedenheit – ausgedrückt mittels DTSQ (the diabetes treatment satisfaction questionnaire; Skala 0–36) – war unter CGM höher (30,21 vs. 26,62; $p < 0,001$).

Fazit

Bei erwachsenen Typ-1-Diabetikern, die mit mehreren Insulininjektionen pro Tag behandelt werden, führt der Einsatz von CGM zu niedrigeren HbA_{1c}-Spiegeln im Vergleich zu konventioneller Behandlung. Weitere Studien sind nötig, um die klinische Wirksamkeit beurteilen sowie Aussagen zu Nebenwirkungen und zur Anwendung bei Kindern treffen zu können.

Literatur

1. Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. JAMA 2017;317:371–8.
2. Lind M, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections. JAMA 2017;317:379–87.

Schlaganfallprävention



Risiko gastrointestinaler Blutungen mit NOAKs

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Fragestellung. Unterscheiden sich die einzelnen NOAKs im Risiko gastrointestinaler Blutungen?

Hintergrund. Die Nicht-Vitamin-K oralen Antikoagulanzen (NOAKs)

wurden zur Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und zur Prophylaxe und Therapie tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien entwickelt. Das

Verschreibungsverhalten von Neurologen ist geprägt durch den Wunsch, Schlaganfälle zu verhindern ohne intrakranielle Blutungen zu verursachen. Hausärzte, Internisten und Gastroenterologen sind eher daran interessiert, systemische Blutungskomplikationen und insbesondere gastrointestinale Blutungen zu vermeiden. Daher ist es wichtig, das Risiko gastrointestinaler Blutungen der NOAKs mit Heparinen und Vitamin-K-Antagonisten zu vergleichen.

Methodik. Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



durch und fanden 31 Studien mit insgesamt 287 692 Patienten mit einer kumulativen Behandlungszeit mit Antikoagulanzen von 230 090 Jahren. Der primäre Endpunkt der Analyse waren *schwerwiegende gastrointestinale Blutungen*, der sekundäre Endpunkt alle gastrointestinalen Blutungen.

Ergebnisse. Das Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Blutungen war unter NOAKs vergleichbar mit Warfarin und niedermolekularem Heparin. So betragen die Inzidenzraten-Verhältnisse für Faktor-Xa-Hemmer vs. Warfarin 0,78; Warfarin vs. Dabigatran 0,88; Faktor-Xa-Hemmer vs. niedermolekulares Heparin 1,02 und niedermolekulares Heparin vs. Dabigatran 0,67.

Für den sekundären Endpunkt *alle gastrointestinalen Blutungen* hatten

die Faktor-Xa-Hemmer ein geringeres Risiko als Warfarin und Dabigatran.

Fazit. NOAKs haben ein vergleichbares Risiko gastrointestinaler Blutungen verglichen mit Warfarin oder niedermolekularem Heparin.

Kommentar

Diese Metaanalyse belegt, dass über alle NOAKs hinweg das Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Blutungen bei NOAKs nicht höher ist als unter Warfarin. Für die Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern gilt dies allerdings nicht uneingeschränkt. So ist das Risiko gastrointestinaler Blutungen verglichen mit Warfarin erhöht für die hohe Dosis von Edoxaban, die hohe Dosis von Dabigatran und Riva-

roxaban. Das Blutungsrisiko ist vergleichbar für die niedrige Dosis von Dabigatran und reduziert für Apixaban. Diese Aspekte aus den großen randomisierten Studien zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern wurden leider in der vorliegenden Metaanalyse nicht berücksichtigt.

Quelle

Burr N, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:85-93.

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern



Reduzierte Dosis von NOAKs im Vergleich zu Warfarin

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine große populationsbezogene Studie aus Dänemark zeigt, dass die niedrige Dosis von Apixaban im Vergleich zu Warfarin mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden ist. Die niedrige Dosis von Dabigatran führt im Verhältnis zu Warfarin zu einer signifikanten Reduktion von Blutungskomplikationen.

In den letzten Jahren wurden vier Nicht-Vitamin-K orale Antikoagulanzen (NOAKs) in randomisierten Studien mit Warfarin verglichen (ARISTOTLE, ENGAGE, RE-LY, ROCKET-AF). In der Prävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern waren Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®),

Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) entweder mindestens genauso gut wirksam wie Warfarin oder überlegen [1].

In zwei der Zulassungsstudien wurden jeweils zwei unterschiedliche Dosierungen der NOAKs verwendet, nämlich in der RE-LY-Studie (Dabigatran 2-mal 110 mg und 2-mal

150 mg) und in der ENGAGE-Studie (Edoxaban 30 und 60 mg 1-mal täglich). In der ROCKET-AF-Studie mit 20 mg Rivaroxaban und in der ARISTOTLE-Studie mit 2-mal 5 mg Apixaban war eine Dosisreduktion möglich, wenn die Patienten ein hohes Blutungsrisiko hatten (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion). Obwohl die niedrigen Dosen von Apixaban (2-mal 2,5 mg) und Rivaroxaban (1-mal 15 mg) numerisch nur bei einer kleinen Zahl von Patienten untersucht wurden, werden sie offenbar aus Angst vor Blutungskomplikationen in der klinischen Praxis sehr häufig verschrieben.

Dänischen Autoren wollten daher untersuchen, ob eine Verschreibung der drei NOAKs Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban in reduzierter Dosis ebenfalls in der Schlaganfall-Prävention wirksam ist.

Studiendesign

In den dänischen Registern werden alle Einwohner von Dänemark von

der Geburt bis zum Tod dokumentiert. Neben biologischen Variablen werden alle Krankenhausaufenthalte, Krankenhaus-Entlassdiagnosen sowie verschriebene Medikamente erfasst. Für die vorliegende Analyse (Tab. 1) wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern erfasst, die erstmalig zwischen August 2011 und Februar 2016 ein Rezept für eine orale Antikoagulation erhielten. Um die unterschiedlichen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen, wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt. Verglichen wurden 2-mal 110 mg Dabigatran, 1-mal 15 mg Rivaroxaban und 2-mal 2,5 mg Apixaban mit Warfarin. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt setzte sich zusammen aus ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien. Der primäre Sicherheitsendpunkt umfasste die Blutungsereignisse.

Ergebnisse

In der Studie wurden insgesamt 55 644 Patienten mit Vorhofflimmern erfasst. Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt und 13 % hatten bereits in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten. Mit Apixaban wurden 4400 Patienten, mit Dabigatran 8875 Patienten, mit Rivaroxaban 3476 und mit Warfarin 38 893 Patienten behandelt.

Während der einjährigen Beobachtungsphase führte die Einnahme der reduzierten Dosis von Apixaban im Vergleich zu Warfarin zu einer höheren Rate an ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien (4,8 %) verglichen mit Dabigatran (3,3 %), Rivaroxaban (3,5 %) und Warfarin (3,7 %). Die Hazard-Ratios für den primären Endpunkt waren 1,19 für Apixaban, 0,89 für Dabigatran und 0,89 für Rivaroxaban. Für Blutungskomplikationen betrug das Hazard-Ratio für Apixaban vs. Warfarin 0,96 und für Rivaroxaban 1,06. Für Dabigatran fand sich eine signifikante Risikoreduktion für schwerwiegende Blutungskomplikationen im Vergleich zu Warfarin von 20 %.

Kommentar

Das Verschreibungsverhalten von Ärzten in ganz Europa zeigt zwei widersprüchliche Tendenzen. Neurologen und Kardiologen verschreiben üblicherweise die in den randomisierten Studien verwendeten höheren Dosen der NOAKs, außer für Patienten bei denen aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos, des Alters oder einer Nierenfunktionsstörung eine reduzierte Dosis notwendig ist. Bei niedergelassenen Ärzten wird bei bis zu 50 % aller Patienten die niedrige Dosis eines NOAKs verschrieben,

wobei die wissenschaftliche Evidenz für die niedrige Dosis von Apixaban und Rivaroxaban fehlt. Dieses Verschreibungsverhalten hat offenbar klare Konsequenzen für die Risikoreduktion für ischämische Schlaganfälle und das Blutungsrisiko. Die niedrige Dosis von Rivaroxaban ist bezüglich Wirkung und Nebenwirkung mit Warfarin vergleichbar. Die niedrige Dosis von Apixaban hat ein erhöhtes Risiko für ischämische Insulte und die niedrige Dosis von Dabigatran eine reduzierte Blutungsrate. Dies sollte in der täglichen Verschreibung von NOAKs zur Schlaganfall-Prävention Beachtung finden.

Quelle

Nielsen PB, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.

Literatur

1. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern
Studienziel	Sicherheit und Wirksamkeit reduzierter NOAK-Dosierungen
Studientyp	Kohortenstudie
Studiendesign	Beobachtung eines landesweiten Registers
Eingeschlossene Patienten	55 644
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Niedrig dosiertes NOAK ■ Warfarin
Primärer Endpunkt	Ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien
Primärer Sicherheitsendpunkt	Blutungsereignisse
Sponsor	The Obel Family Foundation

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Immuntherapie in der Onkologie

Pembrolizumab hochwirksam bei verschiedenen Entitäten



Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Eine Immuntherapie mit Pembrolizumab ist wirksam bei einem seltenen Melanom-Subtyp, dem mukosalen Melanom, und verlängert das Leben von Patienten mit Blasenkrebs signifikant. Studien, die das gezeigt hatten, wurden während des europäischen Krebskongresses ECCO 2017 am 29.01.2017 in Amsterdam vorgestellt.

Pembrolizumab bei Melanomen

Melanome kommen normalerweise in der Haut vor und werden unter anderem durch ultraviolettes Licht, zum Beispiel aus dem Sonnenlicht, hervorgerufen. Mukosale Melanome (zur Schleimhaut gehörend) sind im Vergleich zum kutanen Melanom wesentlich seltener. Sie kommen in den feuchten Oberflächen vor, die Körperhöhlen umranden, etwa in den Atemwegen, im Verdauungstrakt und im Urogenitalsystem. Ihre Ursache ist unbekannt. Sie machen ca. 1 % der Melanome aus. Die Prognose ist schlecht, hauptsächlich aufgrund der späten Diagnose. Die Mehrzahl der Patienten mit metastasierter Erkrankung überlebt unter konventioneller Therapie weniger als ein Jahr. Bislang wurden Patienten mit mukosalen Melanomen oft bei Studien mit Immuntherapeutika ausgeschlossen.

In den sogenannten KEYNOTE-Studien wurde das Immuntherapeutikum Pembrolizumab (Keytruda®, **Kasten**) bei verschiedenen Krebsentitäten untersucht – in den Studien KEYNOTE 001, 002 und 006 bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen. In diesen drei Studien

mit insgesamt 1567 Patienten waren auch 84 Patienten mit fortgeschrittenen mukosalen Melanomen. 16 dieser Patienten (19 %) sprachen auf Pembrolizumab an und 12 von ihnen lebten nach 27 Monaten immer noch progressionsfrei [1]. Bei den übrigen 1483 Patienten in diesen drei KEYNOTE-Studien, die andere Melanome hatten und mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhalten hatten, betrug die Ansprechrate 33 % und das Gesamtüberleben fast zwei Jahre. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit mukosalen Melanomen betrug 11,3 Monate. 70 % der Patienten mit mukosalen Melanomen, die in den Studien behandelt worden waren, wiesen einen positiven PD-L1 (programmed death ligand 1)-Tumorstatus auf. 90 % von ihnen waren bereits vorbehandelt, 39 % sogar mit Ipilimumab.

Fazit der Studienautoren

Studienautor *Marcus Butler, Toronto*, erläuterte, die Immuntherapie habe bei Melanomen die Behandlung revolutioniert. Und auch bei mukosalen Melanomen gebe es einige Patienten mit kompletter Remission unter

Infokasten

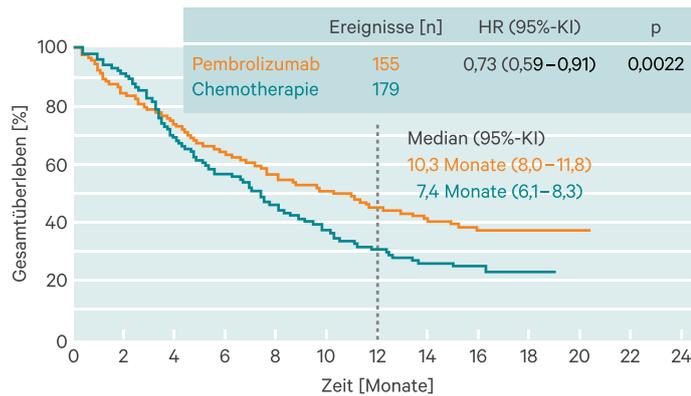
Pembrolizumab wirkt über seine Bindung an PD-1 (programmed cell death protein 1) und blockiert die Interaktionen von PD-1 und seinen Liganden PD-L1 und PD-L2.

PD-L1 ist oft auf Krebszellen überexprimiert, PD-1 dagegen auf der Oberfläche aktiver T-Zellen und ist hier Teil des aktiven Immunsystems, das auch Krebszellen erkennt und bekämpft. Durch die Bindung von PD-L1 an PD-1 kommt es zu suppressiven Signalen an die T-Zelle, die den Tumor nicht mehr bekämpft.

Pembrolizumab, die im Grunde ihr normales Leben weiter führen konnten. Einige, so Butler, hätten zwar nicht so spektakulär angesprochen, würden aber trotzdem noch von der Therapie profitieren. Somit solle bei Patienten mit mukosalen Melanomen diese Therapie auch in Erwägung gezogen werden. Und wenn auch die Ansprechraten bei ihnen ein wenig geringer seien als bei Patienten mit anderen Melanom-Typen, sollen sie doch in zukünftigen Studien nicht mehr ausgeschlossen werden, kommentierte Butler. Es sei jedoch noch nicht bekannt, warum einige Patienten mit mukosalen Melanomen auf Pembrolizumab ansprechen und andere nicht. Das sei aber eine wichtige Frage und die Forschung gehe hier weiter, resümierte Butler.

Längeres Überleben für Patienten mit Urothelkarzinom

In einer weiteren Studie mit Pembrolizumab, die in Amsterdam als



Patienten unter Risiko													
Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapie	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

Abb. 1. KEYNOTE-045: Das mediane Gesamtüberleben war bei den Patienten im Pembrolizumab-Arm signifikant länger als bei denen, die in der Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms mit Chemotherapie behandelt worden waren [mod. nach 2].

Late Breaking Abstract vorgestellt wurde, zeigte sich für vorbehandelte Patienten mit Urothelkarzinom im fortgeschrittenen Stadium, dass sie mit einer Pembrolizumab-Therapie länger überlebten und weniger Nebenwirkungen hatten als solche, die mit Chemotherapie behandelt worden waren [2]. Für Urothelkarzinome im fortgeschrittenen Stadium gibt es zurzeit keine standardisierte Zweitlinientherapie. Zwar werden Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin oft eingesetzt, der klinische Benefit ist hier aber sehr begrenzt. In der KEYNOTE-045-Studie waren zwischen 11/2014 und 11/2015 542 Patienten mit fortgeschrittenen Urothelkarzinomen aus 29 Ländern unabhängig von ihrer PD-L1-Expression randomisiert worden und entweder mit 200 mg Pembrolizumab i. v. (Pembro) alle drei Wochen behandelt worden oder aber mit einer von drei möglichen Chemotherapeutika (CT) nach Wunsch der behandelnden Ärzte. Zur Wahl standen im CT-Arm Paclitaxel 175 mg/m², Docetaxel 75 mg/m² oder Vinflunin 320 mg/m², ebenfalls jeweils alle drei Wochen gegeben. Alle Patienten waren schon mit einer Platin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt worden. Bei der

zweiten geplanten Interims-Analyse nach einem medianen Follow-up von 14,1 Monaten waren noch 49 (18,4 %) der Patienten im Pembro-Arm in Behandlung, aber nur noch drei (1,2 %) im CT-Arm. Das mediane Gesamtüberleben war im Pembro-Arm signifikant länger (10,3 vs. 7,4 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,73; p = 0,0022) (Abb. 1). Auch die Ansprechraten waren im Pembro-Arm signifikant besser (Gesamtansprechraten [ORR] 21,1 % vs. 11,4 %). Die Raten des kompletten Ansprechens (CR) betrugen 7,0 % vs. 3,3 %. Beim medianen progressionsfreien Überleben (PFS) zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied (medianes PFS 2,1 vs. 3,3 Monate; HR 0,98; p = 0,42). Aber nach 12 Monaten lebten im Pembro-Arm noch 16,8 % der Patienten progressionsfrei; im CT-Arm nur noch 6,2 %. Unter der Pembro-Therapie kam es außerdem zu weniger Nebenwirkungen (alle Grade: 60,9 vs. 90,2 %; Grade 3–5: 15 % vs. 49,4 %). In beiden Armen starben jeweils vier Patienten an behandlungsbedingten Nebenwirkungen.

Fazit der Studienautoren

Andrea Necchi, Mailand, der die Studie vorstellte, wertete die KEYNOTE-

045-Studie als Meilenstein, weil sie erstmals eine wirksame Therapie in der Zweitlinie des Urothelkarzinoms zeigen konnte, die das Gesamtüberleben signifikant verlängerte. Zusätzlich zu dem signifikant verlängerten medianen Gesamtüberleben sei auch die Dauer des Ansprechens unter Pembro sehr beeindruckend und viel besser als im Vergleichsarm gewesen. So betrug die Ansprechrate im Pembro-Arm nach einem Jahr noch 68 % im Vergleich zu 35 % im CT-Arm. Sowohl der Überlebens-Benefit als auch der des Ansprechens waren in dieser Studie unabhängig von der Expression von PD-L1. Da es sich bei diesen Patienten meist um ältere multimorbide Menschen handele, sei auch die deutlich geringere Inzidenz von Therapie-bedingten Nebenwirkungen erfreulich. Somit würden die Ergebnisse dieser Studie Pembrolizumab als neuen Therapiestandard für die Zweitlinientherapie von Urothelkarzinomen empfehlen, fasste er zusammen.

Literatur

- Butler M, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced mucosal melanoma enrolled in the KEYNOTE-001, 002, and 006 studies. ECCO 2017: Abstract #1142.
- Necchi A, et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: Pembrolizumab vs investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer: Phase 3 KEYNOTE-045 study. ECCO 2017: Abstract # 3LBA.

Pankreaskarzinom

Diabetes mellitus als früher Hinweis auf einen Tumor?

ECCO

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Patienten und ihre Ärzte sollten sich darüber bewusst sein, dass der Beginn einer Diabetes-mellitus-Erkrankung oder eine schnelle Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus ein früher Hinweis auf ein Pankreaskarzinom sein kann. Hinweise darauf gab eine belgisch-italienische Studie, die am 30. Januar 2017 während des europäischen Krebskongresses ECCO vorgestellt wurde.

In Belgien waren 368 377 und in der Lombardei 456 311 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, denen Antidiabetika verschrieben worden waren, retrospektiv analysiert und die Daten mit Krebsregistern abgeglichen worden, die Pankreaskarzinome erfasst hatten. Es zeigte sich, dass bei 50 % dieser Patienten die Diagnose Pankreaskarzinom innerhalb eines Jahres nach ihrer Diabetes-Diagnose und dem Beginn einer Diabetes-Therapie mit einem Inkretin gestellt worden

war. Inkretine sind Peptidhormone, die im Dünndarm gebildet werden und die Insulinsynthese und -freisetzung im Pankreas fördern. Inkretinmimetika werden subkutan gespritzt und verschrieben, wenn die Blutglucosespiegel mit oralen Antidiabetika nicht mehr genügend kontrollierbar sind. Die nun präsentierte Analyse zeigte, dass Patienten, die auf Inkretine umgestellt worden waren, innerhalb der ersten drei Monate nach der ersten Inkretin-Verschreibung

ein 3,5fach erhöhtes Risiko für die Diagnose eines Pankreaskarzinoms aufwiesen als diejenigen, die mit oralen Antidiabetika weiterbehandelt werden konnten. Außerdem war eine Krankheitsverschlechterung, die eine Therapieumstellung auf aggressivere Antidiabetika erforderlich gemacht hatte, mit einem siebenfach erhöhten Risiko für Pankreaskarzinome assoziiert.

Aufgrund der Ernsthaftigkeit von Pankreaskarzinomen und ihrer geringen Heilungsquote freuten sich die Forscher, hier möglicherweise über den Diabetes mellitus einen frühen Hinweis auf Pankreaskarzinome zu erhalten. Dennoch, so resümierten sie, wäre es wünschenswert, möglichst andere Wege – wie beispielsweise Blutbiomarker – für eine Früherkennung zu finden.

Quelle

Autier P, et al: Early detection of pancreatic cancer among diabetic patients: results from prescription database analyses. ECCO 2017; Abstract # 540.

Rezension

Erfrischend anders

Dr. med. Dirk K. Wolter, Aabenraa

Die wachsende Bedeutung der Geriatrie findet ihren Niederschlag darin, dass neben knappen Übersichten, die als Titel oft die Bezeichnung des Querschnittsfachs Geriatrie im Medizinstudium wählen („Medizin des Alterns und des alten Menschen“), zunehmend auch umfangreichere Lehrbücher auf den Markt kommen. Diese Lehrbücher sind im Allgemeinen weniger akade-

misch, dafür mehr praktisch orientiert als etwa Lehrbücher der Inneren Medizin. Das vorliegende Buch treibt diese Praxisorientierung noch weiter, indem Themen entfaltet werden, die man sonst vergeblich sucht: Da ist zunächst der Auftakt in Form von drei ausführlichen Kasuistiken (20 Seiten), die das Spektrum der „Schauplätze“ entfalten, auf denen sich Geriatrie abspielt: „Hüftna-



he Fraktur bei prämorbid mobiler 79-jähriger Patientin“ – „Zuhause lebende, multimorbide ältere Patientin“ und „Akute Erkrankung einer betagten, multimorbiden Bewohnerin eines Pflegeheims“. Die Kasuistiken werden in späteren Kapiteln wieder aufgegriffen.

Sodann sind einige der 14 Kapitel des allgemeinen Teils bemerkenswert: „Wohnformen im höheren Lebensalter“, „Kommunikation und respektvoller Umgang mit älteren Menschen“ oder „Erfolgreiches Altern – ausgewählte psychologische Beiträge“ wären als Überschriften in einem Gerontologie-Handbuch nicht ungewöhnlich, nach Ansicht der Herausgeber sind Kenntnisse auf diesen Gebieten aber auch unerlässlich, wenn man Akutgeriatrie betreiben will. Mit den Kapiteln „Evaluierung psychischer Belastung in der stationären Altenpflege“ und „Die vielfältigen Gesichter der Gewalt an alten Menschen“ werden hochbrisante sozialpolitische Themen aufgegriffen. Der „Sinn und Unsinn von Leitlinien in der Geriatrie“ wird in einem Kapitel problematisiert, wobei hier ebenso wie im Kapitel „Ethik im Alter“ auf die aktuelle Choosing-wisely-Bewegung als pragmatischer und relevanzbasierter Gegenpol zu einem entarteten und zunehmend wirklichkeitsfremden Missverständnis von evidenzbasierter Medizin Bezug genommen wird. Das Kapitel „Die Rolle der Pflege in der Akutgeriatrie“ schließlich spricht eine Kernfrage der multiprofessionellen Zusammenarbeit im geriatrischen Team an. Ein eigenes Kapitel stellt die zentrale Frage: „Was ist ein guter Arzt für ältere Menschen?“ Drei eher „konventionelle“ Kapitel zu Demographie bzw. sozioökonomischen Aspekten, kognitiven Veränderungen im Alter, zur geriatrischen Komplexbehandlung sowie

zum Konzept Lebensqualität runden diesen ersten allgemeinen Teil ab, der mit dem Kapitel „Was ist Akutgeriatrie“ beginnt.

Auch der zweite – spezielle – Teil mit 22 Kapiteln ist keineswegs, wie man vielleicht vermuten könnte, klassisch nach Organsystemen oder Krankheitsgruppen eingeteilt. Vielmehr finden sich auch hier neben klinischen Grundlagenthemen, die man in einem Geriatrie-Lehrbuch erwartet (Anamnese und klinische Untersuchung, geriatrisches Assessment, sensorische Einschränkungen, Polypharmazie, Sturz, Frailty, Delir, Schmerz), einige überraschende Kapitelüberschriften, beispielsweise „Geriatrische Notfallmedizin“, „Multimorbidität und Priorisierung von Behandlungszielen“, „Teamarbeit in der Geriatrie“, „Die Rolle des Ernährungsteams im Krankenhaus“, aber auch „Posttraumatische Belastungsstörungen und psychische Betreuung“. Den wesentlichen Erkrankungsgruppen (Herzinsuffizienz, depressive Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Osteoporose, chronische Niereninsuffizienz, Wasser- und Elektrolythaushalt, hüftnahe Oberschenkelfrakturen, COPD) sind eigene Kapitel gewidmet. Jedes Kapitel schließt mit einer Zusammenfassung sowie Reflexions-/Diskussionsfragen ab, die jedoch mitunter uninspiriert und lustlos formuliert wirken.

26 Autoren und 14 Autorinnen (davon fünf in Deutschland und drei in der Schweiz tätig, alle anderen in Österreich) zeichnen für das Werk verantwortlich, das so erfrischend anders daher kommt.

Wo Licht ist, ist allerdings auch (etwas) Schatten: Während die Auslassung der Palliativmedizin in einem Lehrbuch der Akutgeriatrie vertretbar erscheinen mag, ist es bedauerlich, dass Fragen der in-

Der ältere Patient im klinischen Alltag

Ein Praxislehrbuch der Akutgeriatrie

Von Georg Pinter, Rudolf Likar, Olivia Kada, Herbert Janig, Walter Schippinger und Karl Cernic (Hrsg.). Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2016. 558 Seiten, 33 Abbildungen, 49 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 149,- Euro. ISBN 978-3-17-029785-2. E-Book (PDF-Format) 134,99 Euro. ISBN 978-3-17-029786-9.

haltlichen Überschneidung mit der Gerontopsychiatrie, des Umgangs mit nichtkognitiven Symptomen bei Demenzerkrankungen oder der Anforderungen an ein „demenzsensibles Krankenhaus“ ebenso wenig behandelt werden wie juristische Aspekte (Einwilligungsfähigkeit, gesetzliche Betreuung bzw. in Österreich Sachwalterschaft) oder die Fahrtauglichkeit. Mitunter erscheinen Therapieempfehlungen fragwürdig (z. B. Alpha-Liponsäure als Radikalfänger bei diabetischer Polyneuropathie). In einigen Kapiteln fällt das Literaturverzeichnis sehr kurz aus, und man hätte sich eine umfassendere Berücksichtigung der relevanten Literatur gewünscht. Das Stichwortverzeichnis ist zu knapp ausgefallen, nach Hypertonie oder Blutdruck sucht man beispielsweise vergeblich. Alles in allem handelt es sich jedoch um ein sehr gutes Buch, von dem jeder in der Geriatrie Tätige profitieren wird. Das Werk ist inhaltlich wegen der klinisch-ethisch-pragmatischen Fundierung durchaus als Einsteigerlektüre empfehlenswert. Ob es sich jedoch als solche auf dem Markt durchsetzen kann, ist angesichts des Preises fraglich.

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alectinib** (Alecensa, Roche) zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (siehe Notizen Nr. 1-2/2017)
- **Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer) bei mäßig schwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (siehe Notizen Nr. 3/2017)

Zulassungsempfehlung für Dinutuximab beta (Dintuximab beta Apeiron, Apeiron Biologics): Der monoklonale Antikörper soll unter besonderen Umständen zugelassen werden für die Behandlung eines Hochrisiko-Neuroblastoms bei Patienten ab einem Alter von 12 Monaten. Dinutuximab ist indiziert bei Patienten, die zuvor eine Induktions-Chemotherapie erhalten haben und dabei mindestens eine partielle Remission erreicht haben, gefolgt von myeloablativer Therapie und autologer Stammzelltransplantation (ASCT). Außerdem können Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Neuroblastom ohne oder mit residualer Erkrankung behandelt werden. Vor der Behandlung des rezidivierten Neuroblastoms sollte die aktiv progrediente Erkrankung mit anderen Maßnahmen stabilisiert werden. Bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung oder bei Patienten, die bei der Erstlinientherapie kein komplettes Ansprechen erreicht haben, soll die neue Therapie in Kombination mit Interleukin-2 (IL-2) angewendet werden. Der Antikörper Dinutuximab (Unituxin, United Therapeutics Europe Ltd) war bereits mit einer ähnlichen Indikation zugelassen wie das neue Dinutuximab beta. Der Inhaber hat die Zulassung allerdings im März 2017 widerrufen. Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Zulassungsempfehlung für Fluciclovin (¹⁸F) (Axumin, Blue Earth Diagnostics): Das Diagnostikum soll im Rahmen einer Positronenemissionstomographie (PET)

eingesetzt werden zur Erkennung eines Rezidivs eines Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit Verdacht auf Rezidiv aufgrund eines PSA-Anstiegs nach erfolgter Primärtherapie. Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Zulassungsempfehlung für Impfstoff gegen Meningokokken-Serotyp B (Trumenba, Pfizer): Der Impfstoff soll zur aktiven Immunisierung eingesetzt werden bei Personen ab 10 Jahren zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen, die von *Neisseria meningitidis* Serotyp B verursacht werden. Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Zulassungsempfehlung für Natrium-Pentosanpolysulfat (Elmiron, bene-Arzneimittel): Das als Orphan-Drug eingestufte Arzneimittel soll zugelassen werden zur Behandlung der interstitiellen Zystitis (Blasenschmerzsyndrom), die mit ulzerösen Läsionen in der Harnblase (Hunner-Ultera) oder Glomerulationen (punktförmigen Schleimhautblutungen) einhergeht. Nach oraler Verabreichung wird Natrium-Pentosanpolysulfat über den Urin ausgeschieden und soll somit lokal in der Harnblase wirken, indem es an die Glycosaminoglycanschicht bindet und dort Schädigungen repariert, was Schmerzen und Harndrang lindert. In Deutschland ist eine Natrium-Pentosanpolysulfat-haltige Lösung zur Instillation in die Blase für diese Indikation bereits auf dem Markt. Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Zulassungsempfehlung für Nonacog beta-pegol (Refixia, Novo Nordisk): Der rekombinante Gerinnungsfaktor IX soll angewendet werden zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B. Die Verordnung soll durch Ärzte erfolgen, die erfahren sind in der Therapie der Hämophilie B. Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Zulassungserweiterung für Eslicarbazepinacetat (Zebinix, Bial Portela Eisai) *empfohlen*: Bislang wurde das Antiepileptikum zur adjuvanten Therapie bei

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

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

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

BfArM 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

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

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung eingesetzt. Zukünftig soll es bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie auch

als Monotherapie bei partiellen Anfällen angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Zulassungserweiterung für Nivolumab (Opdivo, BMS) *empfohlen*: Für den PD-1-Inhibitor wird ein weiteres Einsatzgebiet empfohlen: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich bei Erwachsenen, wenn die Erkrankung unter oder nach einer Platin-basierten Therapie fortschreitet. Die Immuntherapie mit Nivolumab ist bisher zugelassen bei fortgeschrittenem malignen Melanom, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie bei klassischem Hodgkin Lymphom nach ASCT und Brentuximab-Vedotin.

Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der PD-1-Inhibitor soll zukünftig auch zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom eingesetzt werden, wenn ASCT und Brentuximab-Vedotin nicht zu einem Ansprechen führen oder eine Transplantation nicht infrage kommt und Brentuximab-Vedotin versagt hat. Bereits zugelassen ist die Immuntherapie bei fortgeschrittenem malignem Melanom und bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC.

Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Rücknahme des Zulassungserweiterungsantrags für Ataluren (Translarna, PTC Therapeutics International): Das bei Duchenne-Muskeldystrophie eingesetzte Präparat war potenziell auch zur Anwendung bei zystischer Fibrose vorgesehen. Der Hersteller hat den Antrag zurückgezogen, nachdem in einer Studie nicht die erwarteten positiven Effekte beobachtet werden konnten.

Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Rücknahme des Zulassungsantrags für Cofeincitrat (Blectifor, Viridian Pharma): Das Injektionspräparat sollte zur Prävention einer bronchopulmonalen Dysplasie bei Früh- und Neugeborenen mit Beat-

mungstherapie eingesetzt werden. Der Antrag wurde nach Angaben der Firma aus kommerziellen Gründen zurückgezogen, nachdem das CHMP in einer ersten Stellungnahme eine Liste mit offenen Fragen erstellt hatte.

Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Rücknahme des Zulassungsantrags für Pacritinib (Enpaxiq, CTI Life Sciences): Der Januskinase-Hemmer ist als Orphan-Drug eingestuft und vorgesehen zur Anwendung bei Patienten mit vergrößerter Milz oder anderen Symptomen einer Myelofibrose. Nach ersten Rückfragen Seiten des CHMP wurde der Antrag zurückgezogen mit der Begründung, dass die Zeit nicht ausreiche, um Daten einer zweiten großen Studie in das aktuelle Dossier einzuarbeiten.

Mitteilung der EMA vom 24.3.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Avelimab (Bavenico): Der Anti-PD-L1-Antikörper hat in den USA die beschleunigte Zulassung erhalten für die Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, inklusive den Patienten, die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Es ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Therapie dieser seltenen Hautkrebserkrankung.

Mitteilung der FDA vom 23.3.2017

Zulassung für Desmopressinacetat (Noctiva, Renaissance Lakewood, LLC for Milford, Pennsylvania-based Serenity Pharmaceuticals): Das Nasenspray mit dem Antidiuretikum wurde zugelassen zur Therapie der nächtlichen Polyurie bei erwachsenen Patienten, die mindestens zweimal pro Nacht aufgrund ihres Harn-drangs aufstehen müssen. Die Einnahme erfolgt täglich mindestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen. Das Vasopressin-Analogon erhöht die Resorption von Wasser durch die Nieren und führt so zu einer geringeren Urin-Produktion.

Mitteilung der FDA vom 3.3.2017

Zulassung für Dupilumab (Dupixent, Regeneron Pharmaceuticals): Der monoklonale gegen Interleukin-4 gerichtete Antikörper wurde zugelassen zur Therapie erwachsener Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, deren Erkrankung nicht adäquat mit topischen Therapien kontrollierbar ist oder wenn diese Behandlungen nicht empfehlenswert scheinen. Dupilumab kann in Kombination mit topischen Glucocorticoiden oder allein eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 27.3.2017

Zulassung für Niraparib (Zejula, Tesaro): Der PARP-Inhibitor (PARP = Poly-ADP-Ribose-Polymerase) wurde für die Erhaltungstherapie bei Frauen mit rezidiviertem epithelialen Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom zugelassen, bei denen zuvor mit einer Platin-basierten Chemotherapie zumindest ein partielles Ansprechen erreicht wurde.

Mitteilung der FDA vom 27.3.2017

Zulassung für Ocrelizumab (Ocrevus, Genentech): Der monoklonale gegen CD-20-positive B-Zellen gerichtete Antikörper wurde zugelassen zur Therapie erwachsener Patienten mit rezidivierender multipler Sklerose oder primär progressiver multipler Sklerose. Für die primär progressive multiple Sklerose ist es das erste zugelassene Arzneimittel in den USA.

Mitteilung der FDA vom 29.3.2017

Zulassung für Safinamid (Xadago, Neuron Pharmaceuticals): Das Anti-Parkinsonmittel wurde in den USA zugelassen als Add-on-Behandlung für Patienten mit Parkinson-Krankheit, die derzeit Levodopa/Carbidopa nehmen und unter „Off“-Phasen leiden.

Mitteilung der FDA vom 21.3.2017

Zulassung für sublingualen Allergenextrakt bei Hausstaubmilbenallergie (Odactra, MSD): Die Tabletten zur sublingualen Therapie wurden zugelassen zur Hyposensibilisierung erwachsener Patienten, die unter allergischer Rhinitis

mit oder ohne Konjunktivitis ausgelöst durch Hausstaubmilben leiden. Die Applikation soll einmal täglich über ein ganzes Jahr erfolgen, dabei kann es etwa 8 bis 14 Wochen dauern, bis sich erste Effekte einstellen. Die erste Einnahme sollte etwa 30 Minuten ärztlich überwacht werden.

Mitteilung der FDA vom 1.3.2017

Zulassung für Telotristat (Xermelo, Woodlands, Texas-based Pharmaceuticals): Der Tryptophan-Hydroxylase-Inhibitor Telotristat wurde in Kombination mit Somatostatin-Analoga zugelassen bei Durchfall im Rahmen eines Karzinoidsyndroms für Patienten, bei denen mit Somatostatin-Analoga allein keine Besserung erreicht wird.

Neuroendokrine Tumoren im Darm können ein Karzinoidsyndrom auslösen, wobei es durch die erhöhte Produktion von Serotonin durch die Tumorzellen zu schmerzhaften Durchfällen kommen kann, die die Lebensqualität der Patienten stark mindern. Während Somatostatin-Analoga die Hormonausschüttung vermindern, hemmt Telotristat die Serotonin-Synthese, indem es das Enzym Tryptophan-Hydroxylase blockiert. Mitteilung der FDA vom 28.2.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Trastuzumab (Herceptin, Roche) zur Erinnerung an die Bedeutung der Überwachung der Herzfunktion vor, während und nach der Behandlung mit Trastuzumab. Sie soll gemäß Fachinformation erfolgen, um die Häufigkeit und Schwere der linksventrikulären Dysfunktion und kongestiven Herzinsuffizienz (KHI) zu reduzieren. Hintergrund sind Ergebnisse von Umfragen, aus welchen hervorgeht, dass die Einhaltung der kardialen Überwachung bei Behandlung mit Trastuzumab verbessert werden kann.

AkdÄ Drug Safety Mail 09–2017 vom 12.3.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Ceritinib (Zykadia, Novartis Pharma) bei fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC: In einem Addendum bescheinigt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Crizotinib-vorbehandelte Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt.

Mitteilung des IQWiG vom 15.3.2017

Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier, MSD) bei chronischer Hepatitis C: Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten weder bei Genotyp 1 noch bei Genotyp 4 des Virus belegt. Zweckmäßige Vergleichstherapie sind bei Genotyp 1 Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) und bei Genotyp 4 Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin. Mitteilung des IQWiG vom 15.3.2017

Opicapone (Ongentys, Bial-Portela & Ca) bei Parkinson-Krankheit: In einem Addendum kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass Opicapone bezüglich parkinsonspezifischer Endpunkte und Nebenwirkungen weder positive noch negative Effekte im Vergleich zu Entacapone hat. Mitteilung des IQWiG vom 16.3.2017

Palbociclib (Ibrance, Pfizer) bei fortgeschrittenem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom: Für die Mehrzahl der Patientengruppen liegen keine geeigneten Daten vor, um über einen Zusatznutzen zu urteilen.

Nur für die Erstlinientherapie nach der Menopause in Kombination mit Letrozol liegen geeignete Daten vor: Hier treten unter Palbociclib in Kombination mit Letrozol schwere Nebenwirkungen häufiger auf als bei Letrozol allein, woraus sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen ergibt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.3.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Crizotinib (Xalkori, Pfizer) bei ROS1-positivem fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist weder für vorbehandelte noch für nicht vorbehandelte Patienten belegt (siehe Notizen Nr. 3/2017). G-BA-Beschluss vom 16.3.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Ibrutinib (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei chronischer lymphatischer Leukämie (CML) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (neues Anwendungsgebiet): Bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei anderen Patienten ist kein Zusatznutzen belegt (siehe Notizen Nr. 3/2017). G-BA-Beschluss vom 16.3.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Idelalisib (Zydelig, Gilead) bei CML in Kombination mit Ofatumumab (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist weder bei Patienten mit vorhergehender Therapie noch bei Patienten, die Idelalisib als Erstlinientherapie erhalten, belegt (siehe Notizen Nr. 3/2017). G-BA-Beschluss vom 16.3.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Opicapone (Ongentys, Bial-Portela & Ca) als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei Erwachsenen mit Morbus Parkinson mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann: Ein Zusatznutzen gegenüber dem COMT-Hemmer Entacapone ist nicht belegt (siehe Notizen Nr. 3/2017). G-BA-Beschluss vom 16.3.2017

Bettina Christine Martini, Legau

Pressekonferenz

Rheumatoide Arthritis



Baricitinib als neue orale Option zugelassen

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart
Mit einem Kommentar des Autors

Mit Baricitinib steht ab dem 1. April 2017 ein neuer, oral applizierbarer Wirkstoff bei rheumatoider Arthritis zur Verfügung. Die klinischen und pharmakologischen Daten wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Lilly im März 2017 vorgestellt.

Über eine halbe Million Menschen in Deutschland leiden an rheumatoider Arthritis. Die Erkrankten zeigen eine hohe Komorbidität. Die Lebenserwartung ist – sofern nur symptomatisch behandelt wird – um etwa zehn Jahre verkürzt. Die biologischen DMARDs (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) waren ein großer Fortschritt in

der Therapie. Seit Leflunomid wurde allerdings kein oral verfügbares Arzneimittel mehr zugelassen. Mit Baricitinib (Olumiant®) steht seit dem 1. April 2017 ein neues Arzneimittel in Tablettenform zur Verfügung. Laut Zulassung kann es in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder auch als Monotherapie eingesetzt werden.

Tab. 1. Phase-III-Studienprogramm von Baricitinib

	RA BEGIN	RA BEAM	RA BUILD	RA BEACON
Patienten	DMARD-naiv (n = 584)	MTX-IR (n = 1305)	cDMARD-IR (n = 684)	TNF-Inhibitor-IR (n = 527)
Ausgeschlossene Vortherapien	jedes DMARD ^a	bDMARD	bDMARD	–
Studienarme	■ MTX ■ Baricitinib 4 mg QD ^b ■ Baricitinib 4 mg QD ^b + MTX	■ Placebo ■ Baricitinib 4 mg QD ^b ■ Adalimumab 40 mg Q2W	■ Placebo ■ Baricitinib 4 mg QD ^b ■ Baricitinib 2 mg QD	■ Placebo ■ Baricitinib 4 mg QD ^b ■ Baricitinib 2 mg QD
Begleittherapie	–	MTX	cDMARD	cDMARD
Studiendauer	52 Wochen	52 Wochen	24 Wochen	24 Wochen
Primärer Endpunkt	ACR20 (24 Wochen)	ACR20 (12 Wochen)	ACR20 (12 Wochen)	ACR20 (12 Wochen)

bDMARD: biologisches Disease-modifying anti-rheumatic Drug; cDMARD: konventionelles synthetisches Disease-modifying anti-rheumatic Drug; IR: unzureichendes Ansprechen; MTX: Methotrexat; QD: täglich; Q2W: alle zwei Wochen; TNF: Tumornekrosefaktor.

^a ≤ 3 Dosen MTX waren erlaubt; ^b Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR von 40 bis < 60 ml/min/1,73m²) erhielten 2 mg statt 4 mg, wenn sie dem Studienarm mit 4 mg Baricitinib zugeordnet wurden

Einsatz in der Zweitlinientherapie

Das klinische Phase-III-Programm von Baricitinib umfasst vier Studien (Tab. 1). Alle waren randomisiert und Placebo-kontrolliert; auch aktive Vergleichsgruppen wurden untersucht.

In drei der vier Studien betrachtete man die Wirksamkeit der Therapie nach Versagen einer bestimmten Therapielinie. Dabei wurde Methotrexat (MTX) oder ein DMARD als Begleittherapie beibehalten. Auch Therapie-naive Patienten wurden untersucht. Die Zulassung erstreckt sich allerdings auf die Therapie nach vorangegangener DMARD-Behandlung.

Besseres Ansprechen versus Placebo

In allen Studien zeigte sich gegenüber Placebo beziehungsweise der alleinigen Begleittherapie eine Verbesserung des ACR20-Ansprechens (Woche 12 in BEAM: 70 % vs. 40 %). Die Response-Raten waren gleichwertig mit denen von Adalimumab (61 %) oder sogar etwas besser.

Auch bei den sekundären Endpunkten zeigte sich die Überlegenheit von Baricitinib versus Placebo.

Verstärktes Auftreten von Infektionen

Die häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Baricitinib waren erhöhtes LDL-Cholesterin (33,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (14,7 %), und Übelkeit (2,8 %). Außerdem sollte vor Therapiebeginn ein Screening auf virale Hepatitiden durchgeführt werden. Virusreaktivierungen wurden vermehrt beobachtet.

Kommentar

Mit Baricitinib steht eine weitere Option nach dem Versagen von Methotrexat zur Verfügung. Sollte die orale Applikation

Pressekonferenz

besonders wichtig sein, kann Baricitinib eventuell vor anderen Optionen mit mehr Erfahrungswerten gegeben werden. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die orale Verfügbarkeit für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ausreichen wird, einen Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie festzustellen. Zwar konnte in einer der Studien ein Vorteil gegenüber Adalimumab herausgearbeitet werden, ob dieser im Rahmen der frühen Nutzenbe-

wertung als klinisch relevant angesehen wird, bleibt aber abzuwarten.

Daher liegt die Befürchtung nahe, dass Baricitinib in ein oder zwei Jahren nach gescheiterten Preisverhandlungen wieder vom Markt verschwindet. Sowohl Politik als auch Hersteller sollten für diese Situation eine andere Lösung finden, denn es steht außer Frage, dass eine weitere orale Option in dieser Indikation wünschenswert wäre.

Quelle

Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, München, Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth, Köln, Prof. Dr. Klaus Krüger, München; Pressekonferenz „JAK-Inhibitor Baricitinib – eine neue Hoffnung für Patienten mit rheumatoider Arthritis“, Frankfurt, 7. März 2017, veranstaltet von Lilly Deutschland.

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Hefeteil.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Klinik, Diagnostik und Behandlung der eosinophilen Granulomatose und Polyangiitis

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Systemische Therapie des Pleuramesothelioms

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. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidt
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
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, Homburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Mannheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle
Prof. Dr. med. Martin Witzernath, Berlin
Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt/M.

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: -2 52
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. 35 vom 1. 10. 2016

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 € 112,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 62,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 26,80 Ausland € 51,-); Einzelheft € 14,- (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 unverlangt einge reichte 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. QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

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.

Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG,
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart