

Aus Forschung und Entwicklung

Speiseröhrenkrebs

Metformin senkt das Risiko für Speiseröhrenkrebs

Dr. Larissa Tetsch, Maisach

Schleimhauttumoren der Speiseröhre gehören zu den häufigsten und am schlechtesten zu behandelnden Krebsarten. Verschiedene Studien hatten Hinweise darauf gegeben, dass das Antidiabetikum Metformin eine vor Speiseröhrenkrebs schützende Wirkung aufweisen könnte. Dies bestätigt jetzt eine groß angelegte, populationsbasierte Kohortenstudie für das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre.

Tumoren der Speiseröhrenschleimhaut gehören weltweit zu den häufigsten Krebsarten. Dabei werden zwei histologische Typen unterschieden, die sehr unterschiedliche Ursachen haben. Rund 87 % der Speiseröhrentumoren sind Plattenepithelkarzinome, die restlichen 13 % Adenokarzinome. Die Prognose für das Plattenepithelkarzinom ist sehr ungünstig mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von gerade einmal 15 bis 20 %. Aus diesem Grund wird intensiv nach neuen Therapien und vorbeugenden Maßnahmen gesucht. Metformin ist eines der am häufigsten verschriebenen Antidiabetika. Durch seine antiproliferatorische Wirkung verringert es Studien zufolge aber auch das Risiko für verschiedene Krebsarten und könnte sich deshalb zur Prävention von Speiseröhrenkrebs anbieten. Bislang ist die Studienlage hier allerdings nicht eindeutig, unter anderem möglicherweise, weil in bisherigen Studien nicht zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen unterschieden wurde: Übergewicht ist sowohl ein Risikofaktor für *Adenokarzinome* als

auch mit dem Auftreten von Diabetes mellitus assoziiert. Das könnte die Ergebnisse verfälscht haben. Für Plattenepithelkarzinome ist Übergewicht *kein* Risikofaktor. Aus diesem Grund wurde nun in Schweden eine groß angelegte, populationsbasierte Kohortenstudie durchgeführt, um den Einfluss von Metformin auf das Auftreten von *Plattenepithelkarzinomen* der Speiseröhre zu untersuchen.

Studiendesign

Grundlage der Studie war eine Kohorte aus 8,4 Millionen Personen (SPREDH: Swedish prescribed drugs and health), die auf vier nationalen Datenbanken beruht, in denen unter anderem die Verschreibung

gängiger Medikamente und Krebserkrankungen erfasst werden. Aus der SPREDH-Kohorte wurden erwachsene Metformin-Anwender ausgewählt, die bis zum Studieneintritt – dem Zeitpunkt der ersten Metformin-Verschreibung innerhalb des Studienzeitraums (01.07.2005 bis 31.12.2015) – noch nicht an Krebs erkrankt waren (Tab. 1). Innerhalb dieser Studienpopulation wurde eine Subkohorte aus „neuen“ Metformin-Anwendern gebildet, die den Wirkstoff erstmals nach dem 30.06.2006 verschrieben bekommen hatten. Als Vergleichspopulation wurden für jeden Metformin-exponierten Teilnehmer zehn nicht-exponierte Teilnehmer gleichen Alters und Geschlechts zufällig aus der Datenbank ausgewählt. Alle Studienteilnehmer wurden bis zu dem zuerst eintretenden der folgenden Endpunkte beobachtet:

- Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre
- Tod
- erste Metformin-Einnahme (bei Kontrollpersonen)
- Studienende

Bei der statistischen Analyse wurden mögliche Störfaktoren wie Tabakkonsum und Alkoholmissbrauch als häufigste Risikofaktoren sowie die Einnahme von nichtsteroidalen Ent-

Tab. 1. Studiendesign [nach Wang et al. 2020]

Erkrankung	Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre
Studienziel	Wirksamkeit von Metformin zur Vorbeugung des Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre
Studientyp	Populationsbasierte Kohortenstudie
Eingeschlossene Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ■ 411 603 Metformin-Anwender ■ 4 116 030 Kontrollpersonen
Endpunkte	Plattenepithelkarzinom, Tod, Metformin-Verschreibung (bei Kontrollpersonen), Studienende

zündungshemmern (NSAR) und von Statinen berücksichtigt.

Ergebnisse

Zur Gesamtkohorte gehörten 411 603 Personen, die Metformin einnahmen, sowie 4 116 030 Kontrollpersonen. Von den Metformin-exponierten Personen gehörte über die Hälfte (64,3%) zu den neuen Anwendern. Beide Kohorten waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, Tabakkonsum und Alkoholmissbrauch ähnlich zusammengesetzt, lediglich entzündungshemmende Wirkstoffe und Statine nahmen Metformin-exponierte Probanden deutlich häufiger ein. Im Studienzeitraum wurden insgesamt 1352 neue Fälle von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre diagnostiziert. Die Inzidenz war dabei in der Metformin-Gruppe mit 3,5 im Vergleich zu 5,3 pro 100 000 Personenjahren niedriger als in der Kontrollgruppe. Das Risikoverhältnis (Hazard-Ratio, HR) lag für Metformin-Anwender nach Bereinigung um

mögliche Störfaktoren wie Tabakkonsum und Alkoholmissbrauch bei 0,67 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,54–0,84). Metformin-exponierte Personen hatten demnach ein 33%ig kleineres Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre zu erkranken als nicht-exponierte Personen. Auch nach Korrektur um Unterschiede in der Einnahme von nichtsteroidalen Entzündungshemmern und Statinen blieb das Risikoverhältnis konstant. In der Gruppe der neuen Metformin-Anwender war dieses mit 0,46 (95%-KI 0,31–0,67) sogar noch günstiger. Eine signifikante Dosisabhängigkeit des Schutzeffekts wurde dagegen nicht gefunden.

Fazit

Die große Teilnehmerzahl und die Verwendung einer Datenbank, die kontinuierlich und prospektiv geführt wird, sind wesentliche Vorteile der vorliegenden Studie. Die fehlende Dosisabhängigkeit könnte darauf hindeuten, dass bereits niedrige

Dosen für den schützenden Effekt ausreichen. Dazu passt, dass der Effekt in der Subkohorte der neuen Metformin-Anwender, die im Schnitt mit niedrigen Metformin-Dosen einsteigen, besonders deutlich war. Möglich ist auch, dass bei Patienten, die Metformin schon länger einnehmen, weitere Antidiabetika hinzukommen, die das Krebsrisiko erhöhen und damit den schützenden Effekt von Metformin maskieren könnten. Obwohl weitere Studien an anderen Bevölkerungsgruppen die Ergebnisse bestätigen müssen, sollte überlegt werden, ob Risikopatienten von einer vorbeugenden Metformin-Gabe profitieren könnten.

Quelle

Wang Q-L, et al. Association between metformin use and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:77–8.

Migräne



Ist Ingwer in der Migräneprophylaxe wirksam?

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie war Ingwer-Extrakt in der Migräneprophylaxe nicht wirksam.

In präklinischen Modellen kann Ingwer die Prostaglandinbiosynthese hemmen und hat damit einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie nichtsteroidale Antirheumatika. Eine kleinere Studie hatte in der Vergangenheit gezeigt, dass die Zugabe von Ingwer zu Ketoprofen zu einer

additiven Schmerzlinderung führt. Die Wirksamkeit von Ingwer in der Migräneprophylaxe sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden. Es handelte sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie, die in Brasilien durchgeführt wurde (Tab. 1). Eingeschlossen wurden 107 Patienten mit episodischer Migräne, die keine Migräneprophylaktika einnahmen. Nach

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Episodische Migräne
Studienziel	Wirksamkeit von Ingwer in der Migräneprophylaxe
Studientyp/Design	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, interventionell, Phase III
Patienten	107
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ingwer 3-mal täglich 200 mg (n = 54) ■ Placebo (n = 53)
Primärer Endpunkt	Anzahl Migräneattacken pro Monat
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregisternummer	NCT02570633 (ClinicalTrials.gov)

geschlossen wurden 107 Patienten mit episodischer Migräne, die keine Migräneprophylaktika einnahmen. Nach

einer 4-wöchigen Baseline-Phase wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder täglich 3-mal 200 mg Ingwer-Extrakt oder Placebo über einen Zeitraum von drei Monaten. Erfasst wurden die Migränetage und die Adhärenz zur Therapie. 54 Patienten wurden zu Placebo und 53 zu Ingwer randomisiert. Auswertbare Daten standen für 46 Patienten in der Placebo-Gruppe und 39 in der Ingwer-Gruppe zur Verfügung. Die Patienten waren im Mittel 32 Jahre alt und 85 % waren Frauen. Die mittlere Zahl der Migräneattacken betrug fünf pro Monat. Die Migräne bestand im Mittel seit 12 Jahren. Die 50%-Responderrate – die Zahl der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Migräneattacken pro Monat – betrug 42 % in der Ingwer-Gruppe und 39 % in der Placebo-Gruppe. Bezüglich sekundärer Endpunkte wie dem HIT-6

(Kopfschmerz-bedingte Einschränkung) und MIDAS (Beeinträchtigung im Alltag durch die Migräne) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Bei den Nebenwirkungen war lediglich Sodbrennen bei Ingwer häufiger als bei Placebo. Die Adhärenz zur Therapie war gut.



Kommentar

Viele Patienten brechen eine medikamentöse Migräneprophylaxe mit den traditionellen Migräneprophylaktika wie Betablockern, Flunarizin, Amitriptylin oder Antiepileptika ab, da sie die entsprechenden Medikamente nicht gut tolerieren. Daher hat es Sinn, pflanzliche Präparate in der Migräneprophylaxe zu untersuchen. Wirksam und gut verträglich in der Prophylaxe der episodischen Migräne sind Mutterkraut und Pestwurzextrakt (Petadolex), die aber in Deutschland nicht verfügbar

sind. Die vorliegende Studie ergibt allerdings leider keinen Hinweis darauf, dass Ingwer in der Migräneprophylaxe wirksam ist. Die Kombination von Vitamin B₂, Magnesium und Coenzym Q10 reduziert aber zumindest die Schwere der Attacken, wenn auch nicht die Häufigkeit [1].

Quelle

Martins LB, et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* rosc.) in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2020;40:88–95.

Literatur

- Gaul C, et al.; Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain* 2015;16:32.

Septischer Schock



Vitamin C, Hydrocortison und Thiamin versus Hydrocortison allein: Die VITAMINS-Studie

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

Die randomisierte VITAMINS-Studie zeigt, dass bei Patienten mit septischem Schock eine 7-tägige Behandlung mit intravenösem Vitamin C, Hydrocortison und Thiamin im Vergleich zu intravenösem Hydrocortison allein die Prognose eines septischen Schocks nicht verbessert.

Eine Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Sterblichkeit von etwa 30 %. Zwei große randomisierte Studien hatten gezeigt, dass die Gabe von Hydrocortison im Vergleich zu Pla-

cebo die Prognose verbessert [1, 2]. Hochdosiertes Vitamin C hat entzündungshemmende Eigenschaften. Bis zu 20 % aller Patienten mit Sepsis weisen einen Thiamin-Mangel auf.

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Septischer Schock
Studienziel	Einfluss von Vitamin C plus Thiamin zu Hydrocortison
Studientyp/Design	Randomisiert, interventionell, Phase III
Patienten	216
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ i. v. Vitamin C (1,5 g alle 6 h), Hydrocortison (50 mg alle 6 h) und Thiamin (200 mg alle 12 h), (n = 109) ■ i. v. Hydrocortison (50 mg alle 6 h), (n = 107)
Primärer Endpunkt	Dauer der Überlebenszeit bis zum siebten Tag ohne Notwendigkeit einer vasopressorischen Therapie
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregister-Nr.	NCT 03333278 (ClinicalTrials.gov)

i. v.: intravenös; h: Stunde

Daher sollte in einer randomisierten Studie untersucht werden, ob eine

Kombination von Vitamin C, Hydrocortison und Thiamin im Vergleich zu Hydrocortison allein die Prognose bei Patienten mit septischem Schock verbessert.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, offene, randomisierte klinische Studie an zehn Intensivstationen in Australien, Neuseeland und Brasilien (Tab. 1). Es wurden 216 Patienten rekrutiert, die die Sepsis-3-Definition des septischen Schocks erfüllen. Die Studie lief von Mai bis Juli 2019. Die Patienten wurden randomisiert entweder der Interventionsgruppe (intravenöses Vitamin C, Hydrocortison und Thiamin, n = 109) oder der Kontrollgruppe (intravenöses Hydrocortison, n = 107) zugeordnet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Dauer der Überlebenszeit bis zum siebten Tag ohne Notwendigkeit einer vasopressorischen Therapie. Zehn weitere sekundäre Endpunkte wurden vorab festgelegt, einschließlich der 90-Tage-Sterblichkeit.

Studienergebnisse

Die 216 Patienten, die randomisiert wurden, waren im Mittel 61,7 Jahre und 133 waren Männer (63%). Ursache der Sepsis waren in abnehmender Häufigkeit Pneumonien, gastrointestinale Infektionen und Infektionen des Urogenitaltrakts. Zwei Drittel der Patienten wurden beatmet. Die kumulative Zeit des Überlebens und die Zeit ohne vasopressorische Therapie bis zum Tag 7 betrug 122,1 Stun-

den (Interquartilsabstand [IQR] 76,3–145,4 Stunden) in der Interventionsgruppe und 124,6 Stunden (IQR 82,1–147,0 Stunden) in der Kontrollgruppe. Der Median des Unterschieds betrug –0,6 Stunden und war nicht signifikant (95%-Konfidenzintervall [KI] –8,3 bis 7,2 Stunden; p = 0,83). Von den zehn vordefinierten sekundären Endpunkten zeigten neun keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Mortalität nach 90 Tagen betrug 30/105 Patienten (28,6%) in der Interventionsgruppe und 25/102 Patienten (24,5%) in der Kontrollgruppe (Hazard-Ratio [HR] 1,18; 95%-KI 0,69–2,00). Es wurden keine ernsthaften unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet. Zusammengefasst ergab die randomisierte Studie keinen Nutzen einer zusätzlichen Gabe von hochdosierten Vitamin C und Thiamin zu einer Basistherapie mit Hydrocortison bei Patienten mit Sepsis.



Kommentar

Die VITAMINS-Studie wurde mit einer klar formulierten Hypothese durchgeführt. Die Autoren wollten beweisen, dass die hochdosierte Gabe von Vitamin C, einer Substanz mit entzündungshemmender und antioxidativer Wirkung, sowie von Thiamin zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Hydrocortison die Prognose von Patienten mit Sepsis verbessert. Grundlage der Studie waren vorhergehende kleinere randomisierte Studien oder Daten aus Registern, die eine Wirksamkeit von

Vitamin C oder Thiamin nahelegten. Die Studie hat ein sehr gutes Design, die Fallzahl ist allerdings relativ klein. Hinzu kommt, dass Patienten mit Sepsis eine sehr inhomogene Patientengruppe darstellen. Interessant und innovativ ist der gewählte primäre Endpunkt, nämlich die Überlebenszeit in den ersten sieben Tagen und die Zeit ohne vasopressorische Therapie. Die Autoren der Studie haben leider versäumt, zu einem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie die Serumspiegel von Vitamin C und Thiamin zu messen. Die Frage, ob Vitamin C wirksam ist, ist damit noch nicht endgültig beantwortet. Im Moment laufen weltweit 37 weitere Studien, die bei Patienten mit Sepsis entweder Vitamin C allein oder Vitamin C plus Thiamin untersuchen. Wenn die Ergebnisse dieser Studien vorliegen, wird ein endgültiges Urteil möglich sein, ob Vitamin C bei Patienten mit Sepsis wirksam ist.

Quelle

Fujii T, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS randomized clinical trial. JAMA 2020; doi: 10.1001/jama.2019.22176.

Literatur

1. Annane D, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. N Engl J Med 2018;378:809–18.
2. Venkatesh B, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. N Engl J Med 2018;378:797–808.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Therapiehinweise

Schlaganfall bei Vorhofflimmern



Idarucizumab: Behandlung ischämischer Insulte und intrakranieller Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern und Dabigatran-Therapie

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

Patienten, die unter Dabigatran eine zerebrale Ischämie erleiden, können nach Antagonisierung durch Idarucizumab eine systemische Thrombolyse ohne erhöhtes Blutungsrisiko erhalten. Patienten, die unter Dabigatran eine intrakranielle Blutung erleiden, haben nach der Gabe von Idarucizumab eine bessere Prognose als Patienten, die im Rahmen der randomisierten RE-LY-Studie behandelt wurden. Zu diesem Ergebnis kommen die Autoren eines im „International Journal of Stroke“ publizierten Artikels nach Analyse von 120 Fällen.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Dieses Risiko kann durch eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) signifikant reduziert werden. Für Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon gibt es kein spezifisches Antidot. Für Dabigatran wurde Idarucizumab als spezifisches Antidot entwickelt. Zur Antagonisierung der Faktor-Xa-Hemmer steht Andexanet alfa zur Verfügung. Typische Indikationen für Idarucizumab sind Patienten, die während der Einnahme von Dabigatran einen ischämischen Insult erleiden und bei denen die Indikation für eine systemische Thrombolyse besteht. Weiterhin können Patienten, die unter Dabigatran eine intrakranielle Blutung erleiden, mit Idarucizumab behandelt werden. Auf diese Weise soll die Größenzunahme der

Blutung verhindert oder reduziert werden. Erwartungsgemäß gibt es bisher keine randomisierten Studien zum Einsatz von Idarucizumab in den genannten Indikationen. Diese Studien wären bei intrazerebralen Blutungen auch ethisch kaum zu rechtfertigen. Daher ist man derzeit auf Fallserien angewiesen [1, 4].

Datenerhebung mit 120 Fällen

Es handelt sich um eine Datenerhebung in 61 Schlaganfallzentren in Deutschland (Tab. 1). 80 Patienten erlitten unter Dabigatran-Therapie einen ischämischen Insult und 40 Patienten eine intrakranielle Blutung, davon 27 eine intrazerebrale Blutung. Die Patienten mit ischämischen Insulten erhielten nach der Gabe von Idarucizumab eine systemische Thrombolyse mit rt-PA. Die Patienten mit intrakranieller Blutung erhielten ebenfalls Idarucizumab. Der Verlauf

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab zur Behandlung ischämischer Insulte und intrakranieller Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Dabigatran
Studientyp	Auswertung von 120 Fällen an 61 Schlaganfallzentren
Intervention	Idarucizumab, ggf. mit nachfolgender systemischer Thrombolyse mit rt-PA
Sponsor	Firmenunabhängig

rt-PA: rekombinanter Gewebetyp-Plasminogenaktivator (Alteplase)

wurde bis zur Krankenhausentlassung dokumentiert.

Ergebnisse

Die Patienten mit *ischämischem Insult* waren im Mittel 76 Jahre alt und hatten einen Schweregrad des Schlaganfalls auf der NIHSS von 10. Bei der Hälfte der Patienten war die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme normal. Die Thrombinzeit (TT) war allerdings bei 91 % der Patienten als Zeichen der Wirkung von Dabigatran verlängert. Alle Patienten erhielten eine systemische Thrombolyse. 73 der 80 Patienten, entsprechend 78 %, zeigten eine Verbesserung der Schlaganfallsymptomatik auf der NIHSS von durchschnittlich sieben Punkten bis zur Krankenhausentlassung. Drei Patienten verstarben im Krankenhaus entweder aufgrund eines Myokardinfarkts oder einer Lungenembolie einige Tage nach der Thrombolyse – zu einem Zeitpunkt, als noch keine Antikoagulation begonnen wurde.

Blutungskomplikationen traten nicht auf.

Das mittlere Alter der Patienten mit *intrakranieller Blutung* betrug 77 Jahre. Die Thrombinzeit war bei allen Patienten mit einer Ausnahme verlängert. Eine Größenzunahme der Blutung in der zerebralen Bildgebung zeigte sich nur bei drei von 27 Patienten. Vier Patienten, entsprechend 15 %, verstarben. Die meisten Patienten zeigten eine klinische Besserung bis zur Krankenhausentlassung.



Kommentar

Die hier beschriebenen 120 Fälle sind eine Ergänzung einer früheren Publikation mit 31 Fällen [3]. Das Register zeigt, dass bei Patienten, die aufgrund von Vorhofflimmern mit Dabigatran behandelt werden und eine zerebrale Ischämie erleiden, nach Antagonisierung mit Idarucizumab mit hoher Sicherheit eine

systemische Thrombolyse und Thrombektomie durchgeführt werden kann. Blutungskomplikationen wurden bei diesen Patienten nicht beobachtet.

Wahrscheinlich wichtiger ist die Behandlung von Patienten, die unter Dabigatran eine intrakranielle Blutung erleiden. Hier betrug nach Antagonisierung mit Idarucizumab die Sterblichkeit nur 15 % verglichen mit 36 bis 40 % in der randomisierten RE-LY-Studie [2]. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Patienten mit großen infausten Blutungen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr antagonisiert werden. Im Moment wird ein prospektives Register in Deutschland durchgeführt, bei dem Patienten erfasst werden, die unter Dabigatran eine intrakranielle Blutung erleiden – als Vergleich zu den Patienten, die im selben Zeitraum eine intrakranielle Blutung unter Phenprocoumon erlitten haben.

Quelle

Kermer P, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020; doi: 10.1177/1747493019895654.

Literatur

1. Giannandrea D, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:619–23.
2. Hart RG, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511–7.
3. Kermer P, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *Int J Stroke* 2017;12:383–91.
4. Sanak D, et al. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after a reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: A real-world clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:2479–83.

Diabetes mellitus

Günstige Wirkung von SGLT-2-Inhibitoren auf die Niere

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

SGLT-2-Inhibitoren sind eine relativ neue Wirkstoffklasse in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Neben ihrer blutzuckersenkenden Wirkung reduzieren sie Körpergewicht und Blutdruck, zwei bei vielen Diabetikern durchaus erwünschte Nebeneffekte. Daneben konnten auch günstige kardiovaskuläre und nephroprotektive Effekte nachgewiesen werden. Unklar ist jedoch ihre Wirkung bezüglich akuter Nierenfunktionsstörungen.

SGLT-2-Inhibitoren haben – anders als die meisten anderen Diabetesmedikamente – einen renalen Angriffspunkt. Sie blockieren den Natrium-Glucose-Kotransporter 2 im proximalen Tubulus der Niere und führen so zu einer vermehrten renalen Glucoseausscheidung. Der

Glucosespiegel wird so – unabhängig von der Betazell-Funktion und der Insulinresistenz – gesenkt.

Nephroprotektion durch SGLT-2-Inhibition

Daneben verzögern sich unter Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor

häufig auch das Auftreten und die Verschlechterung einer Nephropathie. Aktuell wird angenommen, dass die reduzierte Hyperfiltration und der verminderte intraglomeruläre Druck aufgrund einer SGLT-2-Inhibition für diese nephroprotektive Wirkung mitverantwortlich sind. Unklar ist jedoch, ob SGLT-2-Inhibitoren eine *akute* Nierenschädigung begünstigen. Im Juni 2016 veröffentlichte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) einen entsprechenden Sicherheitshinweis. Seitdem ist eine Vielzahl großer randomisierter Studien zu diesem Thema durchgeführt worden.

Randomisierte Studien und Real-World-Daten

Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover haben nun eine Metaanalyse mit der Fragestellung durchgeführt, ob sich bei

Menschen mit Typ-2-Diabetes, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, das Auftreten von akuten Nierenschäden oder Volumenmangel verändert. Sie analysierten die Daten von 112 randomisierten klinischen Studien mit 96 722 Patienten sowie vier Beobachtungsstudien mit 83 934 Patienten.

Keine vermehrten akuten renalen Komplikationen

In 41 Studien wurde von einer akuten Nierenkomplikation in insgesamt 1089 Fällen berichtet. Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnahmen, hatten eine um 25 % verminderte Wahrscheinlichkeit für eine akute

Nierenkomplikation (Odds-Ratio [OR] 0,75; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–0,84; $p < 0,001$). Dabei zeigten die Wirkstoffe Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin (in Deutschland nicht vertrieben) einen vergleichbaren positiven Effekt. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch die Beobachtungsstudien, in denen die Wahrscheinlichkeit einer akuten Nierenkomplikation um 45 bis 64 % niedriger lag, wenn SGLT-2-Hemmer eingenommen wurden. Demgegenüber waren hypovolämische Ereignisse bei Patienten unter Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren um 20 % erhöht (OR 1,20; 95%-KI 1,10–1,31; $p < 0,001$).

Fazit der Studienautoren

Obwohl die Wahrscheinlichkeit einer Hypovolämie unter SGLT-2-Inhibitoren erhöht ist, treten akute Nierenfunktionsstörungen seltener auf. Dies zeigte sich sowohl in randomisierten klinischen Studien als auch in der realen medizinischen Praxis. Daher sollten SGLT-2-Inhibitoren Patienten nicht aufgrund der Sorge um akute renale Nebenwirkungen vorenthalten werden.

Quelle

Menne J, et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002983.

Typ-2-Diabetes

Empagliflozin unterstützt die Insulintherapie

Dr. Larissa Tetsch, Maisach

Die Kombination aus Insulin und Inhibitoren des Natrium-Glucose-Kotransporters SGLT2 wurde bereits in mehreren Studien mit Kaukasiern untersucht. Nun veröffentlichten die Autoren einer großen japanischen Kohortenstudie ihre Ergebnisse mit diesem Therapieansatz.

Tab. 1. Studiendesign [nach Sone et al. 2019]

Erkrankung	Typ-2-Diabetes
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit des SGLT2-Hemmers Empagliflozin als Zusatz zur Insulintherapie bei Japanern
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	269 Japaner randomisiert, davon 266 behandelt
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insulin + Placebo für 52 Wochen (n = 90) ■ Insulin + 10 mg Empagliflozin für 52 Wochen (n = 89) ■ Insulin + 25 mg Empagliflozin für 52 Wochen (n = 90)
Primärer Endpunkt	Veränderung des HbA _{1c} nach 16 Wochen
Sekundärer Endpunkt	Anteil an Patienten mit Wirkstoff-assoziierten Nebenwirkungen
Sponsor	Boehringer Ingelheim
Studienregisternummer	NCT 02589639

Nicht immer gelingt es bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, den HbA_{1c}-Wert mit einer Insulintherapie ausreichend zu senken. Dann können orale antidiabetische Wirkstoffe wie Inhibitoren des Natrium-Glucose-Kotransporters SGLT2 als Kombinationspartner eingesetzt werden. Denn sie verstärken die renale Exkretion von Glucose.

Für den SGLT2-Hemmer Empagliflozin wurde bereits gezeigt, dass er allein oder in Kombination mit anderen oralen antidiabetischen Wirkstoffen den HbA_{1c}-Wert, das Körpergewicht und den Blutdruck senken kann. Auch die Wirksamkeit von Empagliflozin in Kombination mit Insulin wurde durch Studien belegt, allerdings bislang nur bei Kaukasiern. Da sich diese Ergebnisse aufgrund einer abweichenden Pathogenese von Typ-2-Diabetes nicht auf Japaner übertragen lassen, wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin als Zusatz bei einer Insulintherapie jetzt noch einmal in einer einjährigen Phase-IV-Studie an 51 japanischen Behandlungszentren untersucht.

Studiendesign

An der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nahmen insgesamt 269 Patienten teil, die 1 : 1 : 1 in eine Placebo-Gruppe (n = 90) und zwei Wirkstoffgruppen randomisiert wurden (Tab. 1). Alle Patienten behielten ihre jeweilige Insulinmedikation bei und nahmen zusätzlich einmal täglich entweder Placebo, 10 mg (n = 89) oder 25 mg (n = 90) Empagliflozin in Tablettenform ein. Die Studienteilnehmer litten durchschnittlich seit rund 14 Jahren an Typ-2-Diabetes und zeigten trotz Behandlung eine nicht ausreichende Senkung des Blutzuckerspiegels (HbA_{1c}-Werte von über 7,5%). Die einjährige Studie war in zwei Phasen eingeteilt: In den ersten 16 Wochen blieb die Insulingabe unverändert, in den folgenden 36 Wochen konnten die Behandler in Abhängigkeit vom Behandlungserfolg die Insulindosis verändern. Insgesamt beendeten 92,1% der Teilnehmer die Studie.

Als primärer Studienendpunkt diente die Veränderung des HbA_{1c}-Werts nach 16 Wochen. Weitere Endpunkte waren die Veränderung des HbA_{1c}-Werts nach 52 Wochen, der Prozentsatz von Studienteilnehmern, der einen HbA_{1c}-Wert von weniger als 7,0% oder eine Abnahme des Werts um 0,5 Prozentpunkte erreichte, sowie Veränderungen des Nüchtern-Blutzuckerwerts, des Körpergewichts, Taillenumfangs und Blutdrucks. Der sekundäre Studienendpunkt war der Anteil an Patienten, bei denen wäh-

rend der Studie Wirkstoff-assoziierte Nebenwirkungen aufgetreten waren.

Ergebnisse

Nach 16 Wochen war der HbA_{1c}-Wert in den beiden Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe gesunken. Bereinigt um den Effekt in der Placebo-Gruppe, kam es durch die Einnahme von 10 mg und 25 mg Empagliflozin zu einer durchschnittlichen Abnahme des HbA_{1c}-Werts um 0,92 Prozentpunkte (95%-Konfidenzintervall [KI] -1,11 bis -0,73) bzw. um 1,00 Prozentpunkte (95%-KI -1,18 bis -0,82). Auch der Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7,0% oder eine Abnahme um 0,5 Prozentpunkte erreichten, war in den beiden Wirkstoffgruppen höher als in der Placebo-Gruppe. Dabei deuteten die Ergebnisse an, dass die Behandlung mit höherer Wirkstoffdosis besser ansprach und insgesamt Patienten mit schlechteren Ausgangswerten stärker profitierten. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnten die Teilnehmer, die Empagliflozin erhielten, Körpergewicht verlieren und auch die tägliche Insulindosis leicht reduzieren, während diese in der Placebo-Gruppe erhöht werden musste.

Sicherheit

Insgesamt wurde Empagliflozin in Kombination mit Insulin von den Patienten sehr gut vertragen. Die Rate an Nebenwirkungen war in allen drei Studiengruppen gleich hoch. Zwar waren bestätigte Fälle von Hypo-

glykämie in den Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe etwas häufiger (23,3% und 22,2% vs. 14,4%), doch war in keinem Fall eine medizinische Intervention notwendig. Infektionen der Harnwege und des Genitaltrakts, die bei SGLT2-Hemmern als häufige Nebenwirkungen beschrieben sind, traten unter Empagliflozin nicht (Harnwegsinfekte) oder nur wenig häufiger (Genitaltraktinfektionen) auf als in der Placebo-Gruppe und zeigten weitgehend leichte Verläufe.

Fazit der Autoren

Die Ergebnisse der aktuellen Studie decken sich mit den Ergebnissen von vergleichbaren Studien mit Kaukasiern und zeigen, dass auch bei Japanern Empagliflozin als Zusatz zu einer Insulintherapie wirksam und sicher angewendet werden kann. Ein positiver Nebeneffekt war, dass die Insulindosis in den Wirkstoffgruppen im Verlauf der 52 Wochen leicht gesenkt werden konnte, während es in der Placebo-Gruppe zu einer durchschnittlichen Erhöhung um mehr als drei Einheiten pro Tag kam. Empagliflozin kann folglich helfen, die Insulindosis im Rahmen der Diabetes-Typ-2-Behandlung langfristig konstant zu halten.

Quelle

Sone H, et al. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; doi:10.1111/dom.13909.



Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken



Kongresse, Symposien, Konferenzen

Stressulkus-Prophylaxe

Krankenhaussterblichkeit: PPI und H₂-Blocker wirken ähnlich gut

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation ist eine Stressulkus-Prophylaxe mit Protonenpumpenhemmern (PPI) mit einer 90-Tage-Krankenhaussterblichkeit von 18,3% und mit Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten von 17,5% assoziiert. Dies ergab die PEPTIC-Studie, deren Ergebnisse am 17. Januar 2020 beim Critical Care Reviews Meeting 2020 in Belfast vorgestellt und parallel online in JAMA publiziert wurden.

Etwa 2,5% der Patienten, die auf Intensivstationen behandelt werden, entwickeln eine obere gastrointestinale Blutung. Um dies zu vermeiden, erhalten rund 70% eine Stressulkus-Prophylaxe, häufig mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), aber auch mit Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten. Diese werden je nach Präferenz der Klinik und des behandelnden Arztes eingesetzt.

PPI sollen zwar gastrointestinale Blutungen besser als H₂-Blocker reduzieren, sind aber gleichzeitig mit einem höheren Risiko für eine Pneumonie und für eine Infektion mit Clostridium difficile assoziiert. Zudem wirken sie immunsuppressiv, die klinische Bedeutung dieses Effekts ist bislang aber unklar. Die Wirkung der unterschiedlichen Prophylaxestrategien auf die Sterblichkeit war bisher noch nicht in ausreichend gepowerten Studien an Intensivpatienten untersucht worden. Daher wurden in der PEPTIC-Studie (Proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers for ulcer prophylaxis treatment in the intensive care unit) der Effekt von PPI und H₂-Inhibitoren bei beatmeten Inten-

sivpatienten auf die Krankenhaussterblichkeit innerhalb von 90 Tagen verglichen [1, 2].

Design der PEPTIC-Studie

An der offenen Cluster-randomisierten Cross-over-Studie nahmen in fünf Ländern 50 Intensivstationen mit 26 982 mechanisch beatmeten Patienten teil (Tab. 1). In der Cluster-Studie waren die 50 Intensivstationen randomisiert, nicht jedoch die einzelnen Patienten. Die Intensivstationen wendeten bei Verordnung einer Stressulkus-Prophylaxe standardmäßig über sechs Monate PPI, gefolgt von sechs Monaten H₂-Inhibitor oder sechs Monate H₂-Inhibitor gefolgt von sechs Monaten PPI an. Letztendlich entschied aber der behandelnde Arzt, welche Therapie der Patient erhielt. Trat eine gastrointestinale Blutung auf, wurde diese mit einem PPI behandelt. Die Prophylaxe dauerte so lange, bis der Patient von der Intensivstation entlassen wurde, bis eine klinisch bedeutsame gastrointestinale Blutung auftrat, bis der Arzt das Ende der Prophylaxe anordnete oder bis der Patient verstarb.

Tab. 1. Studiendesign der PEPTIC-Studie

Erkrankung	Stressulkus-Prophylaxe
Studienziel	Effekt von PPI und H ₂ -Blockern bei beatmeten Intensivpatienten auf die Krankenhaussterblichkeit
Studientyp	Offene Cluster-randomisierte Cross-over-Studie
Patienten	26 982 Patienten auf 50 Intensivstationen
Intervention	PPI oder H ₂ -Blocker
Primärer Endpunkt	Krankenhaussterblichkeit innerhalb der ersten 90 Tage
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregister-Nr.	ACTRN12616000481471 (anzctr.org.au)

PPI: Protonenpumpeninhibitoren

Primärer Endpunkt war die Krankenhaussterblichkeit innerhalb von 90 Tagen nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Zu den sekundären Endpunkten gehörten gastrointestinale Blutungen, Infektionen mit C. difficile sowie Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus.

Ähnliche Sterblichkeit mit beiden Therapiestrategien

Zwischen August 2016 und Januar 2019 wurden 26 982 Patienten in Australien, Kanada, England, Irland und Neuseeland in die Studie aufgenommen. Für die Auswertung wurden die Daten von 26 828 Patienten berücksichtigt, von denen 13 436 der PPI-Gruppe und 13 392 der H₂-Blocker-Gruppe zugeordnet worden waren. Sie waren im Mittel 38 Jahre alt. 36,1% waren Frauen. 32,9% kamen nach einer elektiven Operation und 18,4% nach einem Notfalleingriff auf die Intensivstation. Von den Patienten der PPI-Gruppe erhielten 82,5% einen PPI, 4,1% einen H₂-Blocker, 1,9% PPI und H₂-Blocker

Tab. 2. Primäre, sekundäre und tertiäre Endpunkte in der PEPTIC-Studie [1, 2]

Endpunkt	PPI	H ₂ -Blocker	Relatives Risiko (95%-KI)	Absolute Risiko-differenz	p-Wert	NNT/NNH
Krankenhaussterblichkeit bis Tag 90 [Anteil Patienten]	18,3 %	17,5 %	1,05 (1,00–1,10)	0,92	0,054	125
Gastrointestinale Blutungen [Anteil Patienten]	1,3 %	1,8 %	0,73 (0,57–0,92)	–0,51	0,009	200
C.-difficile-Infektion [Anteil Patienten]	0,30 %	0,43 %	0,74 (0,51–1,09)	–0,11	0,13	769
Zeit auf Intensivstation (Median) [d]	3,6	3,3			0,83	
Zeit im Krankenhaus (Median) [d]	12,2	12,0			0,66	
Zeit bis zur Extubation [h]	48,0	48,0			0,43	

KI: Konfidenzintervall; NNH: Number needed to harm; NNT: Number needed to treat; PPI: Protonenpumpeninhibitoren

sowie 11,5 % keine Stressulkus-Prophylaxe. In der H₂-Blocker-Gruppe erhielten 63,6 % einen H₂-Blocker, 20,1 % einen PPI, 5,1 % PPI und H₂-Blocker und 11,2 % keine Prophylaxe. In der PPI-Gruppe starben 18,3 % der Patienten, in der H₂-Blocker-Gruppe waren es 17,5 % (Rate-Ratio [RR] 1,05; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,00–1,10). Die absolute Risikodifferenz betrug 0,93 Prozentpunkte (95%-KI 0,01–1,88 Prozentpunkte; p=0,054). Die Ergebnisse des primären Endpunkts erwiesen sich bei unterschiedlichen Analysemethoden als robust. Auch bei den sekundären und tertiären Endpunkten gab es wenig Unterschiede (Tab. 2).

Die geringe absolute Risikoreduktion bedingt eine hohe Number needed to treat bzw. Number needed to harm.

Fazit der Autoren

Aufgrund des Cross-over der Therapiestrategien ist eine Interpretation der Studienergebnisse nach Meinung der Autoren nur begrenzt möglich.

Fazit des Diskutanten

Priv.-Doz. Dr. Morten Hylander Møller, Abteilung für Innere Medizin, Reichshospital, Kopenhagen (Dänemark), beglückwünschte als Diskutant beim CCR-Meeting die Autoren zu dieser pragmatischen Studie. Er bezeichnete sie als „phantastische Studie von hoher Qualität“. Sie habe eine klinisch wichtige Frage mit für den Patienten wichtigen Outcomes untersucht und zu konsistenten Ergebnissen geführt. Die hohe Patientenzahl und die realistische Größe des Effekts waren weitere Pluspunkte auf seiner Liste. Kritikpunkte sind seiner Meinung nach das offene Design und die kurze Dauer der Stressulkus-Prophylaxe mit weniger als drei Tagen. Auch das geplante und ungeplante Cross-over sah er als problematisch an, denn es „verdünnt die Ergebnisse“. Die Ergebnisse seien jedoch im Vergleich zu anderen Studien robust.

Die große Frage sei aber, wie man nun in der Praxis vorgehen solle. Bei einer Stressulkus-Prophylaxe mit

PPI sei im Vergleich zu H₂-Blockern das Risiko für eine Pneumonie und das Sterberisiko leicht erhöht, das Risiko für gastrointestinale Blutungen gesenkt. Bei Behandlung mit H₂-Blockern im Vergleich zu PPI sei es gerade umgekehrt. Seine Empfehlung lautete daher, dass man sich nach dem Patienten richten solle. Eine Reihe von Fragen sei noch offen, beispielsweise die Rolle der enteralen Ernährung und weiterer Risikofaktoren, die Langzeitwirkungen sowie die Kosten.

Quellen

1. The PEPTIC Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation. The PEPTIC Randomized Clinical Trial. JAMA 2020, online publiziert am 17. Januar 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759412>.
2. Young P. Critical Care Reviews Meeting 2020, Belfast, 17. Januar 2020; <https://vimeo.com/383968980>.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Solvejg Langer bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

