



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 45 – Ausgabe 3

Juli 2018

EDITORIAL

Neue Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mit bewährten und neuen Medikamenten	107
--	-----

THERAPIE AKTUELL

Angemessenheit von Antibiotikaverordnungen in der Primärversorgung am Beispiel akuter Atemwegsinfekte	109
Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes	116
Besseres Überleben unter Metformin?	124
Körperliche Aktivität als Medikament	126

ÜBERSICHTSARBEITEN

Diagnostik und Management der akuten und rezidivierenden Gicht	135
Leitliniengerechte Pharmakotherapie der Depression	141
WIR sind der Gast: Aktuelles zur Mikrobiomforschung	149

NEUE ARZNEIMITTEL

Emicizumab (Hemlibra®)	155
Ertugliflozin (Steglatro®)	161
Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®)	166
Ertugliflozin/Metformin (Segluromet®)	171

UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

Brodalumab (Kyntheum®) (frühe Nutzenbewertung)	176
--	-----

FORTBILDUNG

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2018/2019	181
Terminhinweis: 5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie	182

Editorial

Neue Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mit bewährten und neuen Medikamenten

Freitag, M.

Eine wichtige Änderung in der Diabetestherapie resultiert aus der Erkenntnis in den letzten Jahren, dass bei der Mehrzahl der Patienten eine gemäßigte Einstellung der Blutzuckerwerte der bessere Weg zu sein scheint. Die HbA_{1c}-Zielwerte sollten gemeinsam mit den Patienten unter Berücksichtigung der Gesamtsituation (Komorbiditäten, Einschränkungen, Lebensalter, Lebenserwartung) gewählt werden. Bei jüngeren Patienten geht es um die Reduktion der Morbidität und der Mortalität, bei älteren vor allem um die Verbesserung der Lebensqualität, d. h. die Vermeidung von Hyperglykämie-assoziierten Symptomen und von klinisch relevanten Hypoglykämien. Dies resultiert u. a. aus den Erkenntnissen der ACCORD-Studie, die aufzeigte, dass eine zu intensive Blutzuckersenkung mit einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis einhergeht (1).

In der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes mellitus Typ 2 wird für die meisten Patienten als Ziel-HbA_{1c} ein Korridor von 6,5–7,5 % empfohlen (2). In der gerade erschienenen Empfehlung des American College of Physicians (ACP), der größten medizinischen Fachgesellschaft der USA, wird als Ziel sogar ein HbA_{1c} von 7–8 % empfohlen. Außerdem soll eine Therapiede Eskalation erwogen werden, wenn die HbA_{1c}-Werte im Bereich < 6,5 % liegen. Diese Empfehlung basiert auf der Analyse von sechs Leitlinien aus den USA und Europa sowie fünf relevanten Studien zur intensiven Glukosesenkung (3).

Insbesondere bei älteren Patienten mit kürzerer Lebenserwartung aufgrund von Komorbiditäten soll die Therapie eher symptom- als zielwertorientiert erfolgen. Diese neue Einschätzung hat zur Folge, dass insgesamt weniger Medikation notwendig ist, um einen nach derzeitigem Kenntnisstand bestmöglichen Therapienutzen zu erzielen. In den letzten Jahren wurden bereits einige Studien veröffentlicht, die auf dieser Basis retrospektiv untersuchten, inwieweit bei älteren Patienten bzw. Patienten mit erheblicher Komorbidität unter Umständen eine Über- bzw. Fehlversorgung mit Medikamenten durch zu niedrige HbA_{1c}-Werte vorliegen könnte. In den USA zeigte sich dabei in NHANES-Daten (NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey) der Jahre 2001–2010, dass sich bei Patienten mit eingeschränktem Gesundheitszustand der Anteil mit einem HbA_{1c} von < 7 % über die Jahre nicht signifikant änderte und diese – trotz niedrigem HbA_{1c} – weiterhin in erheblichem Umfang (um 60 %) mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt wurden (4). Dieses Potenzial für eine Therapiede Eskalation zeigte sich auch in europäischen Daten der GUIDANCE-Studie (5).

Die andere zentrale Frage ist die Auswahl von oralen Diabetesmedikamenten. Therapie der ersten Wahl ist weiterhin das bewährte Metformin. Hier hat sich gezeigt, dass auch bei mäßig eingeschränkter Niereninsuffizienz bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min noch eine Metformintherapie durchgeführt werden kann, da die Häufigkeit von Laktatazidosen doch geringer ist als früher angenommen (6;7).

In dieser Ausgabe von AVP wird zum einen die aktuelle Beobachtungsstudie von Marcum et al. vorgestellt, bei der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von einer Metformintherapie im Vergleich zu einer Sulfonylharnstofftherapie profitierten (8;9). Außerdem werden die von einigen Seiten schon „abgeschriebenen“ Sulfonylharnstoffe noch einmal unter die Lupe genommen. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass diese durchaus noch einen relevanten Stellenwert haben, wenn sie korrekt angewendet werden (10).

Von den neueren Medikamenten konnten Empagliflozin bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (11) und Liraglutid (12) – bei deutlich höheren Kosten – hoffnungsvolle Ergebnisse zeigen, die in den nächsten Jahren noch weiter untersucht werden müssen. Und das Rad dreht sich weiter: Als bereits viertes Gliflozin (SGLT-2-Inhibitor) werden in dieser AVP-Ausgabe in der Rubrik „Neue Arzneimittel“ Ertugliflozin sowie die entsprechenden Kombinationspräparate vorgestellt (13). Wenig ist von den Erwartungen an die Gliptine geblieben, die in einer aktuellen Metaanalyse die Mortalität nicht mehr senkten als Placebo oder gar keine Behandlung (14).

Literatur

- 1 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- 2 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage: <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/therapie> (letzter Zugriff: 12. Juni 2018). Version 4, 2013; zuletzt geändert: November 2014.
- 3 Quaseem A, Wilt TJ, Kansagara D et al.: Hemoglobin A_{1c} targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2018; 168: 569-576.
- 4 Lipska KJ, Ross JS, Miao Y et al.: Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 356-362.
- 5 Müller N, Khunti K, Kuss O et al.: Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. *Acta Diabetol* 2017; 54: 209-214.
- 6 Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2014; 312: 2668-2675.
- 7 Lazarus B, Wu A, Shin JJ, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018; Epub ahead of print.
- 8 Zieschang M: Besseres Überleben unter Metformin? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2018; 45: 124-125.
- 9 Marcum ZA, Forsberg CW, Moore KP et al.: Mortality associated with metformin versus sulfonylurea initiation: a cohort study of veterans with diabetes and chronic kidney disease. *J Gen Intern Med*. 2018; 33: 155-165.
- 10 Farker K, Kerner W, Mühlbauer B, Müller UA: Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ 2 Diabetes. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2018; 45: 116-123.
- 11 Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- 12 Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee and Investigators: Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-848.
- 13 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Neue Arzneimittel: Ertugliflozin (Steglatro®), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®) und Ertugliflozin/Metformin (Seglurimet®). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2018; 45: 161-175.
- 14 Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al.: Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2018; 319: 1580-1591.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. Michael Freitag, Oldenburg
michael.freitag@uni-oldenburg.de

Therapie aktuell

Angemessenheit von Antibiotikaverordnungen in der Primärversorgung am Beispiel akuter Atemwegsinfekte

Optimising prescribing for acute respiratory tract infections – an example for antimicrobial stewardship in primary care

Zusammenfassung

Der zu häufige Einsatz von Antibiotika in der Primärmedizin weltweit ist einer mehrerer Gründe für global zunehmende Antibiotikaresistenzen. Die Möglichkeiten Antibiotikaverordnungen zu optimieren wurden wissenschaftlich am besten in Bezug auf akute Atemwegsinfekte (AWI) untersucht. AWI werden überwiegend von Viren verursacht und sind in der Regel selbstlimitierend. Dennoch sind Antibiotikaverordnungen für diesen Behandlungsanlass sogar in Niedrigverordnerländern wie etwa den Niederlanden oder skandinavischen Ländern verhältnismäßig häufig. Eine Erklärung für Verordnungen, die sich einer rationalen Verordnungspraxis entziehen, kann auf Ebene der Arzt-Patienten-Kommunikation gefunden werden. Bemühungen zur Förderung einer rationalen Verordnungspraxis zielen daher auf eine Veränderung ärztlichen Verordnungs*verhaltens* ab. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren vor allem drei Ansatzpunkte für edukative Interventionen: Kommunikationstrainings mit dem Ziel der partizipativen Entscheidungsfindung, also den Einbezug des Patienten in die Therapieentscheidung, und zu einem gewissen Grad auch Labortests (für den Ausschluss eines gefährlichen Verlaufs) können die Anzahl an Antibiotikaverordnungen verringern. Außerdem zeigt sich zeitnahe systematisches Verordnungsfeedback besonders bei hochverordnenden Ärzten als wirksam. Als große Herausforderung bleibt der Transfer dieser erfolgreichen Studienansätze in nachhaltige Initiativen zur Unterstützung einer rationalen Antibiotikaverordnungsstrategie in der realen Praxis.

Feldmeier, G.
Altiner, A.
Böhmer, F.

Abstract

The worldwide overuse of antibiotics in primary care is one of several major causes for rising global antibiotic resistance. Most research on antibiotic stewardship in primary care has been done in regard to acute respiratory tract infections (ARTI). ARTIs are mostly caused by viral pathogens and are usually self-limiting. However, even in low prescribing countries, antibiotic prescriptions for ARTIs are common. Explanations for antibiotic prescribing despite better knowledge can be found at the level of doctor-patient-communication. Antimicrobial stewardship thus aims at changing prescriber *behaviour*. Sufficient evidence suggests that mainly three interventional concepts are effective. Communications skills training fostering shared-decision-making processes and to some extent laboratory testing (to rule out serious disease) can lower antibiotic prescription rates. Further, systematic feedback can be helpful, especially in high prescribing settings. The present-day challenge is to transfer successful approaches into sustainable antimicrobial stewardship policies in primary care.

Einleitung

Der zu häufige Einsatz von Antibiotika in der Primärmedizin weltweit ist einer der Hauptgründe für die global zunehmenden Antibiotikaresistenzen, was sowohl für die individuelle als auch für die populationsbezogene Ebene gezeigt werden konnte. Dass Antibiotika in vielen Ländern der Welt als Over-the-counter-Medikation gekauft werden können, verstärkt dieses Problem (1). Für die USA wurde eine Inzidenz von zwei Millionen Infektions-

erkrankungen pro Jahr – verursacht durch resistente Erreger – beschrieben. Allein 23.000 Todesfälle wurden in einen Zusammenhang mit multiresistenten Keimen gebracht (2). In Deutschland wird die Gesamtmenge der verbrauchten Antibiotika in der Humanmedizin auf ca. 700–800 Tonnen pro Jahr geschätzt. Der ambulante Bereich, insbesondere sind dies Hausärzte, Kinderärzte und Zahnärzte, verordnet hiervon ca. 85 % des Gesamtvolumens und somit den bedeutendsten Anteil (3). Es wird davon ausgegangen, dass ein relevanter Anteil dieser Verordnungen vermeidbar ist.

Primärärztliche Verordnungen: Immer adäquat?

Bis zu 50 % aller ambulanten Antibiotikaverordnungen sind vermutlich nicht indiziert. Entweder weil es keine medizinische Indikation gibt (z. B. bei Vorliegen eines viralen Infektes) oder weil sie hinsichtlich Substanzklasse, Wirkspektrum, Dosierung oder Therapiedauer inadäquat verordnet werden (4;5). Fehlerhafte Anwendungen der Antibiotika durch die Patienten verschärfen das Problem weiter (6).

Neben der Zunahme der bakteriellen Resistenzentwicklung und der Verursachung von vermeidbaren Kosten für das Gesundheitssystem stellt der (nicht indizierte) Gebrauch von Antibiotika auch ein individuelles Risiko für Patienten dar. Etwa jeder vierte Patient, der mit einem Antibiotikum behandelt wird, ist von relevanten Nebenwirkungen betroffen. Man geht weiter davon aus, dass eine von fünf relevanten medikamenteninduzierten Nebenwirkungen auf Antibiotika zurückzuführen ist (7).

Die aussagekräftigsten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Angemessenheit von Antibiotikaverordnungen in Bezug auf akute Atemwegsinfekte (AWI) stammen aus den westlichen Industrienationen.

AWI zählen zu den häufigsten Behandlungsanlässen in der Primärversorgung. Obwohl die meisten AWI durch Viren verursacht werden und normalerweise selbstlimitierend verlaufen (bei ansonsten gesunden Erwachsenen und Kindern), stellen sie mit Abstand den häufigsten Grund für die Verordnung eines Antibiotikums dar (8).

Erstaunlicherweise existieren für die Verordnung von Antibiotika deutliche geographische Unterschiede, die nicht allein epidemiologisch erklärt werden können. Die Spanne von Verordnungen für Patienten mit AWI liegt intraeuropäisch zwischen 30–80 % und kann am ehesten durch medizinisch-kulturelle Phänomene erklärt werden (1). Der höchste Antibiotikaverbrauch in Europa wird in den mediterranen Staaten (wie Spanien, Griechenland und Italien) beobachtet. Großbritannien und Irland liegen bezüglich ihrer Verordnungsraten in der Primärversorgung im Mittelfeld (50–60 %), allerdings werden dort sinnvollerweise eher Schmalspektrum-Antibiotika verordnet. Die Niederlande, die skandinavischen Länder sowie Deutschland zählen zu den relativen Niedrigverordnern. Gerade in Deutschland verordnen Primärärzte jedoch bevorzugt neuere Breitband-Antibiotika wie z. B. Fluorchinolone zur Behandlung von AWI (9).

Bezüglich der Qualität der Antibiotikaverordnungen in Europa wurden Qualitätsindikatoren von der ESAC-Projektgruppe (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) erarbeitet. Anhand der Analyse dieser Indikatoren wurde beschrieben, dass die Qualität der Antibiotikaverordnungen in Europa in den letzten Jahren insgesamt sank, wenn auch in einigen wenigen Teilen Europas Verbesserungen gezeigt werden konnten. Besonders

kritisch erscheint vor allem der Trend zur Verordnung besonders breit wirksamer Substanzen (10).

Barrieren einer rationalen Verordnungspraxis

Die Behandlung der allermeisten Patienten mit AWI stellt in der Primärversorgung keine medizinische Herausforderung dar, diese liegt eher in einer adäquaten Symptomkontrolle. Die Indikation für die Verordnung eines Antibiotikums folgt hier idealerweise dem Prinzip des Ausschlusses eines abwendbar gefährlichen Verlaufes, d. h. bei Verdacht auf eine Pneumonie oder bei Patienten mit relevanten Komorbiditäten müssen Antibiotika verordnet werden. Konsens besteht aber darin, dass die Verordnungsraten für AWI in der Primärmedizin in einer normalen Praxispopulation 10–15 % der Fälle nicht übertreffen sollten. Trotzdem werden solche Raten nicht einmal von den am niedrigstenverordnenden Ländern erreicht.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass nahezu alle Primärmediziner sich darüber bewusst sind, dass AWI nicht regelhaft mit einem Antibiotikum behandelt werden müssen und es sich überwiegend um selbstlimitierende Erkrankungen handelt. Auch das Problem der Zunahme der bakteriellen Resistenzen durch inadäquate Verordnungen ist omnipräsent (11).

Mittlerweile konnte analysiert werden, warum „trotz besseren Wissens“ verordnet wird: Relevante Erklärungen können vor allem auf Ebene der Arzt-Patienten-Kommunikation gefunden werden. So neigen Ärzte dazu, Patientenerwartungen hinsichtlich Antibiotikaverordnungen deutlich zu überschätzen. Patientenseitig überwiegt der Wunsch nach einer plausiblen Diagnose, einer realistischen Prognose und einer Anleitung zum Symptomanagement gegenüber einem Antibiotikum in der Regel bei Weitem (12). Die Patientenzufriedenheit nimmt daher nicht ab, wenn Antibiotika nur selten eingesetzt werden (13;14). Nichtsdestotrotz sind Patienten subjektiv wegen eines AWI oft sehr besorgt und auch unter Druck (Arbeitsausfall, Versorgung von Kindern etc.) und kommunizieren dies verbal und nonverbal. Dies kann zu einer angespannten Atmosphäre während der Konsultation führen, was dann im Sinne einer nicht bewussten Konfliktvermeidungsstrategie zu einer Antibiotikaverordnung führt. Dieses Phänomen wird als Antibiotika-Verordnungsdruck bezeichnet (15;16).

Des Weiteren führt ein falsch verstandener Eindruck von höherer Patientensicherheit zu inadäquaten Verordnungen („mit Hilfe eines Antibiotikums auf der sicheren Seite stehen“). Zeitliche Erwägungen dagegen scheinen keine größere Rolle zu spielen, denn eine Relation zwischen der Konsultationslänge und der Wahrscheinlichkeit einer Antibiotikaverordnung konnte bislang nicht beobachtet werden.

Ansätze zur Förderung einer rationalen Antibiotikaverordnungspraxis

Eine Regulation durch Restriktion von bestimmten Antibiotikaverordnungen z. B. im Sinne der Verordnung von Betäubungsmitteln ist zum jetzigen Zeitpunkt basierend auf den jeweiligen gesetzlichen Regelungen in den meisten europäischen Ländern schlichtweg nicht durchführbar. Daher zielen Bemühungen zur Förderung einer rationalen Verordnungspraxis (Englisch: antimicrobial stewardship) vor allem auf eine Veränderung ärzt-

lichen Verordnungsverhaltens ab (17). Während die ersten systematisch untersuchten Interventionen der 90er Jahre noch auf Wissensvermittlung setzten, die kaum zu einer Verringerung von Antibiotikaverordnungsraten führten, zeigte sich im Rahmen von Metaanalysen, dass zum jetzigen Zeitpunkt vor allem drei Ansatzpunkte für edukative Interventionen existieren, bei denen unter Studienbedingungen durch eine Veränderung in Richtung rationaler Verordnungspraxis die Verordnungsraten verringert werden können.

1. Patientenzentrierte Kommunikation und partizipative Entscheidungsfindung

Wie bereits oben dargestellt, erschweren Missverständnisse in der Arzt-Patienten-Kommunikation wie ein fälschlicherweise empfundener Verordnungsdruck eine rationale Verordnungspraxis. Interventionen zielen also auf ein besseres gegenseitiges Verständnis in der Konsultation ab. Im Sinne einer Patientenzentrierung gilt es, die Erwartungshaltung der Patienten ergebnisoffen zu explorieren, sowie dem Patienten zu ermöglichen, seine Wünsche und Perspektiven klar und frühzeitig in der Konsultation artikulieren zu können. Häufig stellt sich dann heraus, dass von Seiten der Patienten gar keine Antibiotikaverordnung erwartet wird. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine solche partizipative Entscheidungsfindung Antibiotikaverordnungen signifikant verringern kann (18). Obwohl man sicher weiß, dass die alleinige Verbreitung von Patienteninformationen nicht effizient ist, greifen doch die meisten Interventionen auf Informationsmaterial zurück, um eine gelungene Arzt-Patienten-Kommunikation zumindest zu unterstützen. Zielgerichtete Informationen können das Krankheitsverständnis und die Therapieeinschätzung der Patienten verbessern. Sind die Patienten, gegebenenfalls auch unter Zuhilfenahme von Informationsmaterialien, in der Lage, positive und negative Aspekte einer Antibiotikaeinnahme bei AWI zu reflektieren, ist es idealerweise möglich, eine Übereinstimmung bezüglich der besten Therapie zwischen Patient und Arzt zu erlangen. Ein Beispiel für solche unterstützende Materialien ist beispielsweise der im Rahmen einer derzeit laufenden deutschen Studie entwickelte Infozept-Generator (RAI-Studie (19)).

Das sogenannte Delayed Prescribing, zu Deutsch also etwa die „verzögerte Verordnung“, beschreibt eine andere bzw. ergänzende Kommunikationsstrategie. Sie kann vor allem in Situationen angewendet werden, in denen *kein* Konsens erlangt werden kann, Patienten also z. B. auch nach Erhalt angemessener Informationen noch sehr besorgt sind und eine hohe Antibiotika-Erwartungshaltung zeigen. Dem Patienten wird kein Antibiotikum verordnet, jedoch angeboten, nach einer definierten Zeit (etwa 24–48 Stunden) ohne erneute Wartezeit ein Antibiotikarezept zu erhalten. Da die meisten AWI selbstlimitierend sind, werden viele Rezepte dann nicht abgeholt, vor allem wenn zuvor eine adäquate Symptomkontrolle erlangt werden konnte (20;21).

2. Labortests und Biomarker

In Anbetracht der relativ niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit für bakterielle Infektionen bieten die meisten laborchemischen Untersuchungen in der Primärmedizin keine ausreichende diagnostische Sicherheit, um sicher zwischen bakteriellen und viralen AWI unterscheiden zu können. Nichtsdestotrotz können Labortests dabei helfen, abwendbar gefährliche Verläufe hinreichend unwahrscheinlich zu machen – unabhängig von bakterieller

oder viraler Pathogenese – und dadurch unnötige Antibiotikaverordnungen reduzieren. Die meisten Untersuchungen hierzu liegen in Bezug auf Point-of-Care-Tests (POCT) vor. Sie bieten den entscheidenden Vorteil, dass die Ergebnisse innerhalb der aktuellen Konsultation ausgewertet werden können. Hierzu werden in der Regel dreistufige Schnelltest verwendet, welche nach 5–10 min auswertbar sind. Das Ergebnis kann Sicherheit geben, inwieweit ein Antibiotikum indiziert ist. Einem Patienten kann also noch innerhalb der Konsultation Rückversicherung gegeben werden, dass kein abwendbar gefährlicher Verlauf vorliegt. Eine geplante Wiedervorstellung zur Reevaluation der Entscheidung kann zusätzliche Sicherheit geben und Patienten mit hoher Antibiotika-Erwartungshaltung zufriedenstellen (22-24).

3. Systematisches Verordnungsfeedback

Systematisches Verordnungsfeedback kann die Anzahl an verordneten Antibiotika ebenfalls verringern (25). Neuere Untersuchungen zeigen, dass Feedback besonders bei Hoch-Verordnern effektiv ist: Werden diese mit ihrem eigenen (hohen) Verordnungsverhalten konfrontiert, kann durch eine Steigerung des Problembewusstseins eine Verhaltensänderung eintreten. Um aber effektiv zu sein, muss Feedback einige Kriterien erfüllen: Es sollte individualisiert, zielgerichtet, systematisch und vor allem zeitnah erfolgen. Eine Voraussetzung dafür ist ein Feedbacksystem, dass nahezu in Echtzeit die Routineverordnungspraxis analysieren und individuelles Feedback geben kann. Dies ist derzeit in Deutschland in der Regelversorgung (noch) nicht möglich (22).

Für die Übertragbarkeit der in Studien gewonnenen Erkenntnisse in die Routineversorgung gelten Einschränkungen. So nehmen die meisten Studienteilnehmer freiwillig an Studien teil und sind oft für das Thema bereits sensibilisiert. Die Arbeitsgruppe der Autoren konnte diesbezüglich Daten zeigen, in denen jedoch keine relevanten Unterschiede in der Antibiotikaverordnung zwischen den an Studien teilnehmenden Hausärzten und der Gesamthausarztpopulation aufgezeigt werden konnten (26).

Die meisten Erkenntnisse zur Reduktion unnötiger Antibiotikaverordnungen wurden in den westlichen Industrienationen gewonnen. Dabei gilt zu beachten, dass mehr als 75 % der Zunahme des globalen Antibiotikaverbrauchs zwischen 2000 und 2010 den BRICS-Staaten (Brasilien, Russland, Indien, China und Südafrika) zugeordnet werden kann. Um eine weitere Zunahme an antimikrobiellen Resistenzen zu verhindern, sollten also Bemühungen zur Förderung einer rationalen Verordnungspraxis dringend auch auf Entwicklungs- und Schwellenländer ausgeweitet werden (27).

Fazit für die Praxis

Antibiotikaverordnungen in der Primärmedizin, vor allem auch für AWI, erfolgen nicht immer rational und übertreffen zu erwartende Verordnungszahlen. Die jetzige Evidenzlage spricht dafür, dass das Ordnungsverhalten von Primärmediziner:innen mithilfe gut entwickelter Interventionen jedoch nachhaltig in Richtung eines rationalen Ordnungsverhaltens beeinflusst werden kann. Alle bisherigen Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine Reduktion des Antibiotikaverbrauches nicht mit Risiken für den Patienten einhergeht (etwa einer Zunahme an stationär behandelten Pneumonien). Die bis jetzt erfolgversprechendsten Ansätze zur Beeinflussung in Rich-

tung einer rationalen Ordnungspraxis sind Kommunikationstrainings, der Einsatz von Labortests, vor allem bei Patienten mit hoher Erwartungshaltung (am besten als POCT), und systematisches Ordnungsfeedback an Hochverordner.

Die Herausforderung besteht nun darin, die Lücke zwischen der generierten Evidenz und der Implementierung dieser Ansätze in eine lokale, regionale und nationale rationale Ordnungspraxis in der Primärmedizin zu überführen (28). Hier setzt beispielsweise die DART-Strategie des Bundesministeriums für Gesundheit an (5).

Literatur

- Coenen S, Ferech M, Haaijser-Ruskamp FM et al.: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Heal Care* 2007; 440-446.
- Gelband H, Miller-Petrie M, Pant S et al.: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (Hrsg.): The State of the World's Antibiotics 2015. Washington, D.C.: CDDEP, 2015.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg (Hrsg.): GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence, 2014.
- Cizman M: The use and resistance to antibiotics in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 297-307.
- DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit, 2015.
- Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C: A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 106-113.
- Harris AM, Hicks LA, Qaseem A: Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; 164: 425-434.
- Altiner A, Bell J, Duerden M et al.: More action, less resistance: report of the 2014 summit of the Global Respiratory Infection Partnership. *Int J Pharm Pract* 2015; 23: 370-337.
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A et al.: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: vi3-12.
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A et al.: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi71-7.
- Wigton RS, Darr CA, Corbett KK et al.: How do community practitioners decide whether to prescribe antibiotics for acute respiratory tract infections? *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1615-1620.
- Van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M et al.: Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med* 2006; 4: 494-499.
- Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N: Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *Br Med J* 1997; 315: 1211-1214.
- Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE et al.: Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1172-1179.
- Butler CC, Rollnick S, Pill R et al.: Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998; 317: 637-642.
- Kumar S, Little P, Britten N: Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *Br Med J* 2003; 326: 138.
- Doron S, Davidson LE: Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1113-1123.
- Coxeter P, Del Mar C, McGregor L et al.: Interventions to facilitate shared decision making to address antibiotic use for acute respiratory infections in primary care (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 11: CD010907.
- Salm F, Schneider S, Schmücker K et al.: Antibiotic prescribing behavior among general practitioners – a questionnaire-based study in Germany. *BMC Infectious Diseases* 2018; 18: 208.
- Colvin J, Gumaste M, Blake N et al.: Is delayed antibiotic prescribing a good strategy for managing acute cough? *J Fam Pract* 2001; 50: 625.
- Spurling G, Del Mar C, Dooley L et al.: Delayed antibiotics for respiratory infections (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; Issue 9: CD004417.
- Drekonja DM, Filice GA, Greer N et al.: Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 142-152.

(Zitate 23–28 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Gregor Feldmeier, Rostock
gregor.feldmeier@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. Attila Altiner, Rostock
altiner@med.uni-rostock.de

Femke Böhmer, Rostock
femke.boehmer@med.uni-rostock.de

- 23 Cals JWL, Butler CC, Hopstaken RM et al.: Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *Br Med J* 2009; 338: b1374.
- 24 Minnaard MC, Van de Pol AC, Hopstaken RM et al.: C-reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. *Fam Pract* 2016; 33: 408-413.
- 25 Arnold S, Straus S: Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; Issue 4: CD003539.
- 26 Diener A, Feldmeier G, Köchling A et al.: Antibiotika-Verordnungen bei Atemwegsinfekten: Unterscheidet sich das Verordnungsverhalten von Studienteilnehmern und Nicht-Studienteilnehmern? 14. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung. Berlin, 07.–09. Oktober 2015. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2015. DocP042.
- 27 Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A et al.: Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742-750.
- 28 Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A et al.: Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *Br Med J* 2000; 321: 694-696.

Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes

Sulfonylureas for therapy of type 2 diabetes

Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist eine lebenslange Krankheit, die meist über Jahrzehnte eine medikamentöse Therapie erfordert. Bei einer solch langen Expositionszeit bedürfen auch geringe Nebenwirkungen, insbesondere hinsichtlich des Immunsystems, einer sorgfältigen Evaluation. Relevante Nebenwirkungen werden oft erst nach mehrjähriger Beobachtungszeit festgestellt, wie im Fall der Glitazone. Für Glibenclamid, Glipizid, Metformin und Humaninsulin liegen Endpunktstudien zur Verbesserung mikrovaskulärer und z. T. auch makrovaskulärer Komplikationen vor. Makrovaskuläre Endpunkte wurden auch durch Empagliflozin, Canagliflozin und Liraglutid vermindert.

Sulfonylharnstoffe sind für nicht übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. Sie verbessern mikrovaskuläre Endpunkte genauso wie Insulin. Die HbA_{1c}-Absenkung ist nach Therapiebeginn stärker als bei anderen oralen Antidiabetika und erfordert engmaschige Kontrollen und eine einschleichende Dosierung zur Vermeidung von Hypoglykämien. Hypoglykämien sind meist leicht und treten in einer Häufigkeit von 0,5–1,0 Ereignis pro Patient und Jahr auf. Die Gewichtszunahme findet vorwiegend innerhalb des ersten halben Jahres nach Therapiebeginn statt und überschreitet auch bei Langzeitstudien im Mittel nicht zwei Kilogramm. Endpunktstudien zur Kombination von Antidiabetika liegen bis heute nicht vor. Sulfonylharnstoffe haben weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung des Typ-2-Diabetes.

Müller, U. A.

Farker, K.

Kerner, W.

Mühlbauer, B.

Abstract

Diabetes mellitus is a life-long metabolic disease that mostly requires pharmaceutical drug therapy for decades. With such a long-lasting exposure even minor side effects, particularly with regard to the immune system, require careful evaluation. Clinically relevant side effects often are detected after years of observation, e. g. in the case of glitazones. For glibenclamide, glipizide, metformin and human insulin, endpoint studies are available for the improvement of microvascular and, at least in some of them, macrovascular complications.

Sulfonylureas have been studied in non-overweight patients with type 2 diabetes. They improve microvascular endpoints to the same extent as does insulin. The initial HbA_{1c} lowering effect is stronger than that of other oral antidiabetics and, therefore, requires close-meshed controls and, if necessary, dose adaptation to avoid hypoglycemic episodes. Hypoglycemic episodes, in most cases, are mild and occur in a frequency of 0.5–1.0 event per patient per year. The increase in weight takes place predominantly within the first six months after initiation of therapy and does not exceed, in average, two kilograms even in long-term studies. Studies with patient-relevant endpoints on the combination of antidiabetic drugs are not yet available. Sulfonylureas stay an important antihyperglycemic agent.

Einleitung

Sulfonylharnstoffe (SH) gehören zu den ältesten oralen Antidiabetika. Die beiden ersten klinischen Studien mit SH wurden 1955/56 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift veröffentlicht (1;2). Danach stiegen SH zur meist verordneten Substanzgruppe in dieser Indikation auf. Erst vier Jahrzehnte später folgten dann die Belege zur Verbesserung klinischer Endpunkte in der UKPDS. Ein Cochrane-Review hilft, den Stellenwert der SH in der Therapie des Typ-2-Diabetes einzuordnen (3). Hinsichtlich der Verminderung mikrovaskulärer Komplikationen des Diabetes sind SH und Insulin gleich wirksam. Die beiden häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit SH oder Insulin sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme.

Im Jahr 2014 wurden 7,7 % der Patienten mit Diabetes Typ 2 im DMP Nordrhein mit Glibenclamid behandelt (4). Das häufiger verordnete Glimepirid wird im DMP unter „sonstige orale Antidiabetika“ geführt, sodass die wirkliche Zahl der mit SH behandelten Patienten im DMP unklar bleibt. Die Verordnung von Sulfonylharnstoffen ist stetig rückläufig. Im Jahr 2014 wurden 287,4 Millionen Tagesdosen Sulfonylharnstoffe verschrieben, womit diese unter der Verordnungshäufigkeit der neuen oralen Antidiabetika lagen (336,4 Millionen verordnete Tagesdosen von Inkretinmimetika). An der Spitze der Verordnungen der oralen Antidiabetika stand Metformin mit 595,2 Millionen DDD (5). In den letzten Jahren hat sich die Palette der medikamentösen Diabetestherapie um viele Wirkstoffgruppen erweitert. Insbesondere mit der Einführung der inkretinbasierten Therapien wurden große Hoffnungen verbunden, und die Einschätzung des Stellenwertes der SH wurde kontroverser diskutiert (6;7). Die Bedenken beziehen sich insbesondere auf Hypoglykämien, Gewichtszunahme und kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Zur Häufigkeit dieser Nebenwirkungen werden jedoch meist nur unklare Angaben gemacht, sodass die klinische Relevanz nicht beurteilt werden kann.

Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus der SH gilt als aufgeklärt. Sie binden an verschiedene Rezeptoren: den Sulfonylharnstoffrezeptor 1 (SUR1) an den Beta- und Alpha-Zellen im Pankreas, den GLP1 sezernierenden intestinalen L-Zellen und an Neuronen im Hypothalamus, der Substantia nigra, sowie an den Sulfonylharnstoffrezeptor 2 (SUR2) am Skelett- und Herzmuskel (SUR2A) sowie an der glatten Muskulatur (SUR2B). Die Bindung von SH an den SUR1-Rezeptor der Beta-Zellen führt über Membranpotenzialveränderung zur Ausschüttung von Insulin. Verschiedene SH binden unterschiedlich an diese SH-Rezeptoren. Die Untersuchungen zur Rezeptorbindung der verschiedenen SH wurden elektrophysiologisch an Membranpatches von Oozyten des Krallenfrosches *Xenopus muelleri* durchgeführt (8). Deshalb müssen Nutzen und Schaden eines jeden SH durch randomisierte kontrollierte Studien beim Menschen untersucht werden. Glibenclamid und Gliclazid werden im DMP Diabetes Typ 2 und in der Nationalen Versorgungsleitlinie zu den Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte gezählt und in der Monotherapie bei Unverträglichkeit von Metformin empfohlen (9;10).

Klinische Effektivität

Wirkung auf den Glukosestoffwechsel

In der Monotherapie sind Sulfonylharnstoffe hinsichtlich HbA_{1c}- bzw. Glukosesenkung genauso wirksam wie Metformin (11). Die HbA_{1c}-Senkung hängt vom Ausgangswert und von der Diabetesdauer ab und wird mit 1–2 % angegeben (12). In einer jüngeren Untersuchung an asiatischen Patienten betrug die HbA_{1c}-Senkung bei 304 Patienten nach fünf Jahren bei Metformin –0,6 % und bei Glipizid –0,5 % (13). Bei abnehmender Insulinreserve nimmt die Wirkung von SH zunehmend ab. Nach etwa zehn Jahren Behandlungsdauer sind SH meist nicht mehr ausreichend wirksam, sodass eine Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder ein Wechsel auf eine Insulintherapie notwendig werden. Eine Ausnahme sind Patienten mit Mutationen des Sulfonylharnstoffrezeptors SUR1 oder des

inwardly rectifying potassium channels Kir6.2 (14). Die genetischen Defekte sind weitgehend aufgeklärt. Patienten mit HNF4A-MODY (MODY 3) und mit ABCC8-MODY-Diabetes (MODY 12) ohne Betazellerschöpfung können mit SH behandelt werden (15).

In Kombination mit Metformin sind SH ebenso wirksam wie DPP4- oder SGLT2-Hemmer. In zwei 52-Wochen-Studien reduzierte Glipizid plus Metformin das HbA_{1c} um 0,67 % bzw. 0,52 % im Vergleich zu 0,67 % unter Sitagliptin plus Metformin (1172 Patienten) (16) bzw. 0,52 % unter Dapagliflozin plus Metformin (814 Patienten) (17). In einer Zweijahres-Studie mit 1552 Patienten war die HbA_{1c}-Senkung mit Glimepirid plus Metformin mit –0,36 % stärker als unter Linagliptin plus Metformin –0,16 % (1552 Patienten) (18).

Klinische Endpunkte

Alle oralen Antidiabetika senken Blutglukose und HbA_{1c}. Aber nur für drei Substanzen, Glibenclamid, Glipizid und Metformin, liegt ein Nachweis zur Verbesserung der mikrovaskulären Endpunkte Retinopathie und Nephropathie aufgrund ihrer antidiabetischen Wirkung vor. Für das häufig verwendete Glimepirid gibt es bis heute keine Endpunktstudien.

In der United Kingdom Prospective Diabetes Study wurde 1998 erstmals für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein klinisch relevanter Effekt gezeigt. In der zehn Jahre dauernden UKPDS (19) führte Glibenclamid in 5467 Personenjahren bei nicht adipösen Patienten zur Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte um absolut 0,38 % pro 100 Patientenjahre. Die Variable „any diabetes-related end point“ wurde um 0,83 % pro 100 Patientenjahre gesenkt. Die relative Risikoreduktion betrug 34 % bzw. 18 %. Das mediane HbA_{1c} über zehn Jahre war 7,2 %. Damit war Glibenclamid gleich effektiv wie Insulin, das eine Risikoreduktion mikrovaskulärer Endpunkte um absolut 0,36 % und relativ 30 % aufwies.

Dieses günstige Ergebnis blieb auch in den zehn Jahren Nachbeobachtung nach Ende der Hauptstudie erhalten (ARR 3,2 %). Die Senkung von Myokardinfarkt (ARR 2,8 %) und Mortalität (ARR 3,5 %) in der Insulin-SH-Gruppe wurde in dieser Beobachtungsphase erst nach 11–20 Jahren signifikant (20). Eine Metaanalyse zur Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse liegt wegen mangelnder Daten nicht vor (11).

Von den neuen Antidiabetika reduzierten das GLP1-Analogon Liraglutid (21) und die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin (22) und Canagliflozin (23) in mehrjährigen RCTs bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko signifikant kardiovaskuläre Komplikationen um 0,5 bis 1,6 %. Liraglutid (24) und Empagliflozin (25) reduzierten zusätzlich das Fortschreiten einer Mikroalbuminurie bzw. Niereninsuffizienz um 1,5 bis 6,1 % in den gleichen Studien im Vergleich mit Standardtherapie-Kohorten.

Unerwünschte Effekte

Hypoglykämien

Insulin und insulinotrope orale Antidiabetika könnten Hypoglykämien hervorrufen. Das Risiko von Unterzuckerungen ist bei Insulintherapie doppelt (26) bis vierfach (27) höher als bei Therapie mit insulinotropen oralen Antidiabetika. In RCTs mit neueren oralen Antidiabetika haben in den Kontrollgruppen mit Sulfonylharnstoffen 30–40 % der Patienten mindestens eine, allerdings meist nicht schwere Unterzuckerung pro Jahr. Diese Zahlen führen zur Überschätzung des Risikos von Hypoglykämien, da hier nicht die Häufigkeit

der Ereignisse berücksichtigt wird. Die absolute Häufigkeit der Hypoglykämie-Ereignisse ist gering. Sie beträgt pro Patientenjahr in zwei neueren Ein-Jahres-Studien 1,1 bei Glipizid plus Metformin vs. 0,09 bei Sitagliptin plus Metformin (16) und 0,4 bei Glipizid plus Metformin vs. 0,03 bei Dapagliflozin plus Metformin (17) sowie in einer Zwei-Jahres-Studie 0,5 bei Glimepirid plus Metformin vs. 0,025 bei Linagliptin plus Metformin (18). Schwere Unterzuckerungen nach der Fremdhilfe-Definition treten bei 0,35 bis 2 % der Patienten unter Sulfonylharnstoffen auf (13;16-18). Unterzuckerungen traten am häufigsten in den ersten drei Monaten auf, wenn in der Titrierungsphase das HbA_{1c} in der Sulfonylharnstoffgruppe deutlicher absank als in der Vergleichsgruppe (Abbildung 1). Dabei ist zu berücksichtigen, dass in all diesen Untersuchungen das Ausgangs-HbA_{1c} schon deutlich unter 8 % lag, sodass die Patienten von der Intensivierung der antidiabetischen Therapie kaum einen Nutzen zur Verminderung mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte erwarten konnten.

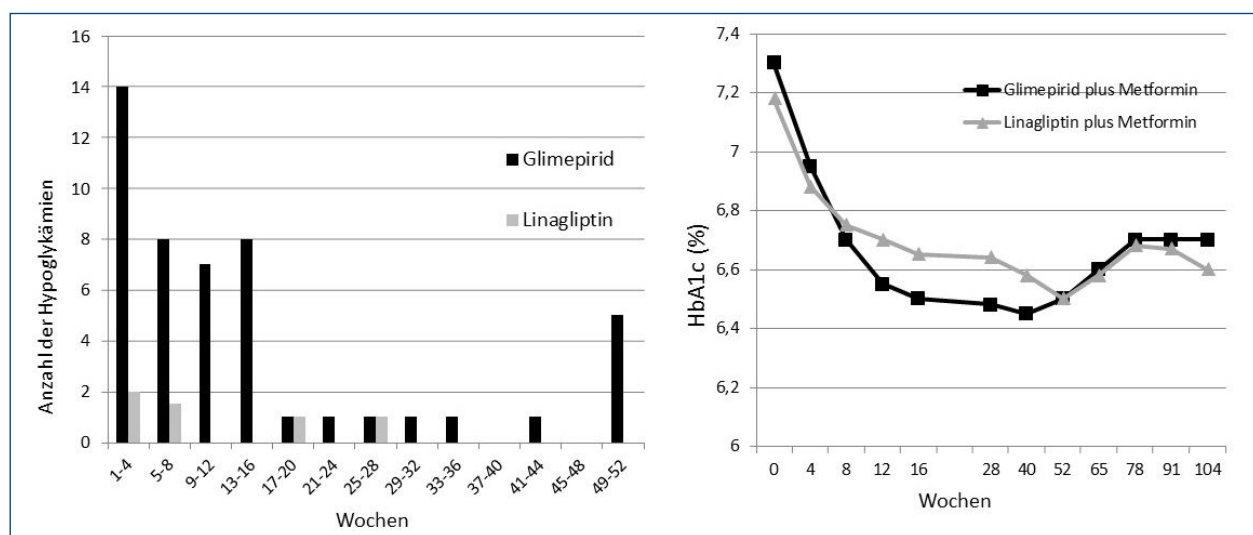


Abbildung 1: Hypoglykämien (45) und HbA_{1c}-Absenkung in der Titrationsphase des Glimepirid (18)

Schwere Unterzuckerungen bei Patienten mit Diabetes Typ 2 haben in Deutschland durch zunehmende Intensivierung der Diabetestherapie zugenommen (28;29). Dabei wird die Untersuchung von Holstein et al. oft unvollständig und damit irreführend zitiert. Eine signifikante Zunahme schwerer Unterzuckerungen war nur bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie nachweisbar und nicht bei Patienten mit SH-Therapie. Auch hatten die Patienten mit schwerer Hypoglykämie 2007–2010 mit 6,4 % ein deutlich niedrigeres HbA_{1c} (DCCT adjustiert) als 1997–2000 mit 7,7 %. Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Analyse von AOK-Versicherten mit Diabetes Typ 2 (29). Schwere Unterzuckerungen durch Sulfonylharnstoffe waren in einem Fünf-Jahres-Zeitraum rückläufig, während schwere Unterzuckerungen durch eine intensive Therapie mit zwei Analoginsulinen signifikant zunahmen. Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes lassen sich schwere Unterzuckerungen beim Diabetes Typ 2 durch Patientenschulung nicht vermindern.

Risikofaktoren für schwere Unterzuckerungen unter SH sind niedrige HbA_{1c}-Werte und Niereninsuffizienz (30;31). Zu berücksichtigen ist auch, dass Hypoglykämien durch Arzneimittelwechselwirkungen ausgelöst werden können. Aktuelle Daten weisen auf Interak-

tionen von Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin (32) sowie Antibiotika wie Clarithromycin, Levofloxacin, Sulfamethoxazol-Trimethoprim, Metronidazol und Ciprofloxacin (33) mit Sulfonylharnstoffen hin. Dadurch kann sich das Hypoglykämierisiko erhöhen. Hier sind häufigere Kontrollen nötig, damit die Dosis rechtzeitig reduziert wird oder niedrig dosierte SH abgesetzt werden können. Eine wichtige Maßnahme zur Vermeidung von Unterzuckerungen ist die Pausierung von SH bei permanenter postprandialer Harnzuckerfreiheit und postprandialer Blutglukose unter 11 mmol/l (200 mg/dl) oder bei einem HbA_{1c} im unteren Zielbereich. Ein ähnliches Vorgehen ist bei Insulintherapie schon lange selbstverständlich. Eine Glukoseselbstkontrolle wäre deshalb hier wünschenswert, auch wenn zur Reduktion von Hypoglykämien durch Glukoseselbstkontrolle keine Studiendaten vorliegen. Sollte die Blutglukose postprandial unter 10 mmol/l (180 mg/dl) liegen oder die Harnglukose permanent negativ sein, liegt das HbA_{1c} in der Nähe einer Normoglykämie (34). Auf eine potenzielle Überbehandlung älterer Patienten mit Diabetes Typ 2 mit erhöhtem Risiko von Unterzuckerungen wurde in letzter Zeit hingewiesen (35-37). Bei guter Patientenschulung in Deutschland hatten im DMP Nordrhein 2014 0,6 % der Patienten mindestens eine schwere Unterzuckerung (die Häufigkeit war bei Insulintherapie 2,5 % und bei oralen Antidiabetika generell 0,3 %) (4).

Gewichtszunahme

Einzelne Patienten können durch antidiabetische Behandlung deutlich an Gewicht zunehmen. Das absolute Ausmaß der Gewichtszunahme wird meist überschätzt. Die Gewichtszunahme durch Sulfonylharnstoffe findet meist im ersten halben Jahr nach Beginn der Therapie statt und erreicht dann ein Plateau. Die Gewichtszunahme in RCTs lag immer unter 2 kg, unabhängig davon, ob die Untersuchung ein, fünf oder zehn Jahre dauerte (Abbildung 2).

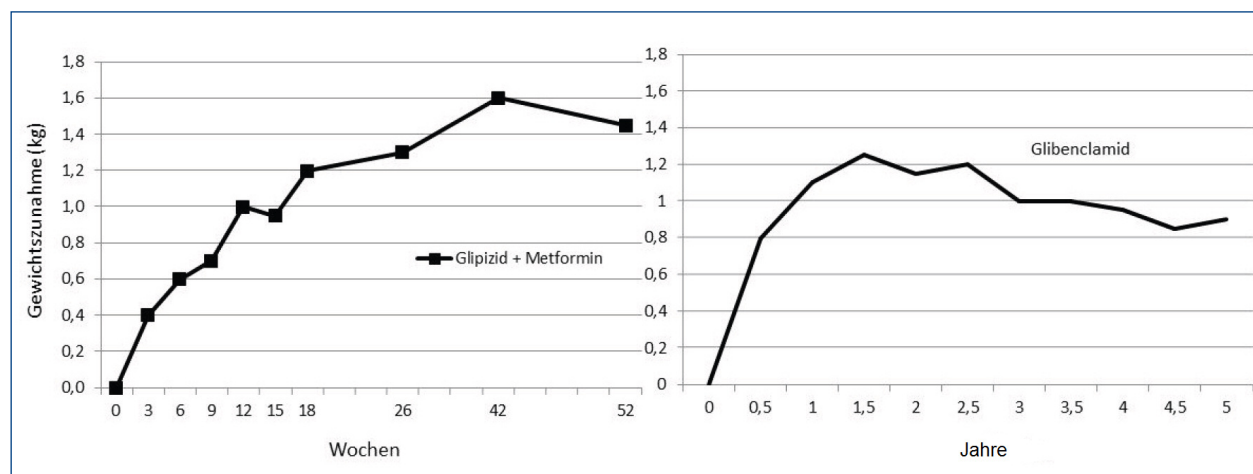


Abbildung 2: Gewichtsverlauf in RCTs mit Sulfonylharnstoff-Arm: 1 Jahr (16) bzw. 4 Jahre (38)

In neueren Studien betrug die Gewichtszunahme 1,1 kg bzw. 1,4 kg bei Glipizid plus Metformin nach einem Jahr (16;17) und 1,3 kg bei Glimepirid plus Metformin nach zwei Jahren (18), sowie 0,9 kg unter Glipizid nach fünf Jahren (13). Eine ähnlich geringe Gewichtszunahme durch Glipizid wurde in der vier Jahre währenden ADOPT-Studie mit 0,2 kg pro

Jahr registriert (38). In der längsten Untersuchung war die Gewichtszunahme nach zehn Jahren unter Glibenclamid um 1,7 kg höher als unter Placebo (19). In der gleichen Studie betrug die Gewichtszunahme durch Insulintherapie 4 kg. Für die Bewertung von Gewichtsveränderungen gilt, dass Schwankungen bis zu 3 % des Körpergewichtes als Gewichtserhaltung gelten (39). Dies sind 2 kg bei einem Körpergewicht von 70 kg. Alle in den o. g. Studien beschriebenen Gewichtsveränderungen liegen innerhalb dieser Grenzen und sind damit klinisch nicht relevant. Häufig wird die Gewichts Differenz zu einem Vergleichspräparat angegeben und nicht zu Placebo. Das führt zu einer Überschätzung der Gewichtszunahme. In einer Metaanalyse zur oralen Monotherapie beträgt die Differenz zwischen Metformin und SH der zweiten Generation 3,7 kg (11).

Kardiovaskuläre Komplikationen

Extrapankreatische Effekte der SH können über SUR2-Rezeptoren an Myokard und Muskeln entstehen, sind aber auch über SUR1-Rezeptoren der endokrinen Darmzellen oder im ZNS möglich (8;40). Frühere Hinweise auf Verminderung der kardialen Ischämietoleranz durch SH bestätigten sich in der UKPDS nicht. Herzkranken Diabetespatienten wurden in die Studie nicht eingeschlossen. In einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien (11) traten bei Behandlung mit SH der 2. Generation sogar weniger nicht-tödliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf als bei Metformin. Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität waren unter SH nicht erhöht. Dieses unerwartete Ergebnis ist durch die Aufnahme der ADOPT-Studie in die Metaanalyse bedingt. In dieser sehr sorgfältigen, prospektiven Untersuchung von Metformin, Rosiglitazon und Glibenclamid jeweils als Monotherapie über eine mediane Dauer von vier Jahren betrug die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse 2,8 % unter Glyburide (= Glibenclamid), 4 % unter Metformin und 4,3 % unter Rosiglitazon, vorwiegend bedingt durch die Häufigkeit von Herzinsuffizienz mit 0,6 %, 1,3 % bzw. 1,5 % (38). Im auffälligen Gegensatz dazu steht die irreführende Metaanalyse von Forst et al. (41), nach der Patienten mit SH eine erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität aufwiesen. Die zugrunde gelegten Daten stammen aber aus Beobachtungsstudien. Hier ist davon auszugehen, dass bei fehlender Randomisierung und Verblindung Patienten mit SH häufiger andere ungünstige Faktoren wie höheres Alter, höheren Blutdruck, häufigeres Zigarettenrauchen oder niedrigeren Sozialstatus aufwiesen als die Patienten mit der Vergleichstherapie.

Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei der Kombination von Glibenclamid und Metformin bleibt bis heute Gegenstand von Kontroversen. Allerdings weist eine Kohortenstudie mit sorgfältiger Berücksichtigung von Störgrößen nicht auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin (42). Die Kombination Metformin plus SH war in dieser Analyse weniger gefährlich als die Kombination Metformin plus Insulin. Auch die italienische TOSCA.IT-Studie, eine randomisierte prospektive Studie zu kardiovaskulären Komplikationen bei Zweifachkombination oraler Antidiabetika zeigte bei der Zugabe von Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu Pioglitazon bei Versagen der Metformin-Monotherapie keinen Unterschied in kardiovaskulären Ereignissen (43). Noch mehr Sicherheit dazu soll 2020 die GRADE-Studie zu den Zweifachkombinationen Metformin plus Glimepirid oder Sitagliptin oder Liraglutid oder Glargin bringen (44).

Fazit für die Praxis

In der Praxis sollten nur Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation verwendet werden. Die in Deutschland mit weitem Abstand am häufigsten verwendeten Substanzen aus dieser Gruppe sind Glibenclamid und Glimepirid. Nachdem nur zu Glibenclamid eine randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten vorliegt, sollte diese Substanz das Mittel der Wahl sein. Die Behauptung, dass unter Glimepirid weniger Hypoglykämien auftreten, ist durch aussagekräftige randomisierte Studien nicht belegt.

Für die Therapie gelten folgende Grundsätze:

1. Die Therapie sollte immer in niedriger Dosierung begonnen werden. Häufig sieht man schon mit 1 mg Glibenclamid eine deutliche Senkung des Blutzuckers.
2. Wegen der unsicheren Datenlage sollten Sulfonylharnstoffe bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nicht angewendet werden.
3. Wegen der größeren Hypoglykämiegefahr sollten Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden.
4. Bei Patienten mit Multimedikation sollten die Therapieziele und die Notwendigkeit der Gabe von Sulfonylharnstoffen überprüft werden.
5. Bei Absinken des HbA_{1c} unter 7 % sollte dringend überprüft werden, ob Sulfonylharnstoffe überhaupt noch notwendig sind.
6. Jeder Patient, der Sulfonylharnstoffe erhält, muss geschult sein, insbesondere über Auftreten, Verhinderung und Behandlung von Hypoglykämien. Auch sollten die Patienten auf Umstände hingewiesen werden, bei denen die Therapie vorübergehend unterbrochen werden muss.

Literatur

- 1 Franke H, Fuchs J: A new anti-diabetes principle; results of clinical research. Dtsch Med Wochenschr 1955; 80: 1449-1452.
- 2 Bänder A, Creutzfeldt W, Dorfmueller TH et al.: Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit N-[4-Methylbenzolsulfonyl]-N'-butyl-harnstoff (D 860) Klinische und experimentelle Untersuchungen. Dtsch Med Wochenschr 1956; 81: 823-846.
- 3 Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS et al.: Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 4: CD009008.
- 4 Hagen B, Groos S, Kretschmann J et al.: Qualitätssicherungsbericht 2014 Disease-Management-Programme in Nordrhein: <https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe14.pdf>. Letzter Zugriff: 20. März 2018.
- 5 Freichel M, Mengel K: Antidiabetika. In: Schwabe, U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2015. Springer-Verlag 2015, 402-405.
- 6 Nauck M: Werden DPP4-Hemmer Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes ersetzen? Pro. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 546.
- 7 Müller UA: Werden DPP4-Hemmer Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes ersetzen? Contra. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 547.
- 8 Gribble FM, Reimann F: Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia 2003; 46: 875-891.
- 9 Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) zuletzt geändert am 21. Januar 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAz AT 24. Mai 2016 B2). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3805/DMP-A-RL_2016-01-21_Servicedokument_Aenderungen-Anlagen-2und8.pdf. Letzter Zugriff: 26. Juni 2018.
- 10 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-ers4-lang.pdf>. Letzter Zugriff: 20. März 2018.

(Zitate 11–45 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

U. A. Müller erhielt keine persönlichen Honorare und hatte keine Berater-tätigkeit von/für pharma-zeutische Unternehmen; klinische Studien/ Forschungsförderung: Fresenius Medical Care, Roche Diagnostics, Medpace, HämoPharm, Pfizer.

Ein Interessenkonflikt wird von K. Farker, W. Kerner und B. Mühlbauer verneint.

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Alfons Müller, Jena
ua.mueller@med.uni-jena.de

PD Dr. med. habil. Katrin Farker, Jena
katrin.farker@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Karlsburg
prof.kerner@drguth.de

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen
b.muehlbauer@pharmakologie-bremen

- 11 Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J et al.: Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2: E162-175.
- 12 Inzucchi SE, McGuire DK: New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008; 117: 574-584.
- 13 Hong J, Zhang Y, Lai S et al.: SPREAD-DIMCAD Investigators: Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 1304-1311.
- 14 Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ, et al.: Review. SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 257-267.
- 15 Kim SH: Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians need to know? *Diabetes Metab J* 2015; 39: 468-477.
- 16 Nauck M, Meininger G, Sheng D et al. for the Sitagliptin Study 024 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194-205.
- 17 Nauck MA, Del Prato S, Meyer JJ et al.: Dapagliflozin versus Glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-2022.
- 18 Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al.: 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475-483.
- 19 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- 20 Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- 21 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
- 22 Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- 23 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al.; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
- 24 Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee and Investigators: Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-848.
- 25 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334.
- 26 Reise K, Hartung V, Müller N et al.: Prevalence of mild hypoglycaemia in people with diabetes type 1 and 2 and influencing factors in a tertiary care centre: a cross-sectional study. *Curr Res Diabetes Obes J* 2018; 6: CRDOJ.MS.ID.555690.
- 27 Wright AD, Cull CA, Macleod KM et al.; UKPDS Group: Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS 73. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 395-401.
- 28 Holstein A, Patzer OM, Machalke K et al.: Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 2012; 35: 972-975.
- 29 Müller N, Lehmann T, Gerste B et al.: Increase in the incidence of severe hypoglycaemia in people with Type 2 diabetes in spite of new drugs: analysis based on health insurance data from Germany. *Diabet Med* 2017; 34: 1212-1218.
- 30 Holstein A, Plaschke A, Egberts EH: Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467-473.
- 31 Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al.; ADVANCE Collaborative Group: Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410-1418.
- 32 Romley JA, Gong C, Jena AB et al.: Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2015; 351: h6223.
- 33 Parekh TM, Raji M, Lin YL et al.: Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1605-1612.
- 34 Müller N, Kämmer K, Kloos C et al.: Postprandial urine glucose self-monitoring reflects glycaemic control in relatively well controlled people with type 2 diabetes mellitus not treated with insulin: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2015; 32: 958-962.
- 35 Lipska KJ, Ross JS, Miao Y et al.: Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 356-362.
- 36 Kloos C, Müller N, Hartmann P et al.: High quality of Diabetes care based upon individualised treatment goals - a cross sectional study in 4784 patients in Germany. *Exp Clin Endocrin Diab* 2016; 124: 294-299.
- 37 Müller N, Khunti K, Kuss O et al.: Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. *Acta Diabetol* 2016; 54: 209-214.
- 38 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al.; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.
- 39 Stevens J, Truesdale KP, McClain JE et al. The definition of weight maintenance. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 391-399.
- 40 Zünkler BJ: Human ether-a-go-go-related (HERG) gene and ATP-sensitive potassium channels as targets for adverse drug effects. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 12-37.
- 41 Forst T, Hanefeld M, Jacob S et al.: Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 302-314.
- 42 Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG et al.: Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014; 311: 2288-2296.
- 43 Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al.; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society: Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887-897.
- 44 Nathan DM, Buse JB, Kahn SE et al.: Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care* 2013; 36: 2254-2261.
- 45 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf (letzter Zugriff: 28. Juni 2018). Köln, Dossierbewertung Auftrag: A12-11, Version 1.0, Stand: 29.11.2012; IQWiG-Berichte – Nr. 144.

Besseres Überleben unter Metformin?

Better survival with metformin?

Zusammenfassung

Wir berichten über eine Beobachtungsstudie (1) bezüglich der Sterblichkeit von Typ-2-Diabetikern, die entweder alleine mit Metformin oder mit Sulfonylharnstoffen ihre medikamentöse antidiabetische Behandlung begonnen hatten.

Zieschang, M.

Abstract

We report an observational study (1) which has investigated whether mortality risk differed after monotherapy of either metformin or sulfonylurea.

Der Mechanismus für die Entstehung von Laktatazidosen durch Metformin wurde vor Kurzem verstanden (2). Das Risiko für die Entstehung dieser Azidosen hängt vom Ausmaß der Nierenfunktion und von der Dosierung des Metformin ab (3). Früher scheint das Risiko von Laktatazidosen überschätzt worden zu sein. Es gibt sogar Hinweise darauf, dass Laktatazidosen, bei denen erhöhte Spiegel von Metformin nachgewiesen werden, eine bessere Prognose haben als Laktatazidosen anderer Ursache (4). Bei Patienten mit höchstgradiger Niereninsuffizienz ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min}$) wurde in Taiwan kein erhöhtes Risiko für Laktatazidosen festgestellt (5). Die Grenzwerte der Nierenfunktion für die Verordnung von Metformin wurden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erst kürzlich herabgesetzt (6): Es kann jetzt bis zu einer GFR von 30 ml/min mit $2 \times 500 \text{ mg}$ verabreicht werden.

Eine neue Beobachtungsstudie (1) vergleicht für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes die Sterblichkeit zwischen Patienten, die eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder mit Metformin begonnen hatten. Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten (Veteranen), die zwischen 2004 und 2009 mindestens ein Jahr vor Studienbeginn mit einer Monotherapie mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoffpräparat angefangen hatten. Sämtliche Informationen zur Therapie und dem primären Endpunkt Tod wurden den elektronischen Patientenakten entnommen, die eGFR wurde nach CKD-epi (7) berechnet. Aufgenommen wurden nur Patienten mit einer Ersttherapie des Diabetes mellitus – sie durften vorher keine andere medikamentöse Behandlung ihres Diabetes erhalten haben. Patienten mit einer $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ wurden wegen ihrer geringen Anzahl ebenfalls nicht berücksichtigt. Erfasst wurden Tod, Beendigung der Monotherapie oder Beginn einer anderen diabetischen Therapie. Die Beobachtungszeit dauerte vom 1. Januar 2004 bis 31. Dezember 2009.

Bei 175.296 Patienten, die entweder Metformin oder Sulfonylharnstoffe erhalten hatten, gab es 5121 Todesfälle. Es wurde eine geringere Sterblichkeit unter Metformin in allen GFR-Gruppen gefunden. Besonders stark sank die Sterblichkeit bei der Gruppe $\text{eGFR} = 30\text{--}44 \text{ ml/min}$ (12,1 weniger Tote/1000 Patientenjahre, Konfidenzintervall 5,2–19,0). Die Analyse wurde um potenzielle Confounder adjustiert: Alter, Nebenerkrankungen, kardiovaskuläre Medikation und andere. Die Hazard Ratio betrug zwischen 0,59 und 0,80 über die verschiedenen Grade der Niereninsuffizienz, d. h. unter Metformin war das Risiko zu sterben geringer (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Hazard Ratio (HR) bei Patienten, die entweder Metformin oder Sulfonylharnstoffe erhalten hatten (Einteilung der eGFR nach: (6))

Metformin/Sulfonylharnstoffe	HR (95 % CI)
Alle	0,64 (0,60–0,68)
eGFR > 90 ml/min	0,59 (0,50–0,70)
eGFR 60–89 ml/min	0,65 (0,60–0,71)
eGFR 45–59 ml/min	0,80 (0,71–0,91)
eGFR 30–44 ml/min	0,72 (0,51–1,01)

CI: Konfidenzintervall.

Fazit für die Praxis

Auch in dieser Beobachtungsstudie stellte sich heraus: Der Beginn einer medikamentösen antidiabetischen Therapie mit Metformin scheint eine gute Idee zu sein, die Patienten profitieren davon bezüglich ihres Überle-

bens. Das Risiko einer Laktazidose scheint geringer zu sein als früher vermutet. Die Patienten sollten bei Therapieeinleitung über mögliche Symptome informiert werden.

Literatur

- 1 Marcum ZA, Forsberg CW, Moore KP et al.: Mortality associated with metformin versus sulfonylurea initiation: a cohort study of veterans with diabetes and chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 155-165.
- 2 Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y et al.: Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510: 542-546.
- 3 Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF et al.: Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2218-2224.
- 4 Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME: Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int* 2015; 87: 308-322.
- 5 Hung S-C, Chang Y-K, Liu J-S et al.: Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 605-614.
- 6 EMA: Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500214235.pdf (letzter Zugriff: 14. Juni 2018). EMA/868987/2016; London, 12. Dezember 2016.
- 7 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

Körperliche Aktivität als Medikament

Physical activity as treatment

Zusammenfassung

Regelmäßige körperliche Aktivität wurde in zahlreichen prospektiven Kohortenstudien in den letzten Jahrzehnten untersucht. Übereinstimmend ergaben Studien an insgesamt über einer Million Probanden, dass durch körperliche Aktivität Gesamtmorbidität und -mortalität im Vergleich zu körperlich Inaktiven um 30–40 % gesenkt werden können. Dies gilt auch für eine größere Zahl von Krankheiten. Neben Prävention und Rehabilitation wird körperliche Aktivität zunehmend als Therapie bei Krankheiten mit guten Erfolgen eingesetzt. Dies gilt für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch für andere wie Stoffwechsel-, neurologisch-psychiatrische und viele andere Erkrankungen. Daraus entwickelte sich der Ansatz, körperliche Aktivität mit einem Rezept zu verordnen. Hierfür sind sportmedizinische Kenntnisse erforderlich. Der Einsatz dieses Rezeptes wird auch in Deutschland nachdrücklich empfohlen sowohl unter klinischen als auch unter ambulanten Bedingungen.

Löllgen, H.

Wismach, J.

Bachl, N.

Abstract

Regular physical activity has been studied in many and large prospective cohort studies over the last decades. Taken together, more than a million subjects have been included and demonstrated a risk reduction with regard to morbidity and mortality of about 30 to 40 %. This holds true for many diseases as well as for prevention and rehabilitation. Physical activity is also used for treatment of many diseases with positive results. This can be shown for many diseases such as cardiopulmonary, metabolic or neurologic/psychiatric diseases. Based on this approach, the exercise prescription was developed and is nowadays introduced to many European countries as exercise prescription for health. Details have been published by the European Federation of Sports Medicine (EFSMA) (12). Exercise prescription is strongly recommended for inpatients and discharged patients as well as for outpatients.

Einleitung

Im Rahmen der konservativen Medizinfächer wie Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Kardiologie, Neurologie oder Orthopädie erfolgt die Therapie bevorzugt mit Medikamenten, sofern keine Interventionen mit Endoskop, Katheter oder Operation notwendig oder möglich sind. Im Entlassungsbrief von Patienten aus diesen Abteilungen werden nicht selten vier bis sechs oder auch mehr als weitere Therapie empfohlen. Gelegentlich werden nicht medikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie angeraten. Berichte aus Rehakliniken empfehlen „sogar“ Änderungen des Lebensstils.

Scheinbar unbemerkt in der Klinik sind die Ergebnisse einer großen Zahl von prospektiven Kohortenstudien zur Wirkung von regelmäßiger körperlicher Aktivität geblieben, die seit nun mehr als 30 Jahren publiziert wurden und die an über einer Million von Probanden den gesundheitlichen Nutzen von Bewegung und körperlicher Aktivität für Prävention und zur Therapie bei vielen Krankheiten mit hoher Evidenz nachgewiesen haben (1-4). Es gilt heute als gesichert, dass Bewegungsmangel oder lange Sitzzeiten neben dem Rauchen die wichtigsten Risikofaktoren für verschiedene Krankheiten darstellen.

Gesundheit als eigenverantwortliches Verhalten

Die operationale Definition der Gesundheit setzt sich zusammen aus der Genetik (ca. 15 %), den Umwelteinflüssen allgemein, dem medizinischen Umfeld, der Wohn- und Le-

bensumwelt (Parkanlagen, Sporteinrichtungen, Wald etc. (ca. 30–35 %). Mit regelmäßiger körperlicher Aktivität kann ein Mensch mit gesundem Lebensstil (Tabelle 1) rund 50 % zur Gesundheit beitragen (6;7).

Tabelle 1:

Evidenzbasierte Empfehlungen zur körperlichen Aktivität bei verschiedenen Krankheiten

Koronare Herzkrankheit (Primär-, Sekundärprävention)	IA
Bluthochdruck	IA
Herzinsuffizienz	IA
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	IA
Schlaganfall (Prävention, Therapie)	IA
Krebserkrankungen (Dickdarm, Mammakarzinom)	IA
Prostatakarzinom	IIB
Fatigue-Syndrom	IA
Osteoporose (Bewegung mit Belastung durch eigenes Körpergewicht)	IA
Metabolisches Syndrom	IA
Diabetes mellitus	IA
Chronische obstruktive Atemwegserkrankung	IA
Chronische Niereninsuffizienz sowie Dialysebehandlung	IA
Depression	IA
Kognitive Funktion	IA
Demenz, Morbus Alzheimer	IB
Neurologische Erkrankungen (Morbus Parkinson, Fibromyalgie)	IA
Sturzneigung	IA

**Wirkungen regelmäßiger körperlicher Aktivität:
physiologische Anmerkungen**

Regelmäßige körperliche Aktivität hat vielfältige Auswirkungen auf die Organe und Organfunktionen. Primäre Veränderungen finden in der arbeitenden Muskulatur statt. Bei Steigerung von Umfang und Intensität des Trainings kommt es zu Anpassungen des Herz-Kreislauf-Systems, einer Blutdrucksenkung und der verbesserten Endothelfunktion. Weiterhin wird die allgemeine Stoffwechselfunktion optimiert, neurologische Anpassungen erfolgen bis hin zu einer verbesserten kognitiven Funktion (Abbildung 1). Diese Veränderungen erfolgen auch auf molekularer Ebene (1;4;5). Ebenso kann das muskuloskelettale System gestärkt werden.

Körperliche Aktivität zur Prävention

Regelmäßige körperliche Aktivität wird zur Prävention, Therapie und Rehabilitation heute evidenzbasiert empfohlen und eingesetzt (1;2;4;5;8). Gesichert ist seit vielen Jahren (8), dass regelmäßige körperliche Aktivität präventiv wirkt (z. B. koronare Herzkrankheit um

30–40 %) oder verzögert deren Entstehen (z. B. Demenz). Eine große Zahl von Studien zur körperlichen Fitness, gemessen als die maximal mögliche Belastung auf dem Fahrradergometer oder Laufband, zeigt, dass eine hohe Fitness eine zuverlässige Prävention in den folgenden Jahren und Jahrzehnten (!) verschiedener Krankheiten darstellt (1;4;9) (Tabelle 1).

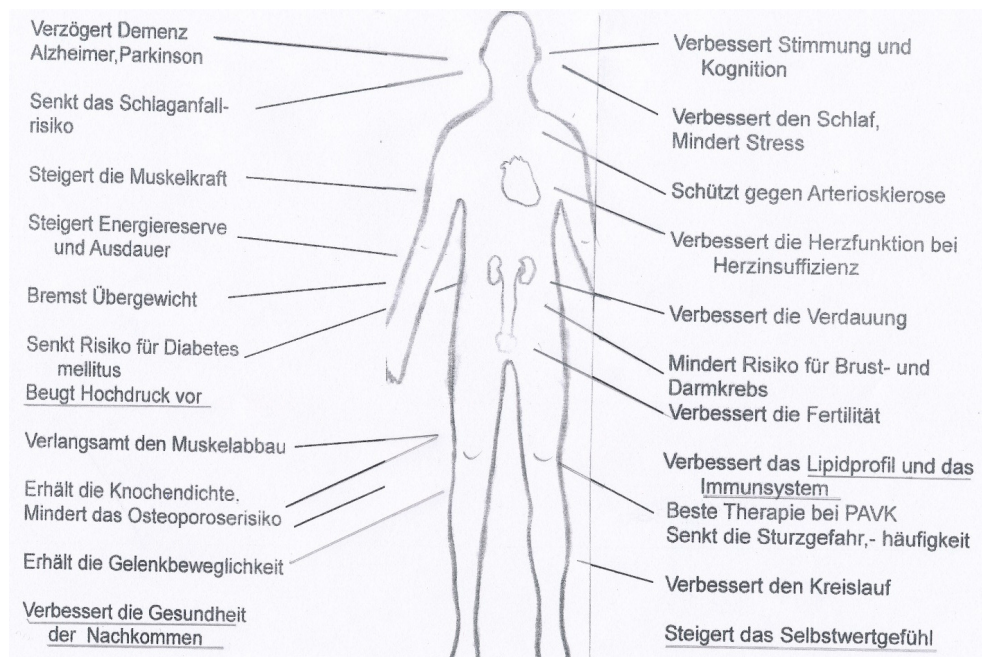


Abbildung 1: Auswirkungen der körperlichen Aktivität auf die Organe (modifiziert nach Rowe, Circulation 2012)

Trainingsintensität und Trainingsumfang

Für Menschen mit langjährigem Bewegungsmangel oder Inaktivität ist der Einstieg zur Aktivität mitunter schwierig. Entscheidend ist aber, dass bei individueller Dosierung moderates Training bereits nachweisbare Wirkungen zeigt (Abbildung 2). Daraus folgt, dass der wichtigste Schritt der von der Inaktivität zur Aktivität ist, wie auch immer (Abbildung 2). Bereits schnelles Spazieren gehen oder „Nordic Walking“ haben positive Auswirkungen. Aber auch Aktivität im täglichen Leben gehören hierher wie Treppensteigen, Einkaufen zu Fuß. Wer so beginnt und lernt, erfährt die positive Auswirkungen bereits im Alltag.

Körperliche Aktivität als Therapie

Der Vergleich der körperlichen Aktivität mit der Medikamentenwirkung zeigt, das erstere meist überlegen ist. Regelmäßige körperliche Aktivität wirkt also stärker und wirkt vor allem pleiotrop, das heißt diese „Maßnahme“ Bewegung hat vielfältige positive Wirkungen, wie sie bei wenigen Medikamenten beobachtet werden (Abbildung 1).

Aus epidemiologischer Sicht führt regelmäßige körperliche Aktivität zu einer nachhaltigen Senkung von Morbidität und Mortalität, mehr als die meisten Medikamente. Diese positiven Wirkungen bei Krankheiten führten zum Konzept, wonach körperliche Aktivität oder Bewegung wie ein Medikament wirkt und daraus ein Rezept für Bewegung entwickelt

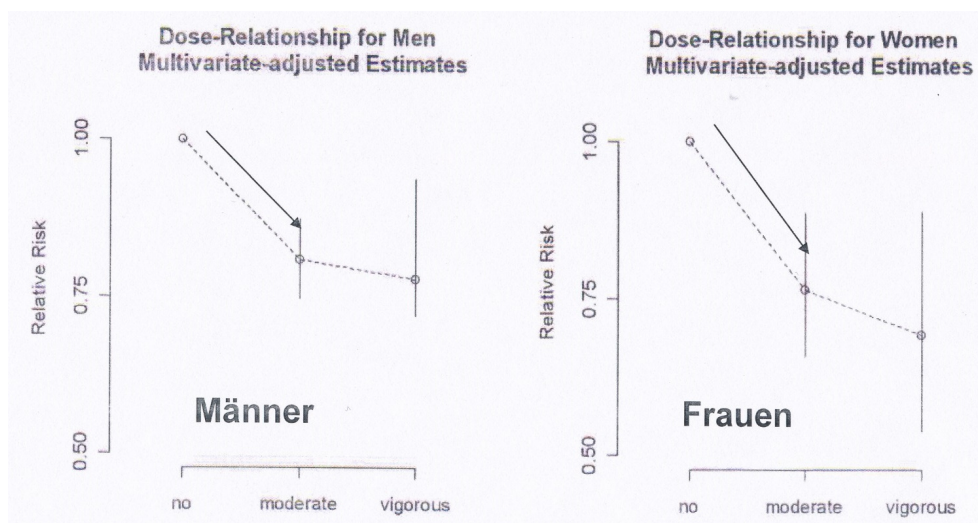


Abbildung 2: Körperliche Aktivität und zukünftige Mortalität (Löllgen et al. 2009)

Man erkennt die ausgeprägte (und entscheidende) Risikominderung beim Wechsel von Inaktivität (100 %) zu moderater Aktivität (Pfeil), die weitere Steigerung zur intensiven körperlichen Aktivität zeigt eine eher geringe Abnahme des Risikos.

wurde („exercise prescription for health“) (10-12). Körperliche Aktivität kann und „sollte daher dem Patienten wie ein Rezept“ empfohlen und verordnet werden (11). Zudem ist körperliche Aktivität preiswerter als die meisten Medikamente.

Körperliche Aktivität als Medikament

Körperliche Aktivität hat zahlreiche und gesicherte Indikationen, kann individuell als personalisierte Therapie dosiert werden, es besteht eine nicht lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, nachweisbar bestehen zahlreiche somatische und psychosomatische Wirkungen, die Nebenwirkungen sind gering und Kontraindikationen gibt es fast keine (Abbildung 2). Somit wirkt körperliche Aktivität vergleichbar einem sehr wirksamen Medikament oder sogar besser, besser auch als eine der neuen Polypillen. Bedeutsam ist, dass eine Trainingswirkung bei Gesunden und Kranken immer in der „arbeitenden“ Muskulatur beginnt, somit bei der häufigen „Sarkopenie“ chronisch Kranker die Voraussetzung für eine körperliche Aktivität schafft.

Krankheiten und körperliche Aktivität als Therapie (Tabelle 1)

Bei der koronaren Herzkrankheit führt körperliche Aktivität zu einer gesicherten Senkung der Mortalität um 30–40 %. Mehrere Metaanalysen belegen diese Zahlen. Körperliche Aktivität nach einem Infarkt ist somit ein absolutes Muss der zukünftigen gesunden Lebensführung, durch die Teilnahme an Herzgruppen wird der Effekt verstärkt (1;4;5).

Bei arteriellem Bluthochdruck senkt körperliche Aktivität die systolischen Werte im Mittel zwischen 5 und 10 mmHg, ein zusätzliches Krafttraining senkt, nach neueren Studien, auch den Blutdruck, die Kombination wirkt am stärksten Blutdruck senkend. In einer großen Studie konnte zudem der wichtige Nachweis geführt werden, dass auch harte Endpunkte wie die Mortalität beim Hochdruck durch körperliche Aktivität gesenkt werden (z. B. (13)).

Die Herzinsuffizienz war früher eine Indikation zur körperlichen Schonung. Seit Jahren ist belegt, dass das Gegenteil, also ein dosiertes Training zu einer Besserung der kardialen Funktion führt und Morbidität und Mortalität senkt (1). Eine Langzeitstudie konnte belegen, dass die Wirkungen einer körperlichen Aktivität auch nach einer Beobachtung von zehn Jahren noch bestehen.

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wirkt ein konsequentes Gehtraining besser oder gleich einer Gefäßdilatation mit Stenteinlage (14).

Beim Diabetes mellitus ergibt sich ein vergleichbares Bild. Als kausale Therapie senkt körperliche Aktivität den Medikamenten- oder Insulinverbrauch, die Insulinresistenz nimmt ab. Langfristig werden die harten Endpunkte wie Morbidität und Mortalität um bis zu 40 % signifikant vermindert (15). Die Therapie eines neu entdeckten Diabetes mellitus ohne körperliche Aktivität, neben Diät und ggf. Medikamenten, wird als Behandlungsfehler angesehen.

Positive Wirkungen der Bewegung sind mittlerweile bei vielen Lungenkrankheiten beschrieben worden (1).

Patienten mit chronischer Nierenkrankheit zeigen eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und z. T. auch der Nierenfunktion. Dialysepatienten mit regelmäßigem Bett-Ergometertraining weisen eine bessere Leistungsfähigkeit auf, die Dialysedauer kann mitunter verkürzt werden (16). Ergometertraining während der Dialyse sollte heute zum Standard einer Begleittherapie gehören.

In der Onkologie wird inzwischen körperliches Training als wesentlicher Bestandteil der Therapie angesehen, vor allem während einer Chemotherapie. Frauen mit Brustkrebs oder Männer mit Darm- und Prostatakrebs profitieren von einem solchen Training. Dies gilt mittlerweile auch für die anderen Krebsarten, insbesondere dann, wenn kardiodepressive Medikamente gegeben werden (1). Eine Osteoporose wie auch degenerative Wirbelsäulenbeschwerden können am besten mittels körperlicher Aktivität behandelt werden, aber nur mit Sportarten, bei denen das Körpergewicht getragen wird, also Gehen, Laufen, Walking oder Skilanglauf. Aus dem neurologischen Spektrum gelten Morbus Parkinson sowie ein durchgemachter Schlaganfall als absolute Indikationen zur Bewegungstherapie.

Beim Fatigue-Syndrom ist körperliche Aktivität derzeit die einzige effektive Behandlungsform (17). In der Psychiatrie gilt regelmäßige Bewegung wie Wandern oder Radfahren bei Depression als wichtige und wirksame Begleittherapie, bei bipolaren Erkrankungen wird derzeit die zusätzliche Therapie mit körperlicher Aktivität diskutiert.

Als Prävention einer Demenz hat sich bisher nur regelmäßige körperliche Therapie neben Lebensstiländerung (Nichtrauchen, Ernährung, Gewicht) als wirksam erwiesen (18;19), wenngleich eine aktuelle Metaanalyse die Evidenz kritischer sieht (20). Für die Therapie bei Demenz verbessert Training die Stimmung der Patienten und deren Kooperation, zugleich sinkt die Sturz- und Verletzungsgefahr. Bemerkenswert ist, dass in Tierversuchen die Neurogenese im Hippokampus durch körperliches Training deutlich gesteigert werden kann (21).

Präkonditionierung

Von zunehmend großer Bedeutung ist körperliche Aktivität als kurzfristig eingesetztes Training zur Präkonditionierung (Preconditioning) vor interventionellen Eingriffen und Operationen (22). Hierbei sind aber spezielle sportmedizinische oder sportkardiologische Kenntnisse erforderlich.

Rehabilitation

Körperliche Aktivität ist ein wesentlicher, wenn nicht der wesentliche Teil einer Rehabilitation. Hier wird auf die entsprechenden Übersichtsarbeiten und Leitlinien verwiesen (12).

Körperliche Aktivität und Klinik

Die Aufzählung und Beschreibung der positiven Wirkungen körperlicher Aktivität steht in krasssem Gegensatz zur Empfehlung und Umsetzung in Klinik und Praxis. In den Entlassungsbriefen der Kliniken wird meist eine große Zahl von Medikamenten empfohlen, es fehlen aber häufig im Rahmen der Entlassung konkrete Hinweise zur körperlichen Aktivität. Grund hierfür ist das fehlende Wissen um die Fachinhalte Sportmedizin, welches in der Approbationsordnung sowie in den Curricula der Facharztweiterbildungen nicht enthalten ist. Aber: Jeder Arzt und Facharzt sollte auf dem Gebiet der körperlichen Aktivität Basiswissen haben.

Jeder Arzt sollte bei jedem Patientenkontakt nach der körperlichen Aktivität fragen als Teil der Anamnese und als fünftes vitales Zeichen.

Trainingsberatung mit dem Rezept für Bewegung (Abbildung 3)

Die derzeitige allgemeine Trainingsempfehlung für Freizeitsportler verschiedener Fachgesellschaften lautet:

Moderate aerobe Ausdauerbelastungen 150 min/Woche oder mehr, an 3–5 Tagen mit jeweils 15–30 min (Borg-Wert 11–13) oder 75 min/Woche intensives Ausdauertraining (Borg-Wert 12–16) oder eine Kombination aus beidem, sowie 2 x /Woche Krafttraining mit mehreren Übungen und mehrfachen Wiederholungen (5- bis 10-mal). Für Einsteiger, aber auch Patienten, gilt: Beginn mit niedriger Intensität und langsame Steigerung unter sportärztlicher Beobachtung.

Dazu kommen immer regelmäßige Aktivitäten im täglichen Leben wie Treppen steigen, intensive Gartenarbeit, zu Fuß einkaufen und zur Post, regelmäßige Gymnastik, Flexibilitätsübungen, ggf. sensomotorisches Training. Dieses Vorgehen wird im Rezept für Bewegung festgehalten (Abbildung 3). Ein Training ist ohne jede Altersbegrenzung möglich, auch in hohem Alter. Wichtiger aber ist der Beginn möglichst in früheren Jahren, hierdurch wird die Selbstbestimmung und Selbständigkeit im Alter länger und besser erhalten.

Zur Verordnung eines Rezeptes ist eine Beratung für körperliche Aktivität durch den Arzt notwendig. Diese Beratung wird nach dem neuen Präventionsgesetz nicht durch eine EBM-Ziffer vergütet. Eine solche Beratung ist Voraussetzung zur Änderung des Lebensstils, auch im Rahmen einer sportärztlichen Vorsorgeuntersuchung, bei Vorsorgeuntersuchungen oder im Rahmen eines DMP. Diese Untersuchung wird von Krankenkassen außerhalb des Budgets oft vergütet.

Weitere ausführliche Erläuterungen und zum Rezept finden sich auf der EFSMA-Homepage (12).

Rezept für Bewegung




Rezept für Bewegung

Ausdauertraining (vorher 3 – 5 min. Aufwärmen)

..... 3 x /Woche, 30 min/ Einheit

Intensität

Herzfrequenz: 120 bis 140 /min

Borg-Wert : 11-13

Art des Trainings: () Gehen ☒ Walking (Schnelles Gehen)
 () Nordic Walking ☒ Laufen ☒ Schwimmen
☒ Radfahren

sonstiges:

Ergometertraining 75 Watt / 3 min. ;Aufwärmen;
125 Watt über 20 Minuten

Krafttraining:

30 % 1 RM 10 Wiederholungen 2 Einheiten (Muskelgruppen)

Gymnastik : Balance - Koordination - Übungen 2-3 mal /Woche

Sensomotorisches Training ... mal/Woche

Weitere Sportarten : Golf, Tanzen , Tennis

Unterschrift: Arzt  Datum 2020

Bei Luftnot, unregelmäßigem Puls, Herzschmerzen
 oder Schwindel unterbrechen Sie den Sport
 und suchen Sie umgehend den Hausarzt auf.

Abbildung 3: Rezept für Bewegung (www.efsma-scientific.eu)

Aufgeführt sind die Angaben zur Frequenz, Intensität und Art des Trainings, der Herzfrequenz und ggf. zum Ergometertraining und Krafttraining. Diese Angaben sind vom Arzt auszufüllen.

Tabelle 2: Entlassungsrezept des Krankenhauses oder der Facharztpraxis (Beispiel):

-> In jedem Arztbrief Hinweise auf regelmäßige körperliche Aktivität.

1. Medikamente:

Betablocker

Antidiabetikum

Thrombozytenaggregationshemmer

...etc.

2. Regelmäßige körperliche Aktivität:

4 x/Woche moderates Ausdauertraining von 15–30 min Dauer je Einheit mit Herzfrequenz zwischen 110–130/min; Borg-Wert 11–13 – Art des Sportes: schnelles Gehen, Walking, Nordic Waling, Radfahren, auch e-Bike, Schwimmen etc.

Eventuell Ergometertraining mit ... Watt über 20–30 min pro Trainingseinheit

Krafttraining 2 x/Woche (sehr gute Anleitungen über BzGA, Köln)

Interessenkonflikte

H. Löllgen hat ein Vortragshonorar der Firma Wörwag erhalten sowie Honorare als Cardiology Consultant der ESA, Köln.

Ein Interessenkonflikt wird von J. Wismach und N. Bachl verneint.

Fazit für die Praxis

Regelmäßige körperliche Aktivität ist ein wichtiger Bestandteil zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Gesundheit. Körperliche Aktivität hat vielfältige positive Auswirkung auf somatische und psychosomatische Funktionen, sie kann in ihrer Wirkung gleich einem Medikament betrachtet und eingesetzt werden. Körperliche Aktivität sollte mit einem Rezept für Bewegung verordnet werden, sowohl in der Klinik bei Entlassung als auch im niedergelassenen Bereich (Tabelle 2). Bei der Beratung

ist darauf hinzuweisen, dass jeder Mensch, ob gesund oder krank, wesentlich zur eigenen Gesundheit selber beitragen kann, wenn er die vier wichtigen Säulen eines gesunden Lebensstils beachtet:

1. Nichtraucher,
2. regelmäßige Bewegung,
3. gesunde, mediterrane Kost,
4. möglichst Normalgewicht.

Literatur

- 1 Löllgen H: Bedeutung und Evidenz der körperlichen Aktivität zur Prävention und Therapie von Erkrankungen Dtsch med. Wschr. 2013, 138: 2253-2259.
 - 2 Piepoli M F, Hoes AW, Agewall S et al.: 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice guidelines. Europ Heart J 2016; 37: 2315-2381.
 - 3 Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G: Primary prevention by physical activity: An updated meta-analysis with different intensity categories. Int J Sports Med 2009, 30: 213-224.
 - 4 Schuler G (Hrsg.): Körperliche Aktivität und Krankheit. Berlin: Verlag DeGruyter, 2017.
 - 5 Bachl N, Löllgen H, Tschan H, Wackerhage H, Wessner B (Hrsg.): Molekulare Sport- und Leistungsphysiologie. Wien: Springer-Verlag, 2018.
 - 6 Khera AV, Emdin CA, Drake I et al.: Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. N Engl J Med 2016; 375: 2349-2358.
- (Zitate 7–22 siehe folgende Seite.)

Hinweis:

Eine Kostenübernahme für eine „Ärztliche Verordnung für Rehabilitationssport/Funktions-training“ kann mit dem Muster 56 beantragt werden:
http://www.kbv.de/media/sp/Muster_56.pdf.

Prof. Dr. med. Herbert Löllgen, Remscheid
herbert.loellgen@gmx.de

Dr. med. Jürgen Wismach, Berlin
jwismach@gmx.de

Prof. Dr. med. Norbert Bachl, Wien
norbert.bachl@univie.ac.at

- 7 Puthuchery Z, Skipworth JRA, Rawal J et al.: Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Med* 2011; 41: 845-859.
- 8 Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL et al.: The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality in men. *New Engl J Med* 1993; 328: 538-545.
- 9 Kokkinos PF, Faselis C, Myers J et al.: Cardiorespiratory fitness and incidence of major adverse cardiovascular events in US veterans: a cohort study. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 39-48.
- 10 Löllgen H, Wismach J, Kunstmann W: Das Rezept für Bewegung. Einsatzmöglichkeiten für Arzt und Patient. *Kliniker* 2013, 42: 416-420.
- 11 Rödger L, Jonsdottir IH, Börjesson M: Physical activity on prescription (PAP): self – reported physical activity and quality of life in a Swedish primary care population, 2 year follow-up. *Scand J Prim Health Care* 2016; 34: 443-452.
- 12 EFSMA (European Federation of Sports Medicine Association): <http://www.efsma-scientific.eu>. Letzter Zugriff: 28. Juni 2018.
- 13 Rossi AM, Dikareva A, Bacon SL et al. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012; 30: 1277-1288.
- 14 Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG et al.: Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012; 125: 130-139.
- 15 Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R et al.: Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and metaanalysis. *Arch Int Med* 2012; 172: 1285-1295.
- 16 Anding K, Bär T, Trojaniak-Hennig J et al.: A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open* 2015; 5: e008709.
- 17 Clauw DJ: Guided graded exercise self-help as a treatment of fatigue in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2017; 390: 335-336.
- 18 Hörder H, Johansson L, Guo X et al.: Midlife cardiovascular fitness and dementia A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology* 2018; 90: e1298-e1305.
- 19 Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, B Rattray: Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52: 154-160.
- 20 Brasure M, Desai P, Davila H et al.: Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168: 30-38.
- 21 Erickson KI, Voss MW, Prakash RS et al.: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108: 3017-3022.
- 22 Thijssen DHJ, Redington A, George KP, Hopman MTE, Jones H: Association of exercise preconditioning with immediate cardioprotection. A review. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 169-176.

Übersichtsarbeiten

Diagnostik und Management der akuten und rezidivierenden Gicht

Die neuen US-amerikanischen Leitlinien im Vergleich zu den deutschen Leitlinien

Diagnosis and management of acute gout and recurrent gout attacks

The new ACP guidelines in comparison with the German guidelines

Zusammenfassung

Im November 2016 wurden vom American College of Physicians (ACP) die neue US-amerikanische Leitlinie (LL) (1) zum Management von Gicht und rezidivierender Gicht veröffentlicht. Sie gibt in ihrer Zusammenfassung nur vier Empfehlungen:

- „1. Die ACP empfiehlt zur Behandlung eines Gichtanfalls Kortikosteroide, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder Colchicin.
2. Die ACP empfiehlt, dass wenn mit Colchicin therapiert wird, dies mit niedriger Dosis erfolgen soll (initial 1,2 mg + 0,6 mg nach 1h, ab Tag 2 dann 0,6 mg zweimal täglich).
3. Die ACP rät in den meisten Fällen davon ab, eine Langzeittherapie mit Harnsäuresenkern nach dem ersten Gichtanfall oder bei Patienten mit nicht häufigen Gichtanfällen (< 2/Jahr) zu beginnen.
4. Die ACP empfiehlt Ärzten, bevor sie zur Einnahme von Harnsäuresenkern raten, die Nutzen und Risiken, die Kosten, die individuellen Wünsche sowie die eventuell notwendige Anfallsprophylaxe mit ihren Patienten zu besprechen.“

Die gleichzeitig erschienene Neufassung der Gicht-Diagnostikleitlinie (2) der ACP empfiehlt in ihrer Zusammenfassung nur: „Die ACP empfiehlt die Untersuchung von Synovialflüssigkeit (nur), wenn die klinische Beurteilung einer möglichen Gicht nicht ausreicht und weitere Diagnostik erforderlich macht.“

Prautzsch, H.

Abstract

In November 2016, the American College of Physicians (ACP) released its new guideline 'Management of Acute and Recurrent Gout'. In its abstract, it mentioned only four recommendations:

- '1. ACP recommends that clinicians choose corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or colchicine to treat patients with acute gout.
2. ACP recommends that clinicians use low-dose colchicine when using colchicine to treat acute gout.
3. ACP recommends against initiating long-term urate-lowering therapy in most patients after a first gout attack or in patients with infrequent attacks.
4. ACP recommends that clinicians discuss benefits, harms, costs, and individual preferences with patients before initiating uratelowering therapy, including concomitant prophylaxis, in patients with recurrent gout attacks.'

In the abstract of its simultaneously released guideline 'Diagnosis of Acute Gout' it recommends only: 'ACP recommends that clinicians use synovial fluid analysis when clinical judgement indicates that diagnostic testing is necessary in patients with possible acute gout.'

Widersprüchliche Leitlinienempfehlungen

In Deutschland gibt es derzeit zwei Leitliniengruppen, die sich mit der Gicht beschäftigen.

Die ersten deutschen S1-Leitlinien zur Gicht wurden von der Deutschen Gesellschaft für

Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) im September 2013 veröffentlicht:

- „Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung“ (3),
- „Häufige Gichtanfälle und Chronische Gicht in der hausärztlichen Versorgung“ (4).

Im Jahr 2015 wurde die „DEGAM-Patienteninformation Gicht“ veröffentlicht (5). Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) veröffentlichte im April 2016 eine S2-Leitlinie (6) mit dem Titel „Gichtarthritis (fachärztlich)“. Die DGRh stellt aber klar, dass sich ihre Leitlinie (entgegen des Titels) auch „... an andere Ärzte...“ richtet.

Die Empfehlungen dieser Leitlinien widersprechen sich teilweise erheblich. Die DGRh erwähnt die Leitlinie der DEGAM nicht und erklärte: *„In Deutschland existieren bisher keine einheitlichen Versorgungsleitlinien für die Gichtarthritis.“*

Diagnostik

Die ACP und die DEGAM empfehlen, die Diagnose klinisch zu stellen und weitere Diagnostik (z. B. Untersuchung von Synovialflüssigkeit) nur bei untypischen Fällen. Die DGRh empfiehlt hingegen: *„Bei Patienten mit möglicher Gichtarthritis sollte eine Gelenkpunktion zum definitiven Nachweis von Natriumuratkristallen durchgeführt werden.“*

Die DGRh sieht im erläuternden Text eine klinische Diagnosestellung nur dann als gerechtfertigt an, wenn die Punktion nicht möglich ist. Evidenzen für einen möglichen Vorteil dieser Empfehlung gegenüber der bestehenden Leitlinienempfehlung der ACP und der DEGAM werden nicht genannt. Mögliche Nachteile der Punktion werden nicht thematisiert, z. B.:

- eine mögliche unnötige Blockierung von knappen Ressourcen,
- eine mögliche unnötige Verzögerung der Diagnosestellung und des Therapiebeginns,
- möglicherweise verursacht die diagnostische Punktion aller Gichtfälle mehr iatrogene septische Arthritiden als primär entdeckt werden könnten. Bei immunkompetenten Patienten ohne intraartikuläre Injektion, ohne Trauma oder Operation in der Anamnese sind septische Monoarthritiden extrem selten.

Die ACP weist auf insgesamt acht verschiedene klinische Diagnosescores hin, die in elf Studien untersucht wurden. Es kann laut ACP aufgrund der vorliegenden Daten nicht gesagt werden, welcher Score zu bevorzugen wäre. Die DGRh erwähnt zwei Scores. Die DEGAM gibt für die Stellung der initialen Arbeitsdiagnose die folgende Definition, die sie vom britischen Nationalen Gesundheitsdienst (NHS 2012) übernommen hat: *„rasch einsetzende Entzündung eines Gelenks mit Überwärmung, die oft innerhalb von wenigen Stunden meist innerhalb des ersten Tages die maximale entzündliche Aktivität erreicht.“*

Therapie des akuten Gichtanfalls

In der Therapie des Gichtanfalls sind sich die drei Leitlinien im Wesentlichen einig, d. h. es werden Kortikosteroide, NSAR oder low-dose (s. o.) Colchicin empfohlen. Die DEGAM setzt Colchicin auf einen Reserveplatz. Die DEGAM, die DGRh und andere Autoren wie z. B. die US-amerikanische Gesellschaft für Rheumatologie (7) empfehlen gegebenenfalls auch die Kombination aus mehreren dieser drei Medikamentengruppen. Diese Empfehlung

beruht auf pathophysiologischen Überlegungen und wurde bisher in keiner Studie mit einer der drei Standardtherapien verglichen. Ob der erhoffte Zusatznutzen überhaupt besteht und falls ja, ob dieser dann die zu erwartenden vermehrten Nebenwirkungen überwiegt, ist somit noch nicht geklärt.

Ab wann soll die Harnsäure gesenkt werden?

Die DEGAM empfiehlt: „*Beginn einer Dauertherapie frühestens zwei Wochen nach dem akuten Gichtanfall*“. Die DGRh empfiehlt, dass ab dem Beginn einer Behandlung eines ersten akuten Anfalls mit Harnsäuresenkern behandelt werden kann. Sie beruft sich dabei auf die Studie von Taylor et al. (2012) (8) bei der (n = 26) Patienten gleich oder (n = 25) zehn Tage nach Beginn eines Gichtanfalles mit Allopurinol 300 mg behandelt wurden. Unter dieser Kombinationstherapie ließ sich auf einer visuellen Analogskala (VAS) in den ersten zehn Tagen kein Unterschied bei der Schmerzintensität zwischen den beiden Gruppen ausmachen. Danach wurde die Schmerzintensität nicht mehr erfasst. Alle Patienten erhielten zusätzlich ab Tag 1 Indometacin 3 mal 50 mg/d für zehn Tage und auch ab Tag 1 Colchicin 2 mal 0,6 mg/d für 90 Tage. Für die Detektion von möglichen zusätzlichen Gichtanfällen war die Studie unterpowert. Durch die im Studiendesign gewählte anfängliche Maximaltherapie und weitergeführte Anfallsprophylaxe auf Gichtakuttherapieniveau mit Colchicin traten während der Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen in beiden Gruppen zusammen insgesamt nur fünf weitere Gichtanfälle auf.

Die Empfehlung der DEGAM findet sich so in vielen Veröffentlichungen und Leitlinien wieder. Der Grund ist die für viele Ärzte so nicht erwartete erhebliche Erhöhung der Gichtlast (initial ca. dreifach) durch den Beginn einer Therapie mit Harnsäuresenkern. Auch die DGRh stellt fest, dass „*Schwankungen des Serumharnsäurespiegels wiederum Gichtanfälle begünstigen können*“. Das sehen alle Leitlinien zur Gicht so und zwar wahrscheinlich für mindestens sechs Monate. Die DGRh dazu: „*Mit Beginn der harnsäuresenkenden Therapie können erneute Gichtanfälle durch die Mobilisation des Harnsäurepools auftreten*.“ Dass diese „*Mobilisation der Harnsäure*“ die Ursache für die zusätzlichen Gichtanfälle sein soll, lässt sich nicht einfach nachvollziehen. Allopurinol und Febuxostat, beides sind Xanthinoxidasehemmer, reduzieren die Entstehung von Harnsäure, sie kann dadurch aus möglicherweise bestehenden Depots vermehrt in Lösung gehen. Warum dies initial zu mehr Gicht führt, ist derzeit unbekannt. Ein schlüssiges pathophysiologisches Konzept hierfür existiert derzeit nicht.

Bei welchen Patienten soll die Harnsäure medikamentös gesenkt werden?

Die ACP und die DEGAM empfehlen dies nur bei Patienten mit hoher Gichtlast, z. B. bei mehr als einem respektive zwei Gichtanfällen im Jahr. Die DGRh empfiehlt diese Therapie ab dem ersten Gichtanfall: „*erfolgt keine harnsäuresenkende Behandlung, kann sich bei dauerhaft erhöhter Serumharnsäure eine tophöse Gicht entwickeln*.“ Die Behandlung wird von der DGRh also für eine Erkrankung empfohlen, die noch gar nicht da ist, bei den meisten Patienten auch nicht eintritt und wenn sie einträte, bei diesen auch dann noch gut behandelbar wäre.

Eine Abwägung, dass man so auch Menschen unnötig mit nebenwirkungsträchtigen Medikamenten behandeln muss, und somit der Schaden den Nutzen der Therapie auch übersteigen könnte, findet sich in der DGRh-Leitlinie nicht. Dort heißt es: „*Deshalb ist eine medikamentöse Harnsäuresenkung als kausale Behandlung der zugrundeliegenden Hyperurikämie zur Verhinderung weiterer Uratablagerungen erforderlich.*“ Der Hinweis, dass viele Menschen mit sehr hoher Harnsäure keine Gicht bekommen und auch keine Uratablagerungen bilden, fehlt. Auch Patienten mit sehr niedriger Serumharnsäure können sehr wohl eine Gicht bekommen. Am Mäusemodell konnte gezeigt werden, dass freie Harnsäurekristalle im Kniegelenk in hoher Konzentration keine Gicht erzeugen, freie Fettsäuren in hoher Konzentration auch nicht, aber aus beidem zusammen ein Gichtanfall resultiert (9). Diese Evidenzen zeigen, dass Harnsäure bei der Entstehung der Gicht nur ein Risikofaktor unter mehreren ist.

Es besteht kein begründeter Zweifel, dass durch Harnsäuresenker bei langjähriger Einnahme eine vorhandene Gichtlast gesenkt werden kann. In offenen Anwendungsstudien zeigen sich über Jahre immer weitere sinkende Anfallsraten, die nach fünf Jahren nahe Null liegen. Nach Therapiebeginn gehen bei schwer an Gicht Erkrankten die Tophi relativ rasch zurück. Leider gibt es keine Studie, die über längere Zeit die harnsäuresenkende Therapie gegen Placebo verglichen hat. Deshalb ist der Zeitpunkt, an dem die Gichtlast der Patienten unter den Ausgangszustand sinkt, nicht sicher. Die ACP schließt indirekt aus den derzeit vorliegenden Daten: eventuell nach zwölf Monaten.

Wie soll die Therapie mit Harnsäuresenkern überwacht werden?

In der ACP-Leitlinie werden die folgenden zwei Optionen beschrieben:

- Anpassung der Therapie an die klinische Wirkung der Therapie auf die Gicht (Anfallshäufigkeit, Wirkung auf Uratablagerungen)
- „Treat to Target“, d. h. ggf. Therapieintensivierung bis ein bestimmter Zielwert der Serumharnsäure (HS) erreicht ist.

Die ACP weist darauf hin, dass diese beiden Strategien bisher nicht längerdauernd gegen Placebo und überhaupt noch nicht gegeneinander verglichen wurden.

Von der DGRh-Leitliniengruppe wird ausschließlich das Erreichen von sehr niedrigen HS-Zielwerten erwähnt (Zielwert $< 6 \text{ mg/dl}$ bzw. $< 360 \mu\text{mol/l}$). Bei Patienten mit Tophi soll $< 5 \text{ mg/dl}$ ($< 300 \mu\text{mol/l}$) erreicht werden. Sie schreibt: „Die Absenkung der Serumharnsäure $< 6 \text{ mg/dl}$ hat auch eine Abnahme der Tophusgröße zur Folge“. Dazu ist zu bemerken, dass sich Tophi z. B. bei Becker et al. 2005 (10) in der Allopurinol-Gruppe (300 mg) gleich gut zurückbildeten wie in den beiden Febuxostat-Gruppen (80 mg und 120 mg), obwohl in der Allopurinol-Gruppe die Serumharnsäure signifikant weniger stark gesenkt wurde und der HS-Zielwert signifikant weniger schnell und weniger oft erreicht wurde.

Die DEGAM empfiehlt, eventuell die HS mit zu berücksichtigen, wenn man die Gicht klinisch nicht ausreichend bessern kann.

Umgang mit Interessenkonflikten in den drei Leitliniengruppen

Die ACP hat im Internet zu jeder Sitzung der Leitliniengruppe veröffentlicht, welches Mitglied anwesend war und welche möglichen Interessenkonflikte deklariert wurden. Zwei namentlich genannte Mitglieder wurden wegen möglicher Interessenkonflikte von der Teilnahme an allen Abstimmungen ausgeschlossen.

Die elf Mitglieder der DEGAM-Leitliniengruppe hatten keine finanziellen Interessenkonflikte. Dies ist das veröffentlichte Ergebnis der Überprüfung durch ein externes Gremium der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM. Angebote der Industrie über ein Londoner Büro, bezahlt an einem sogenannten „Advisory Board“ als Berater mitzuwirken, wurden von allen Mitgliedern der DEGAM-Leitliniengruppe abgelehnt.

Elf der zwölf Autoren der DGRh beantworten die Frage: „*Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder für die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?*“ mit „*Nein*“. Zum zwölften Autor macht der Leitlinienreport der DGRh keine Angaben zu möglichen Interessenkonflikten und auch nicht zu der genannten Frage. Dieser Autor deklariert aber bei anderen Institutionen sehr wohl, für Vorträge und für Beratertätigkeiten finanzielle Zuwendungen von der Pharmaindustrie erhalten zu haben. Das gleiche deklarieren auch neun weitere Autoren der DGRh-Leitlinie (sieben davon z. B. vom Hersteller von Febuxostat). Von den elf Angegebenen deklariert nur ein Autor keine finanziellen Verflechtungen. Die von der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) seit 2010 empfohlene und seit 2012 im Regelwerk der AWMF geforderte externe Prüfung der Interessenkonflikte des Lenkungsgremiums durch das Präsidium der DGRh wurde nicht durchgeführt.

Für einen Außenstehenden ist die Verneinung bei der Frage nach möglichen Interessenkonflikten durch die DGRh-Autoren nicht nachvollziehbar. Wäre die DGRh so mit Interessenkonflikten umgegangen wie die ACP, die DEGAM und wie es die AWMF fordert, wäre den Angaben in der Leitlinie zufolge nur noch ein Mitglied der Autorengruppe stimmberechtigt gewesen.

Symptomlose Hyperurikämie bei sehr hohen Harnsäurewerten behandeln?

Eine solche obere Grenze kann derzeit aufgrund der vorliegenden Evidenzen nicht allgemein angegeben werden. Es bestehen begründete Zweifel, ob die sehr seltene Krankheitsidentität der Uratnephropathie – außer im Zusammenhang mit anderen extrem schweren Krankheitsbildern (z. B. Tumorlysesyndrom) – überhaupt existiert (11). Somit bleibt die prophylaktische Behandlung einer Hyperurikämie von Patienten ohne Gicht oder Uratrolithiasis eine Domäne von hochspezialisierten Fachabteilungen mit diesbezüglich ausreichender Erfahrung. Die teils widersprüchlichen Evidenzen unterstützen derzeit die Behandlung von Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen mit Harnsäuresenkern nicht ausreichend.

Diät?

Die ACP gibt keine Empfehlungen zur Diät, da es keine Interventionsstudien hierzu gibt. Die DGRh gibt aufgrund von Korrelationen von bestimmten Ernährungsgewohnheiten folgende Empfehlung (Empfehlungsstärke B): „*Alle Patienten mit Gicht sollten darüber in-*

formiert werden, dass der Genuss von Alkohol, Fleisch, Schalentieren und Fruktose-angereicherten Getränken mit einem erhöhten Risiko für Gichtanfälle verbunden ist.“ Die DEGAM gibt in Ihrer Patienteninformation die weitreichendsten Diätempfehlungen. Die Gültigkeit dieser Patienteninformation ist abgelaufen, sie befindet sich derzeit in Überarbeitung.

Interessenkonflikte

Der Autor ist Mitglied der DEGAM-Leitliniengruppe Gicht.

Fazit für die Praxis

Leitlinienempfehlungen sind zum Teil grob widersprüchlich. Autoren ohne Interessenkonflikte raten:

Die Diagnose einer akuten Gicht wird klinisch gestellt (keine Bildgebung, kein Labor, keine Punktion). Wenn die klinische Beurteilung einer möglichen Gicht nicht ausreicht, kann z. B. eine Synovialflüssigkeitspunktion weiterhelfen.

Der akute Gichtanfall wird mit Kortikosteroiden, Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Colchicin (≤ 4 Tabletten à 0,5 mg/d) behandelt.

Es wird davon abgeraten, eine Langzeittherapie mit Harnsäuresenkern bereits nach dem ersten Gichtanfall

oder bei Patienten mit nicht häufigen Gichtanfällen (≤ 2 /Jahr) oder ohne Harnsäureablagerungen zu beginnen.

Es wird empfohlen, bevor die Einnahme von Harnsäuresenkern begonnen wird, die Nutzen und Risiken, die individuellen Wünsche sowie die eventuell notwendige Anfallsprophylaxe (z. B. für sechs Monate) mit den Patienten zu besprechen.

Empfehlungen zur Diät können vielleicht nicht viel schaden, sind bisher aber nicht ausreichend durch Interventionsstudien untersucht.

Literatur

- 1 Qaseem A, Harris R, Forciea M et al.: Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 58-68.
- 2 Qaseem A, McLean R, Starkey M et al.: Diagnosis of acute gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 52-57.
- 3 Engel B, Prutzsch H: Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053_032bl_S1_akute_Gicht_2014-05.pdf (letzter Zugriff 19. August 2017). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, AWMF-Registernr. 053/032b, Klasse S1; September 2013.
- 4 Engel B, Prutzsch H: Häufige Gichtanfälle und Chronische Gicht in der hausärztlichen Versorgung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-032a1_S1_Chronische_Gicht_2014-05.pdf (letzter Zugriff 19. August 2017). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, AWMF-Registernr. 053/032a Klasse S1; September 2013.
- 5 Prutzsch H, Engel B: DEGAM Patienteninformation Gicht: <http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Patienteninformationen/Degam%20PI%20Gicht%20RZ%20online%20Version.pdf> (letzter Zugriff 19. August 2017). Patienteninformation der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; Juni 2014.
- 6 Kiltz U, Alten R, Fleck M et al.: Gichtarthritis (fachärztlich): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-005L_S2e_Gichtarthritis_2016-08.pdf (letzter Zugriff 19. August 2017). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, AWMF-Registernr. 060/005, Entwicklungsstufe: S2e.; April 2016.
- 7 Khanna D, Khanna P, Fitzgerald J et al.: 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1447-1461.
- 8 Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA: Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med*. 2012; 125: 1126-1134.e7.
- 9 Joosten L, Netea M, Mylona E et al.: Engagement of fatty acids with toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3237-3248.
- 10 Becker M, Schumacher R, Wortmann R et al.: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-2461.
- 11 Nicleleit V, Mihatsch M: Uric acid nephropathy and end-stage renal disease – review of a non-disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1832-1838.

Dr. med. Horst Prutzsch, Tübingen
horst.prutzsch@med.uni-tuebingen.de

Leitliniengerechte Pharmakotherapie der Depression

Pharmacotherapy of depression according to guidelines

Zusammenfassung

Bei depressiven Erkrankungen sind Antidepressiva grundsätzlich wirksam. Aufgrund des hohen Anteils an Placebowirkung und unspezifischer Effekte sowie marginaler Überlegenheit über Placebo bei leichtgradigeren Depressionen ist die generelle Indikation gemäß der S3-Leitlinie Unipolare Depression ausschließlich bei einer schweren Depression gegeben. Nahezu alle Antidepressiva wirken ähnlich. Sie erhöhen über verschiedene Mechanismen die intrasynaptische Serotonin- und/oder Noradrenalin-Konzentration. Nach erfolgreicher Akuttherapie folgt der obligate Übergang in die Erhaltungstherapie für mehrere Monate. Ist die Indikation gegeben, kann anschließend eine Rezidivprophylaxe für mehrere Jahre durchgeführt werden. Bei Non-Response auf die antidepressive Monotherapie trotz adäquater Dauer und Dosis kann zwischen verschiedenen Strategien zur Weiterbehandlung gewählt werden: Absetzen, therapeutisches Drug Monitoring, Dosiserhöhung (nicht bei SSRI), Kombination spezifischer Antidepressiva, Augmentation mit Lithium oder einem Antipsychotikum der zweiten Generation. Für den Erfolg der Pharmakotherapie ist das Vorgehen nach einem antidepressiven Stufenplan (Therapiealgorithmus) von großer Bedeutung.

Gehrisch, J.

Nagel, L.-T.

Bschor, T.

Abstract

Principally, antidepressants are effective for the treatment of depressive disorders. Due to a large extent of placebo and unspecific effects and because of an only marginal superiority over placebo in mild to moderate depressions the use of antidepressants is recommended only for the treatment of severe episodes (according to the German National S3 Guideline). Nearly all antidepressants share a similar mode of action, namely to increase the intrasynaptic concentration of serotonin and/or norepinephrine. After a successful acute treatment, antidepressants should be continued for maintenance therapy for several months. If indicated, prophylactic treatment for several years can be added. In case of non-response different treatment strategies exist: stopping medication, therapeutic drug monitoring, dose increase (not with SSRI), combination of certain antidepressants, and augmentation with lithium or second generation antipsychotics. For a successful pharmacotherapy treatment should be conducted in accordance with a therapy algorithm.

Depressionen sind häufig. In der EU beträgt die Ein-Jahres-Prävalenz für Depression 6,9 % der Bevölkerung (1). Bei 15–25 % der Betroffenen ist der Verlauf chronisch (d. h. länger als zwei Jahre) (2), und alle psychiatrischen Maßnahmen haben eine hohe Non-Responder-Quote (3). Seit 1995 ist eine Verfünffachung der Antidepressiva-Verordnungen in Deutschland zu beobachten (4), allerdings gibt es keine Zunahme der Erkrankungen, d. h. die Prävalenzraten sind gleichbleibend (1).

Die Therapie der Depression fußt auf drei Säulen: der Pharmakotherapie, der Psychotherapie und bei chronischen Verläufen auch der Psychotherapie. Die Pharmakotherapie der Depression soll in der folgenden Übersicht anschaulich und in Anlehnung an die S3-Leitlinie Unipolare Depression (5) dargestellt werden. Der Artikel befasst sich ausschließlich mit depressiven Episoden, die als Einzelepisoden oder im Rahmen eines unipolar rezidivierenden Verlaufs vorkommen, nicht aber mit Depressionen im Rahmen bipolar affektiver Erkrankungen (sogenannte bipolare Depressionen).

www.leitlinien.de/nvl/depression

A – Indikation

Antidepressiva sind wirksame Medikamente gegen Depressionen. Allerdings zeigt sich konsistent, dass 50–75 % der Wirkung auf Placebo- und unspezifische Effekte zurückgehen (6). Antidepressiva haben keine schützende Wirkung vor Suiziden und Suizidversuchen (7).

Die Überlegenheit über Placebo ist umso größer, je schwerer die Depression ist (8;9). Aus diesem Grunde werden von der S3-Leitlinie Unipolare Depression (5) Antidepressiva für mittelgradige depressive Episoden als eine gleichberechtigte Alternative zu einer psychotherapeutischen Behandlung empfohlen, während für schwere depressive Episoden eine generelle Empfehlung für Antidepressiva (in Kombination mit einer Psychotherapie) ausgesprochen wird. Für leichte depressive Episoden allerdings sollten Antidepressiva nicht generell zur Erstbehandlung eingesetzt werden (5). In diesem Fall ist eine aktiv abwägende Begleitung/Beratung des Patienten aufgrund der relevanten Spontanremissionsrate indiziert. Die Schweregradeinteilung depressiver Episoden richtet sich gemäß ICD-10 nach der Anzahl der Symptome (Tabelle 1).

Tabelle 1: Schweregradeinteilung depressiver Episoden nach ICD-10

Hauptsymptome	• depressive, gedrückte Stimmung
	• Interessenverlust und Freudlosigkeit
	• Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung
Zusatzsymptome	• verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
	• vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
	• Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
	• negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
	• Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
	• Schlafstörungen
	• verminderter Appetit
Über mindestens zwei Wochen	Leichte depressive Episode: zwei Hauptsymptome plus zwei Zusatzsymptome
	Mittelgradige depressive Episode: zwei Hauptsymptome plus drei bis vier Zusatzsymptome
	Schwere depressive Episode: alle drei Hauptsymptome plus mindestens vier Zusatzsymptome

B – Wahl des Antidepressivums

Nahezu alle 30 in Deutschland zugelassenen Antidepressiva bewirken eine Erhöhung der intrasynaptischen Serotonin- und/oder Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt, wenn auch über verschiedene Mechanismen. Es bestehen allerdings erhebliche Zweifel, dass diese intrasynaptische Beeinflussung mit der antidepressiven Wirkung in Zusammenhang steht, da diese Theorie verschiedene Widersprüche aufweist (6;10). So konnte bei depressiven Patienten kein Serotonin- oder Noradrenalin-Defizit (das durch

Antidepressiva zu korrigieren wäre) festgestellt werden. Die intrasynaptischen Veränderungen treten innerhalb von Stunden nach der Einnahme eines Antidepressivums auf, womit unerklärt bleibt, warum die klinische Wirkung eine mehrwöchige Verzögerung aufweist. Schließlich haben auch Antidepressiva ohne (Bupropion) oder mit einem gegenteiligen (Tianeptin) Effekt auf die intrasynaptische Serotoninkonzentration einen gleichstarken antidepressiven Effekt.

Auch klinisch sind sich die circa 30 Antidepressiva ähnlich. So ist der Wirkungseintritt um circa drei Wochen verzögert und die Ansprechrates liegt nur zwischen 50 und 70 %, wobei hiervon etwa die Hälfte der Patienten nur eine Partialresponse und keine vollständige Remission erlebt (6). Allerdings sind deutliche Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zu nennen, sodass die Wahl des Antidepressivums überwiegend hiervon abhängig ist (11).

C – Anwendung

Die pharmakologische Depressionsbehandlung gliedert sich in drei Behandlungsphasen (Abbildung 1).

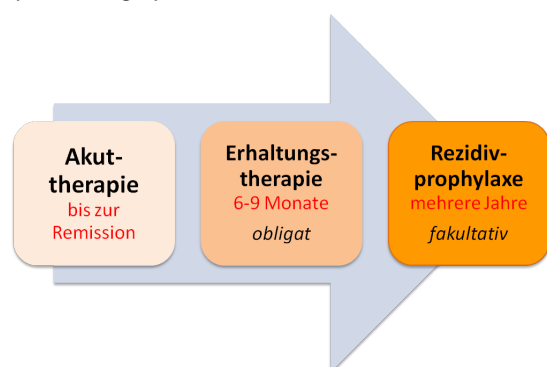


Abbildung 1: Die drei Phasen der Depressionsbehandlung (11)

Die erste Behandlungsstufe der Akuttherapie (Abbildung 2) beinhaltet den Start der medikamentösen Depressionsbehandlung. Eine gegebenenfalls nötige Aufdosierungsphase sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Ziel ist, die Standarddosis zu erreichen, da nur für sie eine Wirksamkeit ausreichend gut belegt ist. Nach Erreichen der Standarddosis muss eine Wirklatenz von drei bis vier Wochen (bei älteren Patienten bis zu sechs Wochen) abgewartet werden, um am Entscheidungstag die Wirksamkeit des Medikaments beurteilen zu können.

Eine dichotome Entscheidung (Ansprechen = Response: ja/nein) ist erforderlich. Um dies zu ermöglichen, ist es unumgänglich, vor Beginn der Medikation in geeigneter Form die Symptomatik des Patienten oder der Patientin zu dokumentieren, was zum Beispiel in Form des psychopathologischen Befundes, einer Fremdbeurteilungsskala oder einer Selbstbeurteilungsskala erfolgen kann. Bei der Beurteilung lediglich aus der Erinnerung des Arztes oder des Patienten heraus werden in dem häufigen Fall, dass der Patient noch keine Vollremission, aber sehr wohl eine Response (Ansprechen) erreicht hat, die Teilbesserungen leicht übersehen (Beispiel: Die Stimmung ist unverändert gedrückt, aber das Grübeln hat sich auf nur noch zwei Stunden am Morgen reduziert.).

Vorgehen bei Response (Ansprechen) auf das Antidepressivum

Spricht der Patient auf die Medikation an, so erfolgen die Weiterbehandlung bis zur Remission und der obligate Übergang in die Erhaltungstherapie für sechs bis neun Monate zur Vorbeugung eines Frührezidivs. Die Medikation sollte, auch bezüglich der Dosis, unverändert fortgeführt werden.

Nach Ablauf der Erhaltungstherapie stellt sich die Frage, ob dem Patienten darüber hinaus eine zeitlich unbefristete Rezidivprophylaxe empfohlen werden soll. Diese wird – gute Verträglichkeit vorausgesetzt – zumeist weiterhin mit demselben Antidepressivum durchgeführt. Die Indikation zur Rezidivprophylaxe richtet sich nach dem individuellen Rezidivrisiko, das aus dem bisherigen Verlauf abzuschätzen ist. Hatte ein Patient eine erste depressive Phase, oder die vorherige depressive Phase liegt viele Jahre zurück, ist in der Regel keine langfristige Psychopharmakotherapie indiziert. Hatte der Patient hingegen in den letzten fünf Jahren zum Beispiel bereits drei depressive Phasen, ist eine baldige erneute Phase wahrscheinlich und eine langfristige Rezidivprophylaxe zu empfehlen.

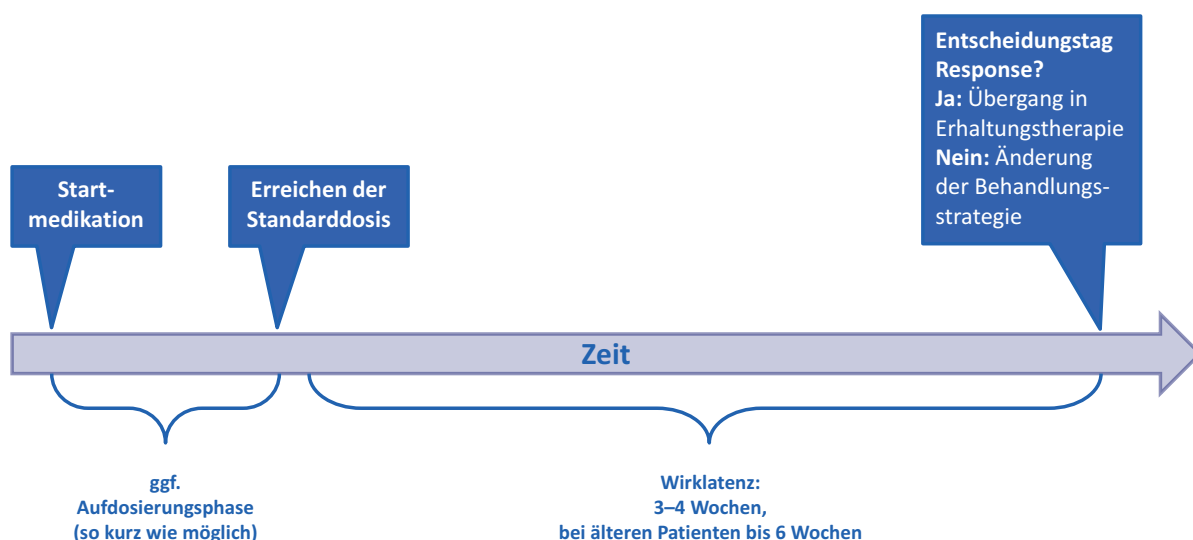


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Akuttherapie (3)

Vorgehen bei Non-Response auf das Antidepressivum

Bei Non-Response auf die Antidepressiva-Monotherapie trotz adäquater Dauer und Dosis gibt es verschiedene Strategien, wie weiter verfahren werden kann (Abbildung 3).

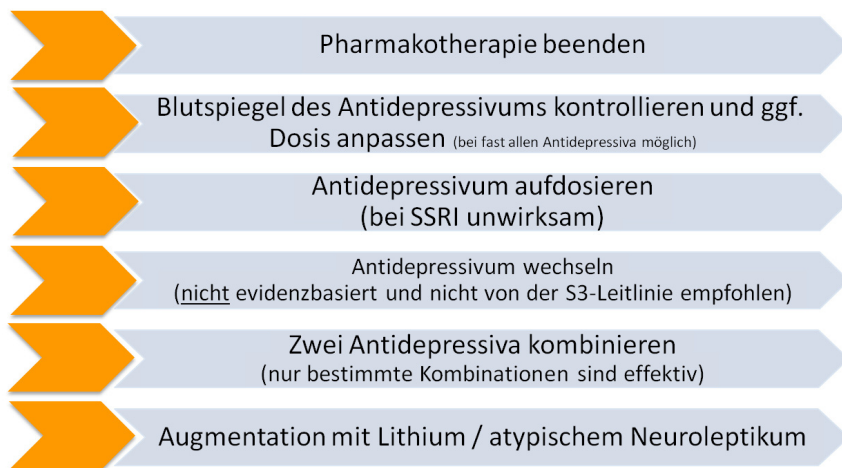


Abbildung 3: Strategien bei Non-Response auf eine Antidepressiva-Monotherapie

a – Pharmakotherapie beenden

Dies ist eine wichtige und zu selten eingesetzte Strategie, vor allem bei den häufigen leichten und mittleren Schweregraden. Angesichts der Ähnlichkeit aller Antidepressiva (siehe oben) kann Non-Response auf ein Antidepressivum auch als Hinweis auf eine generell geringe pharmakotherapeutische Behandelbarkeit angesehen werden. Die Weiterbehandlung kann durch hausärztliche supportive Gespräche, Tagesstrukturierung, gezielte Planung positiver Erlebnisse, angeleitete Selbsthilfe (Bücher, online), Sport, Wachtherapie (Schlafentzugstherapie) oder spezifische Psychotherapie erfolgen.

b – Blutspiegel des Antidepressivums kontrollieren

Die Serumspiegelbestimmung und die anschließende Dosisanpassung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist bei Non-Response sinnvoll (12). Eine umfassende Übersicht zu den therapeutischen Serumspiegelbereichen und dem Grad der wissenschaftlichen Evidenz wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) erstellt ((13); nachzulesen auch in der S3-Leitlinie Unipolare Depression). Nicht für alle Antidepressiva existieren gesicherte Erkenntnisse über den Zusammenhang von therapeutischem Serumspiegel und klinischer Wirksamkeit (insbesondere nicht für Tranylcypromin und Agomelatin).

c – Antidepressivum aufdosieren

Als weitere Option kann die Aufdosierung des bisher nicht wirksamen Antidepressivums über die Standarddosis hinaus in Betracht gezogen werden. Eine Indikation hierfür besteht für trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin und Tranylcypromin, für die Vergleichsstudien eine bessere Wirksamkeit einer höheren Dosis belegen. Keine Dosissteigerung ist jedoch bei SSRI indiziert, da Vergleichsstudien einheitlich keine bessere Wirksamkeit in hoher Dosis als in Standarddosis zeigen (14;15). Aus diesem Grunde rät die S3-Leitlinie Unipolare Depression vom Aufdosieren von SSRI ab (5).

d – Antidepressivum wechseln

Nach der aktuellen S3-Leitlinie Unipolare Depression ist der Wechsel des Antidepressivums bei Non-Response nicht die Behandlungsstrategie erster Wahl, da keine Überlegenheit des Wechsels gegenüber dem bloßen Fortführen der Behandlung mit dem bisher nicht wirksamen Antidepressivum besteht. Dies wurde aktuell durch eine systematische Übersicht und Metaanalyse bestätigt (10). Ein eventuell beobachtbarer Effekt geht nicht über den hierdurch erreichten Zeitgewinn hinaus. Dies liegt mutmaßlich an der oben diskutierten prinzipiellen Ähnlichkeit aller Antidepressiva, sodass (im Unterschied z. B. zu einer Augmentation mit Lithium) durch ein neues Antidepressivum keine echte neue Therapiestrategie etabliert wird.

e – Zwei Antidepressiva kombinieren

Bei der Kombination zweier Antidepressiva ist als einzige Möglichkeit die Gabe eines α_2 -Autorezeptor-Blockers wie Mianserin oder Mirtazapin einerseits mit einem Wiederaufnahmehemmer (SSRI, SNRI oder TZA = NSMRI [nichtselektiver Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitor]) andererseits zu empfehlen. Nur für diese Kombination konnte in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen eine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie gezeigt werden (16). Diese empirische Erkenntnis deckt sich mit dem pharmakotheorischen Rational, wonach eine Wiederaufnahmehemmung über die erhöhte Neurotransmitterkonzentration via α_2 -Autorezeptor eine negative Rückkoppelung bewirkt, was den erwünschten Effekt abschwächt. Die gleichzeitige Gabe eines α_2 -Autorezeptor-Blockers verhindert hiernach die negative Rückkopplung. Bei der Kombinationstherapie werden Wechsel- und potenzierte Nebenwirkungen befürchtet. Allerdings konnte keine höhere Abbruchrate von Patienten mit Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie verzeichnet werden (16).

f – Augmentation

Die Augmentation (= Verstärkung) der antidepressiven Medikation mit Lithium nimmt einen zentralen Stellenwert in der leitliniengerechten Pharmakotherapie der unipolaren Depression ein, da sich das Wirkprinzip der Lithiumaugmentation von den sich ähnelnden Wirkmechanismen der Antidepressiva vollständig unterscheidet (17;18). Lithium wird in der Akutbehandlung der Depression nach Non-Response auf die antidepressive Monotherapie hinzugefügt. Es ist eine eher rasche Aufdosierung anzustreben, um einen Serumspiegel ähnlich dem der prophylaktischen Behandlung (0,6 bis 0,9 mmol/l) zu erreichen. Dieser Spiegel ist für mindestens zwei Wochen beizubehalten. Bei Response ist die Fortführung von Lithium und Antidepressivum für mindestens sechs Monate im Sinne einer Erhaltungstherapie (siehe oben) indiziert (19).

Eine zweite Möglichkeit der Augmentation stellen Antipsychotika der 2. Generation dar. Obwohl vier Medikamente (Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Quetiapin) eine größere Wirksamkeit als eine Placebo-Augmentation erzielten (20), ist in Deutschland nur Quetiapin für die Augmentation zugelassen.

D – Therapiealgorithmus für die unipolare Depression

Die Pharmakotherapie der Depression ist besonders erfolgreich, wenn sie sich an einem Stufenplan (antidepressiver Therapiealgorithmus) orientiert. Dies haben randomisierte Studien im Vergleich zu einer Behandlung ohne Vorgaben wiederholt gezeigt (21). Die S3-Leitlinie Unipolare Depression gibt ein Beispiel nach aktuellem wissenschaftlichem Erkenntnisstand (5) (Abbildung 4). Das Vorgehen nach einem klaren Konzept, eine angemessene Dauer der Behandlungsstufen sowie die systematische Evaluation der Wirksamkeit jeweils am Stufenende stellen zentrale Elemente eines solchen Stufenplans dar (3).

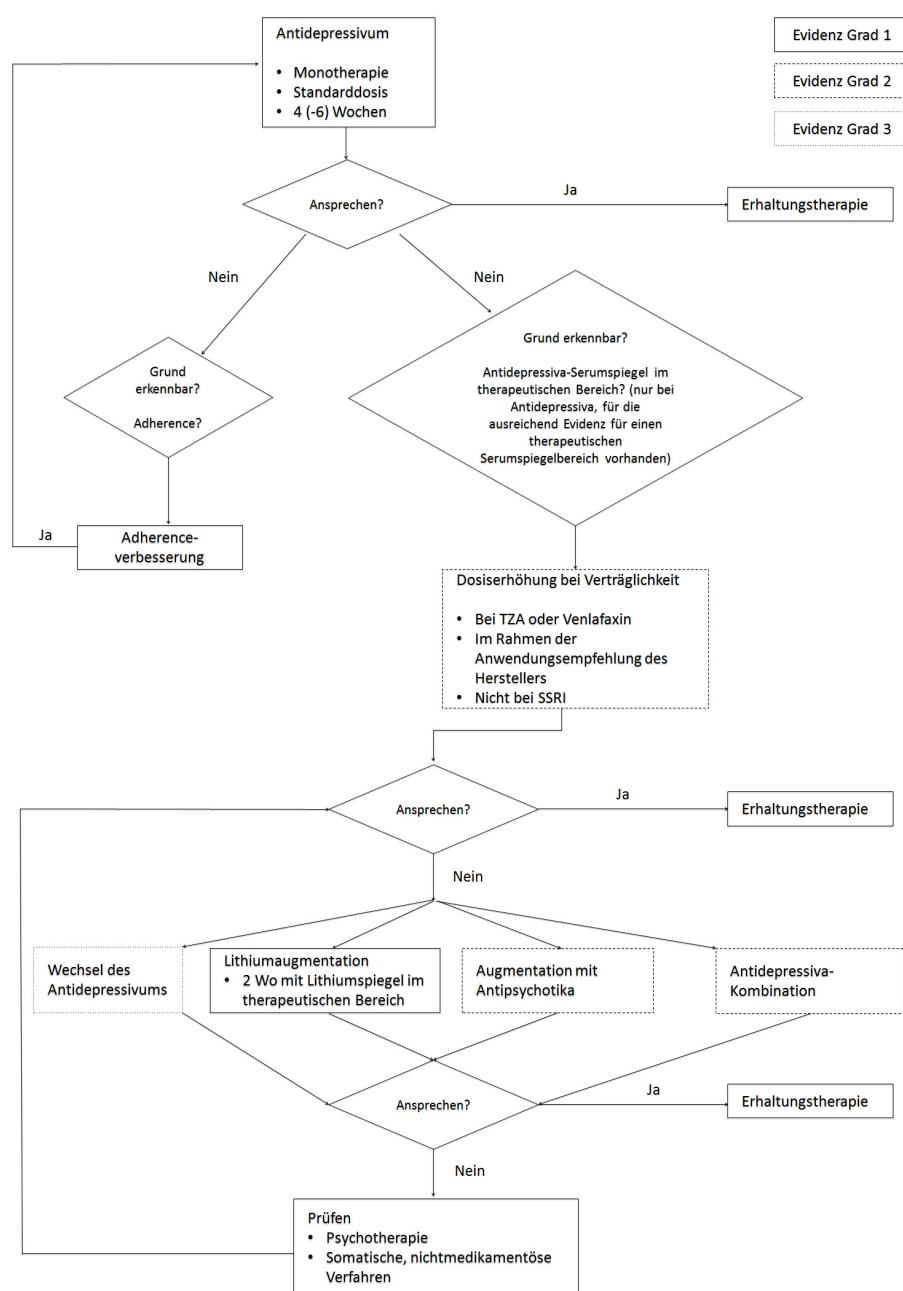


Abbildung 4: Algorithmus der medikamentösen Depressionsbehandlung der S3-Leitlinie Unipolare Depression (5)

© ÄZQ, DGPPN, BÄK, KBV und AWMF 2015 (Quelle: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2018-06-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.)

Fazit für die Praxis

- Für Antidepressiva konnte nur für schwere depressive Episoden eine relevante Überlegenheit über Placebo gezeigt werden.
- Nach drei bis vier Wochen einer Antidepressiva-Medikation mit Standarddosierung muss die Wirksamkeit überprüft werden.
- Im Falle von Non-Response ist das Absetzen des Antidepressivums eine rationale Strategie.
- Andere Strategien im Falle von Non-Response sind Serumspiegelbestimmung, Dosiserhöhung (nicht bei SSRI), Kombination spezifischer Antidepressiva oder Augmentation z. B. mit Lithium.

Literatur

- 1 Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al.: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655-679.
- 2 Bschor T: Definition, klinisches Bild und Epidemiologie. In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie - Somatische Therapieverfahren - Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2008; 6-11.
- 3 Bschor T, Bauer M, Adli M: Chronische und therapieresistente Depression. Diagnostik und Stufentherapie. *Dtsch Arztebl* 2014, 111: 766-776.
- 4 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- 5 DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DASGHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.): für die Leitlinien-gruppe Unipolare Depression: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage, Version 5. 2015 [cited: 2018-06-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.
- 6 Bschor T, Kilarski LL: Are antidepressants effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 367-374.
- 7 Bschor T, Müller-Oerlinghausen, B: Antidepressiva verringern nicht das Risiko von Suiziden oder Suizidversuchen bei depressiven Patienten. Eine Entgegnung zur Presseerklärung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)*, 2014, 41: 2-5.
- 8 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- 9 Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al.: Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47-53.
- 10 Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C: Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2016; 79: 16r10749.
- 11 Bschor T, Adli M: Therapie depressiver Erkrankungen. CME-zertifizierte Fortbildung. *Dtsch Arztebl* 2008, 105: 782-792.
- 12 Busche M, Bschor T: Leitliniengerechte Pharmakotherapie der therapieresistenten Depression. *DNP* 2017, 18 (5): 36-43.
- 13 Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235.
- 14 Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH: Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 309-316.
- 15 Rink L, Braun C, Bschor T, Henssler J, Franklin J, Baethge C: Dose-increase versus un-changed continuation of antidepressants after initial antidepressant treatment failure in patients with major depressive disorder – a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018 (im Druck).
- 16 Henssler J, Bschor T, Baethge C: Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 29-43.
- 17 Gehrisch J, Bschor T: Lithium zur Behandlung affektiver Erkrankungen. *Info Neurologie & Psychiatrie* 2018, 20 (2): 28-34.
- 18 Ochs B, Bschor T: SOP Lithiumaugmentation. *Psych up2-date* 2017, 11: 293-297.
- 19 Bschor T: Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs* 2014; 74: 855-862.
- 20 Nelson JC, Papakostas GI: Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980-991.
- 21 Adli M, Berghofer A, Linden M et al.: Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 782-790.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Johanna Gehrisch, M. Sc., Berlin

Lea-Teresa Nagel, Berlin

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin

psychiatrie@schlosspark-klinik.de

Anmerkung der Redaktion:

Der Artikel bezieht sich auf eine antidepressive Therapie bei Erwachsenen und gilt nicht für Kinder und Jugendliche.

WIR sind der Gast: Aktuelles zur Mikrobiomforschung

We are the guest: updates on microbiome research

Zusammenfassung

Das humane Mikrobiom des Darmes wird seit Jahrhunderten therapeutisch bei intestinalen Erkrankungen genutzt. Wissenschaftliche Erkenntnisse dazu datieren aber überwiegend aus den letzten zehn Jahren. Etabliert ist ein Mikrobiomtransfer Mensch zu Mensch bislang ausschließlich bei rezidivierender Clostridium-difficile-Kolitis. Berichtet werden aber auch Erkenntnisse zu Auswirkungen auf Colitis ulcerosa, Reizdarm, metabolisches Syndrom/Diabetes und Leberstoffwechsel. Das Mikrobiom des Darmes teilt sich seinen Lebensraum mit dem gleichermaßen differenzierten Virom, das den Menschen, insbesondere aber das Mikrobiom, beeinflusst. Stoffwechselprodukte des Mikrobioms haben einen modulierenden Einfluss auf den menschlichen Stoffwechsel und werden mit dem Ziel einer therapeutischen Nutzung erforscht.

Layer, P.
Rosien, U.

Abstract

The human gut microbiome is used since centuries for therapy of intestinal diseases. In contrast, scientific knowledge dates back only for the last ten years. A microbiome transfer is established for the treatment of recurrent clostridium difficile colitis. In this article, we report effects on ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, metabolic syndrome/diabetes and liver metabolism. The microbiome of the bowel shares its living space with the equally differentiated virome which influences humans, but in particular the microbiome. Products of the metabolism of the microbiome have a modulating influence on the human metabolism and are investigated with the aim of therapeutic use.

Der Begriff Mikrobiom wird heute für Populationen von Bakterien verwendet, die auf und in uns leben. Das größte menschliche Mikrobiom findet sich im Dickdarm unseres Gastrointestinaltraktes. Die Anzahl dieser Darmbakterien übertrifft die Zahl unserer Körperzellen um mehr als das Hundertfache (1). Zumindest unter quantitativen Gesichtspunkten aber – wie nachfolgend aufgezeigt – auch unter manchen qualitativen Aspekten sind somit in dieser Symbiose nicht die Bakterien zu Gast bei uns, sondern eher wir bei diesen schon viel länger auf der Erde existenten Lebensformen.

Der Mensch nutzt das Mikrobiom schon seit Jahrhunderten zur Behandlung (2). So ist ab ca. 1600 die Transfaunation beim Weidevieh belegt. Wiederkäuer sind vital auf eine ausreichende bakterielle Besiedlung ihres oberen Verdauungstraktes angewiesen. Schon zur damaligen Zeit hat man Tieren, die nicht ruminieren konnten, Mageninhalt gesunder Tiere als „Probiotikum“ verabreicht. Aus dem 19. Jahrhundert finden sich aus Nordafrika Beschreibungen zur Investition von Kameldung zur Behandlung von Durchfallerkrankungen. Die erste wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der heilsamen Wirkung bestimmter Bakterienstämme war 1917 die Isolation des Escherichia-coli-Stammes Nissle 1917 im Rahmen einer Ruhrepidemie bei Soldaten (3).

Ein Mikrobiomtransfer mit Übertragung von Stuhl von Mensch zu Mensch bei schwerer Darminfektion wurde in der modernen Medizin erstmals 1958 publiziert (2). Danach war es fast ein weiteres halbes Jahrhundert still um das Thema Mikrobiom, wenn man von

dem Einsatz einzelner Bakterienspezies als Probiotika absieht. Nebenbei sei hier bemerkt, dass Probiotika durchaus signifikante, letztlich aber limitierte therapeutische Effekte bei gastrointestinalen Symptomen und durchaus auch bei Entzündung haben können. Diese Spezies müssen allerdings kontinuierlich zugeführt werden, da sie sich nicht anhaltend bzw. selbsterhaltend gegenüber den ca. 1000 Spezies des Darmes durchsetzen können.

Vor gut zehn Jahren stand eine Publikation in Nature für den Beginn einer neuen Ära der Mikrobiomforschung (1). Innerhalb weniger Jahre stieg die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Bereich auf zuletzt 8500 im Jahr 2017 (4). Nachfolgend sind einige Themen ausgewählt, die die Vielseitigkeit der Bedeutung und vielleicht auch therapeutischen Nutzung oder Beeinflussung des humanen Mikrobioms des Dickdarms beleuchten sollen.

Mikrobiomtransfer zur Behandlung der refraktären Clostridium-difficile-Kolitis

Infektionen mit Clostridium difficile werden meist induziert durch Antibiotikatherapie und zeigen weltweit eine kontinuierliche Zunahme. In Deutschland war innerhalb von sieben Jahren eine Verdopplung der im stationären Bereich dokumentierten Fälle auf über 100.000 festzustellen (5). Orales Vancomycin, im Rezidiv Fidaxomicin und eingeschränkt in der Behandlung milder Erstmanifestation auch Metronidazol sind wirksame Therapeutika, die aber trotzdem eine Versagerquote von 15–25 % haben. Bei wiederholtem Rezidiv steigt das Risiko eines weiteren Rezidivs auf über 50 % der Behandelten. Nach positiven Fallberichten führte die erste randomisierte Studie zum Mikrobiomtransfer bei refraktärer Clostridien-Kolitis durch van Nood et al., die frühzeitig aufgrund der Überlegenheit des Mikrobiomtransfers gegenüber Vancomycin aus ethischen Gründen abgebrochen wurde, zu einer Etablierung dieser Methode in der refraktären Erkrankungssituation in nationalen und internationalen Leitlinien (6). Mittlerweile gibt es Metaanalysen, die die Daten von knapp 2000 Patienten und darin unter anderem sieben randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigen und eine therapeutische Wirksamkeit von deutlich über 90 % dokumentieren (7). Zahlreiche Voraussetzungen sind für die Durchführung eines Mikrobiomtransfers als individuelle Heilbehandlung zu beachten. Dies wurde in der *Arzneiverordnung in der Praxis* in der Ausgabe 1/2016 ausführlich dargestellt (8). Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass wir für das Verständnis der Wirkung des Mikrobiomtransfers über die daran beteiligten Bakterien hinausdenken müssen. Hierauf wird am Ende dieses Beitrags eingegangen.

Mikrobiomtransfer zur Behandlung der Colitis ulcerosa?

Die Grundlagenforschung zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konzentrierte sich lange Zeit auf einen primär autoimmunologischen Ansatz, aus dem sich dann ja auch das Armentarium der verschiedenen Immunsuppressiva und Antikörpertherapien abgeleitet hat. In den letzten Jahren hat man aber gelernt, dass Barrierestörungen, zum Beispiel durch fehlende/unzureichende antimikrobielle Peptide an den Oberflächen des Intestinums, einen wesentlichen Anteil an der Induktion des Entzündungsprozesses haben (9). An Zwillingsuntersuchungen konnte man gut zeigen, dass sich die Mikrobiota

vom betroffenen Zwillingsteil im Vergleich zum gesunden deutlich unterscheiden. Dies hat unter anderem Einfluss auf die Stoffwechselprodukte des Mikrobioms. So konnte gezeigt werden, dass sich die Produktion mittelkettiger Fettsäuren, die ja für die Ernährung der Mukosazellen bedeutsam sind, deutlich zwischen Gesunden und Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder Pouchitis unterscheiden (10).

Der Versuch, die Entzündung des Darmes durch die Übertragung eines „gesunden“ Mikrobioms positiv zu beeinflussen, ist nachvollziehbar. Auf erste positive Fallberichte folgten aber auch Publikationen ohne Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit. Immerhin gibt es aber einige gut konzipierte Studien, die auf eine grundsätzliche Wirksamkeit dieses Ansatzes weisen. Paramsothy et al. führten eine randomisierte, placebokontrollierte Studie an 85 Patienten mit florider Colitis ulcerosa durch, die über einen Zeitraum von acht Wochen fünfmal in der Woche Klysmen eines Multidonor-fäkalen Mikrobioms oder Placebo-Klysmen erhielten (11). Primärer Endpunkt der Studie war die klinische und endoskopische Vollremission nach acht Wochen. In der Verumgruppe erreichten dies 27 % der Patienten, in der Placebogruppe 8 %. Die Erreichung dieses Endpunktes wird in Studien mit Antikörpern als Therapeutikum nur wenig übertroffen. Diese Beobachtungen können aber nur als vorläufiger Hinweis auf eine Wirksamkeit eines Mikrobiomtransfers gewertet werden. Aus früheren Untersuchungen wissen wir, dass die Art der Spender, aber auch Charakteristika der Empfänger einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung haben. Es gibt keine Langzeitdaten zu diesem Behandlungsprinzip.

Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom ist eine sehr häufige Funktionsstörung des Gastrointestinaltraktes, die bis zu 20 % der Bevölkerung zumindest zeitweise betrifft. Dabei ist es keine „Luxuserkrankung“ der Industrieländer, sondern findet sich weltweit in allen Populationen. Oft findet sich anamnestisch ein auslösender gastrointestinaler Infekt, dessen Schwere auch die Ausprägung des Reizdarmsyndroms beeinflusst. Veränderungen des Mikrobioms sind beim Reizdarmsyndrom beschrieben – sie sind aber deutlich variabler als bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (12). Auch hier wissen wir aber, dass zu dem Pathomechanismus eine gestörte Barrierefunktion des Darmes, insbesondere eine Störung der *tight junctions* zwischen den intestinalen Oberflächenzellen gehört. Zum Mikrobiomtransfer bei Reizdarmsyndrom gibt es bislang nur kleine positive Fallserien, aber keine Studien unter kontrollierten Bedingungen (13). Bemerkenswert sind hier aber tierexperimentelle Beobachtungen, die ja frei von subjektiven Wahrnehmungen sein sollten, die man gerne Reizdarmpatienten unterstellt. Cruzet et al. untersuchten die Auswirkungen eines Transfers von Mikrobiota auf die Sensitivität von Ratten in Distensionsversuchen (14). Während die Übertragung von Mikrobiota von gesunden Menschen auf die Ratten keine Änderung hervorrief, führte die Übertragung der Mikrobiota von Reizdarmpatienten zu einer signifikanten Zunahme abdomineller Kontraktionen.

Metabolisches Syndrom

Vrieze et al. legten 2012 eine aufwendig durchgeführte Studie vor, bei der sie bei einer kleinen Patientengruppe mit metabolischem Syndrom den Einfluss eines Mikrobiom-

transfers auf die Insulinresistenz auf zellulärer Ebene gemessen hatten (hyperinsulinemic clamp) (15). Nach Randomisierung erhielten neun Patienten einen Fremdtransfer von Stuhl Gesunder; bei weiteren neun wurde der eigene Stuhl transferiert. Die periphere Insulinsensitivität wurde basal und sechs Wochen nach Transfer gemessen. Die Empfänger des Fremdstuhles hatten sechs Wochen nach der Übertragung eine signifikant gebesserte Insulinsensitivität, die fast identisch war mit der der gesunden Spender. Dagegen zeigte sich erwartungsgemäß bei den Empfängern des eigenen Stuhles keine Veränderung. Der Fokus der aktuellen Forschung liegt nicht auf der Fortsetzung dieses Mikrobiomtransfers, sondern auf den Botenstoffen, die zu diesen Stoffwechselveränderungen führen. Auch hierzu sei auf die abschließenden Ausführungen dieses Beitrags verwiesen.

Mikrobiom und Lebererkrankungen

Veränderungen des Mikrobioms bei chronischer Lebererkrankung sind dokumentiert. Hinzu kommt eine erhöhte Permeabilität des Gastrointestinaltraktes für Bakterien und ihre Metabolite bei chronischer Lebererkrankung, insbesondere bei manifester Leberzirrhose. In einem tierexperimentellen Ansatz an Mäusen untersuchten Shen et al. den Einfluss eines veränderten Mikrobioms auf die Auswirkungen einer akuten und einer chronischen Thiacetamid-Schädigung (16). Der Versuchsgruppe wurde ein Mikrobiom mit verminderter Urease-Aktivität übertragen, was die Ammoniakbildung reduzierte. Im Akut-Intoxikation-Modell überlebten immerhin ein Drittel der Tiere gegenüber keinem in der Gruppe mit nicht verändertem Mikrobiom. In der chronischen Intoxikation überlebten 80 % gegenüber weniger als 50 % der Tiere. Neben der Zusammensetzung des Mikrobioms kommt auch diesem Beispiel – insbesondere den Stoffwechselprodukten der im Darm lebenden Bakterien – eine entscheidende Bedeutung zu.

Mikrobiomtransfer: reale und potenzielle Risiken

Ein Mikrobiomtransfer wird gemeinhin als sicheres Verfahren angesehen, das auch bei Immunsupprimiertem durchgeführt werden kann. Möglicherweise werden aber Komplikationen unzureichend berichtet.

Aus der eigenen Erfahrung kann der Fall einer jungen Frau mit refraktärer Colitis ulcerosa berichtet werden, die vor dem Hintergrund rezidivierender Infektionen und drohender Kolektomie zu einem Mikrobiomtransfer vorgestellt wurde. Vorbereitungen und Transfer des von der im gleichen Haushalt lebenden Angehörigen gespendeten Stuhls verliefen unproblematisch. Innerhalb von 24 Stunden entwickelte die Patientin jedoch hohes Fieber und ein pulmonales Infiltrat wie bei schwerer Virusinfektion, das eine intensivmedizinische Behandlung mit passagerer Beatmungspflichtigkeit notwendig machte. Wir sahen eine andere Patientin, die im nahen zeitlichen Zusammenhang nach Stuhltransfers von einem ebenfalls im gleichen Haushalt lebenden Spender eine akute, akalkulöse Cholezystitis entwickelte. Ein Mikrobiomtransfer kann somit nicht als grundsätzlich „harmlose Naturheilmethode“ angesehen werden (17).

Zur Vorbereitung ist bei dem Spender eine detaillierte Anamnese zur Erfassung von Risikofaktoren und eine eingehende Untersuchung von Serum und Stuhl auf Viren und Bakterien notwendig (finanzieller Aufwand: ca. 700 Euro). Vergleiche hierzu die Publikation in

der *Arzneiverordnung in der Praxis*, Ausgabe 1/2016 (8). Die beiden geschilderten Fälle haben sich trotz dieser intensiven Voruntersuchungen ereignet.

Neben den seltenen, aber möglicherweise schwerwiegenden akuten Nebenwirkungen sind mögliche Langzeitriskiken nicht erforscht. Dass dies durchaus relevant sein kann, zeigt der Blick auf die Parkinsonforschung: Eine der frühesten strukturellen Veränderungen bei Morbus Parkinson ist eine Störung der epithelialen Barriere des Intestinums, die wiederum durch ein verändertes Mikrobiom induziert sein könnte (18).

Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte klar festgelegt, dass es sich bei der für den Mikrobiomtransfer hergestellten Stuhl-Suspension um ein zulassungspflichtiges Arzneimittel handelt. Zu dem gleichen Zweck hergestellte Mikrobiom-Kapseln unterliegen den gleichen Zulassungsanforderungen. Die Zulassung eines standardisierten Präparates steht damit vor hohen Hürden. Die immer weiter in die Tiefe der Mechanismen eindringende Forschung zum Mikrobiom führt jedoch immer mehr von der Übertragung von Stuhl von Mensch zu Mensch weg.

Jenseits des Mikrobioms

Der fäkale Mikrobiomtransfer ist eine hocheffiziente Methode zur Behandlung der rezidivierenden *Clostridium-difficile*-Infektion; aber wieso sind die übertragenen Mikrobiota so wirksam? Ott et al. haben fünf Patienten mit rezidivierender *Clostridium-difficile*-Kolitis ein steriles Stuhlfiltrat gesunder Spender übertragen (19). Alle fünf haben unmittelbar angesprochen, wie bei einem normalen Stuhltransfer. Zuo et al. analysierten bei 24 Patienten mit Mikrobiomtransfer aufgrund einer *Clostridium-difficile*-Kolitis sowohl das Stuhlmikrobiom als auch das Virom, hier insbesondere die Bakteriophagen (20). Es fand sich auch im Virom eine ausgeprägte Diversitätsverarmung. Bei erfolgreichem Stuhltransfer kam es zu einer Normalisierung des Viroms beim Empfänger. Der therapeutische Erfolg war insbesondere assoziiert mit der Übertragung von Bakteriophagen des Taxons *Caudo-virales*. Nach der Entdeckung und Erforschung des Mikrobioms als etwas, dass unsere Gesundheit wesentlich beeinflussen kann, zeigt die aktuelle Viromforschung darüberhinausgehende neue Erklärungsansätze und Einflussfaktoren. Die Zahl der viralen Spezies in unserem Dickdarm liegt in dergleichen Größenordnung von mindesten 1000 wie bei den Bakterien. Neben dem direkten Einfluss auf den Wirt beeinflussen die Viren, insbesondere die Bakteriophagen, auch die bakterielle Flora, wie das Beispiel der Clostridien-Infektion zeigt. Ein weiteres Feld der Erkenntnis betrifft die Erforschung des Metaboloms, die sich auf die Einflüsse der Stoffwechselprodukte des Mikrobioms auf seinen Wirt fokussiert (21). So erscheinen u. a. kurzkettige, vom Mikrobiom produzierte Fettsäuren für den menschlichen Metabolismus bedeutsam (22). In ersten Studien wird versucht, durch oral zugeführte Substanzen die Stoffwechselprodukte des Mikrobioms und dadurch indirekt metabolische Störungen wie Diabetes mellitus Typ 2 zu beeinflussen (23;24).

Fazit für die Praxis

Das humane Mikrobiom des Dickdarms hat einen erheblichen Einfluss auf die Erhaltung der Gesundheit. Es ist beteiligt an der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen. Es wirkt lokal auf infektiöse und entzündliche Prozesse, aber auch systemisch insbesondere auf

Leber und Stoffwechsel. Die Bakterien werden offensichtlich zum Teil vom Virom/Bakteriophagen beeinflusst. Der Einfluss von bakteriellen Produkten auf den Menschen wird zunehmend erkannt und genutzt.

Literatur

- Mullard A: Microbiology: the inside story. *Nature* 2008; 453: 578-580.
- Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD et al.: Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409-47.
- Niße A: Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Medizinische Klinik* 1918; 14(2): 29-33.
- Recherche "human microbiome" und "2017" in Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).
- Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM: Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 549-557.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
- Quraishi MN, Widlak M, Bhala N et al.: Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 479-493.
- Rosien U: Fäkaler Mikrobiomtransfer zur Behandlung rezidivierender Infektionen mit *Clostridium difficile*. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43: 30-34.
- Wehkamp J, Schmid M, Stange EF: Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 370-378.
- De Preter V, Machiels K, Joossens M et al.: Faecal metabolite profiling identifies medium-chain fatty acids as discriminating compounds in IBD. *Gut* 2015; 64: 447-458.
- Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO et al.: Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-1228.
- Mättö J, Maunukela L, Kajander K et al.: Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome--a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 213-2228.
- Borody TJ, George L, Andrews P et al.: Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989; 150: 604.
- Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C et al.: The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e272-282.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al.: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7.
- Shen TC, Albenberg L, Bittinger K et al.: Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. *J Clin Invest* 2015; 125: 2841-2850.
- Brechmann T, Swol J, Knop-Hammad V et al.: Complicated fecal microbiota transplantation in a tetraplegic patient with severe *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3736-3740.
- Clairambault T, Leclair-Visonneau L, Coronet E et al.: Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2015; 3: 12.
- Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A et al.: Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2017; 152: 799-811.e7.
- Zuo T, Wong SH, Lam K et al.: Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut* 2018; 67: 634-643.
- Zierer J, Jackson MA, Kastenmüller G et al.: The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nat Genet* 2018; 50: 790-795.
- Priyadarshini M, Navarro G, Layden BT: Gut Microbiota: FFAR reaching effects on islets. *Endocrinology* 2018; 159: 2495-2505.
- Heianza Y, Sun D, Li X et al.: Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial. *Gut* 2018; Jun 2: pii: gutjnl-2018-316155.
- Liu J, Yue S, Yan Z et al.: Oral hydroxysafflor yellow A reduces obesity in mice by modulating the gut microbiota and serum metabolism. *Pharmacol Res* 2018 134: 40-50.

Interessenkonflikte

P. Layer erhielt persönliche Honorare für Beratertätigkeiten von Allergan und Janssen-Cilag, für eine Referententätigkeit von Falk und für eine Stellungnahme von Steigerwald.

U. Rosien erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation und Olympus.

Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg
med@ik-h.de

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de

Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Emicizumab (Hemlibra®) ▼ *

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Emicizumab (Hemlibra®) ist zur subkutanen Gabe als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern in allen Altersgruppen zugelassen. Emicizumab ist ein chimärer, bispezifischer, humanisierter monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Gerinnungsfaktor IX und den Gerinnungsfaktor X verbindet, um die Funktion vom fehlenden aktivierten Faktor VIII nachzuahmen.

Bewertung

Hemlibra® (Emicizumab) wurde im Februar 2018 anhand der Daten aus den HAVEN-1- und HAVEN-2-Studien (Phase III) zugelassen. Diese vorläufigen Daten zeigen eine signifikante Reduktion der behandlungsbedürftigen Blutungen durch die prophylaktische wöchentliche Gabe von Emicizumab bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern. Auch wurde dadurch eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes erzielt. Auch Kinder unter 12 Jahren scheinen von der Prophylaxe mit Emicizumab zu profitieren. In der Studie HAVEN 2 hatten 87 % unter Emicizumab keine behandlungsbedürftige Blutung und 34,8 % hatten keine Blutung. Emicizumab erscheint damit als eine subkutane Alternative zur intravenösen Therapie mit Faktor-VIII-Konzentraten und FVIII-Bypassing-Präparaten. Es fehlen allerdings Langzeitdaten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab, sodass eine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles nicht möglich ist. Auch ist der Metabolismus von Emicizumab nicht vollständig untersucht worden. Dies ist aber für einen IgG4-basierten Antikörper zwingend erforderlich, da IgG4-vermittelte Autoimmunerkrankungen mit variabler klinischer Präsentation wie beispielsweise Autoimmunpankreatitis, IgG4-assoziierte Hepatitis und Cholangiopathie und Mikulicz-Syndrom bekannt sind.

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

Markteinführung

Hemlibra® (Emicizumab) ist seit dem 01.04.2018 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die beiden Hauptzulassungsstudien HAVEN 1 und HAVEN 2 sind noch nicht abgeschlossen. Die Zulassung basiert auf den vorläufigen Ergebnissen. Hemlibra® wurde durch eine beschleunigte Beurteilung („accelerated assessment“) im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens in der EU zugelassen. Eine solche Beurteilung ist möglich für Arzneimittel, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere für diejenigen, die therapeutische Innovationen darstellen.

Die Studie HAVEN 1 (NCT02622321, Sponsor Hoffmann-La Roche) ist eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie an 109 männlichen Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 12 bis 75 Jahren) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern (mit hohem Titer: ≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)). Die Studienteilnehmer waren zuvor entweder episodisch („on demand“) oder prophylaktisch mit FVIII-Bypassing-Präparaten (aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC)/factor-eight-inhibitor bypass activity (FEIBA) und rekombinanter Faktor-VIIa (rFVIIa)) behandelt worden. Die 53 on-demand (bei Bedarf) risikoadjustiert behandelten Patienten wurden stratifiziert nach der Blutungsrate in den vorangegangenen 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9) im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhielten entweder Emicizumab (Arm A) oder keine Prophylaxe (Arm B). Die zuvor prophylaktisch-kontinuierlich behandelten 49 Patienten wurden dem Arm C zugeweiht und erhielten Emicizumab. Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit von Emicizumab innerhalb von 24 Wochen im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Arm A vs. Arm B) evaluiert nach Anzahl der Blutungsereignisse, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt werden mussten. Blutungen aufgrund von Operationen und Behandlungen wurden nicht als Ereignis gewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl aller Blutungen, spontaner Blutungen, der Gelenkblutungen und der Blutungen in Zielgelenken sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patienten. Des Weiteren wurde die Wirksamkeit von Emicizumab im Vergleich zwischen zuvor on demand und prophylaktisch behandelten Patienten (Arm A versus Arm C) untersucht. Etwa die Hälfte der Patienten im Arm C war vor Aufnahme in die HAVEN-1-Studie in einer nichtinterventionellen Studie (NIS) eingeschlossen. Die dabei erfasste Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten wurde mit der Prophylaxe mit Emicizumab verglichen (Tabelle 2).

In den Tabellen 1, 2 und 3 sind die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 1: HAVEN-1-Studie (ITT-Auswertung, nach 24 Wochen; Datenschnitt: 25.10.2016)

Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 35)	Arm B keine Prophylaxe (n = 18)	Arm C Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 49)	Reduktion (Arm A vs. Arm B) RR (95 % CI)
Behandelte Blutungen				
ABR (95 % CI)	2,9 (1,69–5,02)	23,3 (12,33–43,89)	5,1 (2,3–11,2)	87 % 0,13 (0,06–0,28) p < 0,0001
Patienten ohne Blutungen in % (95 % CI)	62,9 (44,9–78,5)	5,6 (0,1–27,3)	n. b.	–
Alle Blutungen				
ABR (95 % CI)	5,5 (3,58–8,60)	28,3 (16,79–47,76)	6,5 (3,4–12,4)	80 % 0,20 (0,10–0,38) p < 0,0001
Patienten ohne Blutungen in % (95 % CI)	37,1 (21,5–55,1)	5,6 (0,1–27,3)	n. b.	–
Behandelte spontane Blutungen				
ABR (95 % CI)	1,3 (0,73–2,19)	16,8 (9,94–28,30)	3,1 (1,2–8,0)	92 % 0,08 (0,04–0,15) p < 0,0001
Behandelte Gelenkblutungen				
ABR (95 % CI)	0,8 (0,26–2,20)	6,7 (1,99–22,42)	0,6 (0,2–1,5)	89 % 0,11 (0,03–0,52) p = 0,005
Behandelte Blutungen in Zielgelenken				
ABR (95 % CI)	0,1 (0,03–0,58)	3,0 (0,96–9,13)	0,3 (0,1–1,0)	95 % 0,05 (0,01–0,23) p = 0,0002

ABR: jährliche Blutungsrate (annualized bleeding rate); CI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; RR: Inzidenzquotient (Rate Ratio).

Tabelle 2: HAVEN-1-Studie: Intraindividueller Vergleich im Arm C (nach 24 Wochen)

Endpunkte	Arm C (NIS)*: vorangegangene Prophylaxe mit Bypassing-Präparat (n = 24**)	Arm C Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 24**)
Behandelte Blutungen		
ABR (95 % CI)	15,7 (11,08–22,29)	3,3 (1,33–8,08)
Patienten ohne Blutungen in % (95 % CI)	12,5 (2,7–32,4)	70,8 (48,9–87,4)
Mediane ABR (IQR)	10,2 (5,73–24,22)	0,0 (0,00–2,23)
Reduktion (Arm C (NIS) vs. Arm C); RR (95 % CI)	79 %; 0,21 (0,09–0,49); p = 0,0003	
Alle Blutungen		
ABR (95 % CI)	24,3 (18,11–32,67)	5,5 (2,96–10,26)
Reduktion (Arm C (NIS) vs. Arm C); RR (95 % CI)	77 %; 0,23 (0,12–0,44); p < 0,0001	

*vor Aufnahme in die HAVEN-1-Studie in einer NIS erfasste Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten; **nur die Patienten aus dem Arm C berücksichtigt, die zuvor an einer NIS teilgenommen und Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat erhalten hatten; ABR: jährliche Blutungsrate (annualized bleeding rate); CI: Konfidenzintervall; IQR: Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil; NIS: nichtinterventionelle Studie; RR: Inzidenzquotient (Rate Ratio).

Tabelle 3: HAVEN-1-Studie: Weitere Endpunkte (ITT-Auswertung, nach 24 Wochen; Datenschnitt: 25.10.2016)

Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 25)	Arm B keine Prophylaxe (n = 14)	Differenz der adjustierten Mittelwerte (95 % CI)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des Fragebogens Haem-A-QoL; nur Patienten ab 18 Jahre)			
Gesamtwert: Adjustierter Mittelwert	29,2	43,21	14,01 (5,56–22,45) p = 0,0019
Körperliche Gesundheit: Adjustierter Mittelwert	32,61	54,17	21,55 (7,89–35,22) p = 0,0029
Gesundheitszustand (anhand des Fragebogens EQ-5D-5L; nur Patienten ab 12 Jahre)			
Visuelle Analogskala: Adjustierter Mittelwert	84,08	74,36	–9,72 (–17,62 bis –1,82) p = 0,0171
Index-Wert: Adjustierter Mittelwert	0,81	0,65	–0,16 (–0,25 bis –0,07) p = 0,0014

CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension-Five Levels; Haem-A-QoL: Haemophilia-specific Quality of Life.

Bei keinem Patienten war der Test auf Antikörper gegen Emicizumab (Antidrug-Antikörper, ADA) positiv, jedoch zeigten zwei Patienten im Behandlungsverlauf Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter, die indirekt auf ADA hindeuteten. Während der 24-wöchigen Behandlung mit Emicizumab blieben die Titer der Faktor-VIII-Hemmkörper bei den meisten Patienten stabil oder zeigten einen Abfall.

Die Studie HAVEN 2 (NCT02795767; Sponsor Hoffmann-La Roche) ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-III-Studie, in die Kinder (unter 12 Jahren) und Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern eingeschlossen werden. Für die Zulassung reichte der pU die Daten einer Interimsanalyse (Datenschnitt: 28.10.2016) ein. Zu diesem Zeitpunkt waren 23 Patienten eingeschlossen, die zuvor entweder episodisch oder prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren. Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit von Emicizumab, evaluiert nach Anzahl der Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt werden mussten. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl aller Blutungen, spontaner Blutungen, der Gelenkblutungen und der Blutungen in Zielgelenken.

Tabelle 4: HAVEN-2-Studie (ITT-Auswertung; Datenschnitt: 28.10.2016)

Endpunkte	ABR (95 % CI); n=23	Mediane ABR (IQR) (95 % CI); n=23	Patienten ohne Blutungen in % (95 % CI)
Behandelte Blutungen	0,2 (0,06–0,62)	0 (0–0)	87 (66,4–97,2)
Alle Blutungen	2,9 (1,75–4,94)	1,5 (0–4,53)	34,8 (16,4–57,3)
Behandelte Spontanblutungen	0,1 (0,01–0,47)	0 (0–0)	95,7 (78,1–99,9)
Behandelte Gelenkblutungen	0,1 (0,01–0,47)	0 (0–0)	95,7 (78,1–99,9)
Behandelte Blutungen in Zielgelenken	n. b.	0 (0–0)	100 (85,2–100)

ABR: jährliche Blutungsrate (annualized bleeding rate); CI: Konfidenzintervall; IQR: Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil; n. b.: keine behandelten Blutungen in Zielgelenken berichtet.

Basierend auf diesen vorläufigen Daten zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion der Häufigkeit behandlungsbedürftiger Blutungen sowie aller Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern durch die prophylaktische wöchentliche Gabe von Emicizumab. Auch wurde dadurch eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes erzielt. Auch Kinder unter 12 Jahren scheinen von der Anwendung von Emicizumab zu profitieren, 87 % der Kinder hatten in der Studie HAVEN 2 keine behandlungsbedürftige Blutung, 34,8 % keine Blutung. Die Vermeidung von Gelenkblutungen ist eines der wesentlichen Therapieziele bei Hämophilie A, da ein Haemarthros dauerhafte Schäden und Bewegungseinschränkungen verursacht. Der Verlauf des Gelenkfunktions-Score „mHJHs“ (modified Haemophilia Joint Health Score) unter der Prophylaxetherapie sollte im Rahmen einer Produktbeobachtung erfolgen.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Die wichtigsten **häufigen** Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Fieber, Durchfall, Myalgie und Arthralgie. Als **schwerwiegende** Nebenwirkungen traten thrombotische Mikroangiopathien und thrombotische Ereignisse einschließlich Thrombosen des Sinus cavernosus auf, sowie oberflächliche Thrombophlebitiden begleitet von Hautnekrosen.

Ausgewählte Warnhinweise

Emicizumab ist in allen Altersgruppen zugelassen. Für Patienten im Alter von < 1 Jahr sowie > 75 Jahren liegen keine Daten aus klinischen Studien vor.

Rückverfolgbarkeit: Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thrombotische Mikroangiopathie und Thromboembolie: In klinischen Studien wurden Fälle thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) sowie Thromboembolien beobachtet, die bei gleichzeitiger Gabe von Emicizumab und aPCC/FEIBA auftraten. Die gleichzeitige Anwendung von Emicizumab und aPCC/FEIBA sollte deshalb vermieden werden. Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Emicizumab zusätzlich aPCC/FEIBA erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer Thromboembolie hin überwacht werden. Bei klinischen Symptomen, bildgebenden Untersuchungsbefunden und/oder Laborergebnissen, die auf thrombotische Ereignisse hindeuten, muss die Gabe von aPCC/FEIBA abgebrochen und die Therapie mit Emicizumab unterbrochen werden.

Gleichzeitige Gabe von Bypassing-Präparaten: Emicizumab erhöht das Gerinnungspotenzial, sodass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparates niedriger ist als ohne Prophylaxe mit Emicizumab. Die Dosis und die Anwendungsdauer des Bypassing-Präparates hängen von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten ab. Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung.

Einfluss auf Gerinnungstests: Emicizumab ersetzt die Kofaktor-Aktivität des aktivierten Faktor VIII (FVIIIa) im Tenase-Komplex. Gerinnungstests, die auf intrinsischer Gerinnung

basieren, einschließlich aktivierter Gerinnungszeit (ACT) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), messen die Gesamtgerinnungszeit einschließlich der Zeit, die für die Aktivierung von FVIII zu FVIIIa durch Thrombin benötigt wird. Mit solchen Tests wird unter Emicizumab eine übermäßig verkürzte Gerinnungszeit gemessen, die alle auf aPTT basierenden Einzelfaktor-Assays wie den Einstufentest der FVIII-Aktivität verfälscht. Einzelfaktor-Assays, die chromogene Peptidsubstrate oder immunbasierte Methoden anwenden, werden hingegen nicht beeinflusst und können zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden. Eine Bestimmung der Bethesda-Einheiten ist mit einem chromogenen FVIII-Assay möglich, der Gerinnungsfaktoren tierischen Ursprungs einsetzt, die von Emicizumab nicht erkannt werden.

Schulungsmaterial

Für einzelne Arzneimittel wird bereits bei der Zulassung angeordnet, dass das Arzneimittel nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in Verkehr gebracht werden darf. Das Schulungsmaterial dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben, ggf. unter Einbeziehung einer patientenbezogenen Ansprache. Das behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Hemlibra® ist verfügbar unter:

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Hemlibra-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1.0_Leitfaden-Fachpersonal.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Injektionslösung zur subkutanen Gabe	Woche 1–4 ⁴ :	
30 mg/ml (1 ml Durchstechflasche)	3 mg/kg 1 x pro Woche	1. Jahr: 593.853,04 €
150 mg/ml (0,4/0,7/1 ml Durchstechflasche)	ab Woche 5 ⁵ :	ab 2. Jahr: 552.949,97 €
	1,5 mg/kg 1 x pro Woche	

Stand Lauer-Taxe: 15.05.2018.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person; ⁴Initialdosis; ⁵Erhaltungsdosis.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 01.04.2018 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Hemlibra®, erschienen am 1. März 2018. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 28. Mai 2018 vorab online veröffentlicht.

Ertugliflozin (Steglatro®) ▼^{1,2}

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Ertugliflozin (Steglatro®) ist zugelassen als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2):

- für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist;
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von DMT2.

Ertugliflozin ist ein Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitor. Durch die selektive und reversible Hemmung von SGLT-2 wird die Rückresorption von glomerulär filtrierter Glukose reduziert und die sogenannte Nierenschwelle für Glukose gesenkt, sodass die Glukoseausscheidung im Urin steigt.

Markteinführung

Steglatro® (Ertugliflozin) war zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Information noch nicht auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Bewertung

Steglatro® (Ertugliflozin) ist der vierte zugelassene SGLT-2-Inhibitor. In den Zulassungsstudien senkte es HbA_{1c}, Gewicht und Blutdruck signifikant stärker als Placebo in der Monotherapie und als Add-on zu Metformin. Diese signifikante Senkung wurde auch in der Kombinationstherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo sowie im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin bzw. Ertugliflozin allein als Add-on zu Metformin gezeigt.

Ob sich diese Effekte im eigentlichen Therapieziel, der Verringerung diabetischer Folgekomplikationen, niederschlagen, ist offen, weil Endpunktstudien dazu bisher fehlen, ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die Kombination mit Gliptinen ist der Beleg der positiven Beeinflussung kardiovaskulären Morbidität und Mortalität besonders wichtig, da auch für Sitagliptin und Saxagliptin alleine dieser Nachweis nicht erbracht worden ist.³ Die vergleichende Wirksamkeit mit anderen oralen Antidiabetika wurde in der Monotherapie nicht genügend untersucht. In der Kombinationstherapie wurde Ertugliflozin als Add-on zu Metformin gegen Glimepirid sowie als Add-on zu Metformin und Sitagliptin versus Sitagliptin alleine untersucht. Im Vergleich mit Glimepirid war die Senkung des HbA_{1c} unter Ertugliflozin numerisch geringer.

Ertugliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Dies kann zu Volummangel und symptomatischer Hypotonie insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder Antihypertonika führen. Unter der Einnahme von Ertugliflozin traten in klinischen Studien sehr häufig genitale Pilzinfektionen auf.

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

² Der Wirkstoff liegt als Cokristall mit Pidolsäure (1:1) vor.

³ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin verringert sich mit abnehmender Nierenfunktion und bleibt bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion aus. Eine Behandlung von Patienten mit eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² sollte nicht begonnen werden. In der Monotherapie kommt Ertugliflozin gemäß Zulassung nur in Frage, wenn Metformin nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. **Ob es in dieser Indikation besser als andere Antidiabetika ist, ist unklar. Aber auch als Add-on erscheint sein Einsatz allenfalls nachrangig – und nur bei normaler Nierenfunktion gerechtfertigt.** Weiterhin bestehen offene Fragen bezüglich der Anwendung bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) und bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II–IV sowie bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit von Ertugliflozin, die aktuell keine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles zulassen.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung reichte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus sieben multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- oder aktiv kontrollierten, Phase-III-Studien an insgesamt 4863 Patienten mit DMT2 ein. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg als Monotherapie, in Kombination mit Metformin und/oder Sitagliptin sowie ebenfalls in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin an Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Änderung des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks erhoben. In den einzelnen Studien zeigte Ertugliflozin eine signifikant stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Placebo in der Monotherapie als Add-on zu Metformin. Dieser Effekt wurde auch in der Kombinationstherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Ertugliflozin oder Sitagliptin allein als Add-on zu Metformin gezeigt. Im Vergleich mit Glimepirid als Add-on zu Metformin fiel die Senkung des HbA_{1c} unter Ertugliflozin numerisch geringer aus (siehe Tabelle 1).

Auch bezüglich der sekundären Endpunkte waren die Ergebnisse unter Ertugliflozin signifikant besser. In den drei 26-wöchigen, placebokontrollierten Studien lag die statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks unter Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg in Differenz zu Placebo im Bereich von 2,9 bis 3,7 mmHg bzw. 1,7 bis 4,5 mmHg. Die Senkung des Körpergewichts in Differenz zu Placebo lag im Bereich 1,7 bis 2,0 kg unter Ertugliflozin 5 mg und im Bereich 1,7 bis 2,2 kg unter Ertugliflozin 15 mg. In der 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie lag die Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert unter Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg als Add-on zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin in Differenz zu Glimepirid bei 3,2 mmHg bzw. 4,8 mmHg, die Senkung des Körpergewichts bei 3,9 kg bzw. 4,8 kg.

Tabelle 1: Ergebnisse zum primären Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zur Baseline“, Zulassungsstudien zu Ertugliflozin

Studie (eingeschlossene Patienten)	Intervention	Kontrolle	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Vergleich zu Baseline nach 26 Wochen, Ertugliflozin vs. Kontrolle (95 % CI)
P003/1022 VERTIS MONO (n = 461)	Monotherapie mit Ertugliflozin 5 mg	Placebo	–0,99 (–1,22; –0,76), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		–1,16 (–1,39; –0,93), p < 0,001
P007/1017 VERTIS MET (n = 621)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Placebo	–0,70 (–0,87; –0,53), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		–0,88 (–1,05; –0,71), p < 0,001
P002/1013 ¹ VERTIS SU (n = 1326)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Glimepirid (bis zu 8 mg)	0,18 (0,06; 0,30), n. a.
	Ertugliflozin 15 mg		0,10 (–0,02; 0,22), n. a.
P005/1019 VERTIS FACTORIAL (n = 1233)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Add-on zu Metformin Sitagliptin 100 mg Ertugliflozin 5 mg Ertugliflozin 15 mg	–0,43 (–0,60; –0,27), p < 0,001 ²
	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg		–0,46 (–0,63; –0,30), p < 0,001 ³
P006/1015 VERTIS SITA2 (n = 462)	Add-on zu Metformin und Sitagliptin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Placebo	–0,47 (–0,63; –0,30), p < 0,001 ¹
	Ertugliflozin 15 mg		–0,49 (–0,66; –0,33), p < 0,001 ²
P017/1047 VERTIS SITA (n = 291)	initiale Kombination Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Placebo	–0,69 (–0,87; –0,50), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg		–0,76 (–0,95; –0,58), p < 0,001
P001/1016 ⁴ VERTIS RENAL (n = 463)	Ertugliflozin 5 mg	Placebo	–1,16 (–1,49; –0,84), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		–1,24 (–1,57; –0,91), p < 0,001
P001/1016 ⁴ VERTIS RENAL (n = 463)	Ertugliflozin 5 mg	Placebo	–0,03 (–0,23; 0,18), p = 0,807
	Ertugliflozin 15 mg		–0,15 (–0,35; 0,06), p = 0,155

CI: Konfidenzintervall; n. a.: not applicable (nicht auswertbar).

¹ nach 56 Wochen.

² im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin allein.

³ im Vergleich zur Therapie mit Ertugliflozin allein.

⁴ Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung, eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m².

Ausgewählte Nebenwirkungen

Die wichtigsten **häufigen** Nebenwirkungen waren vulvovaginale Pilzinfektion, Candida-Balanitis sowie andere genitale Pilzinfektionen, vulvovaginaler Pruritus, Hypoglykämie, Hypovolämie, erhöhter Harndrang, Pollakisurie, Polyurie, Nykturie, Durst und Änderung der Serumlipide. Im Vergleich zu Placebo (gepoolte Ergebnisse) war die Inzidenz von Hypoglykämien unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (5,0 % und 4,5 % versus 2,9 % unter Placebo) erhöht. In der Monotherapie zeigte sich ein nicht dosisabhängiger Anstieg hypoglykämischer Ereignisse unter Ertugliflozin (je 2,6 % für beide Dosierungen) im Vergleich zu

Placebo (0,7 %). In der Add-on-Gabe zu Metformin war die Hypoglykämie-Inzidenz unter Ertugliflozin 5 mg (7,2 %) und Ertugliflozin 15 mg (7,8 %) deutlich erhöht im Vergleich zu Placebo (4,3 %). Renale Nebenwirkungen (z. B. akute Nierenschädigung, eingeschränkte Nierenfunktion, akute prärenale Insuffizienz) traten insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion auf. **Schwerwiegende** Nebenwirkungen waren diabetische Ketoazidosen. In allen Studien gab es drei Ketoazidose-Fälle unter Ertugliflozin (keine Fälle in den Kontrollarmen).

Ausgewählte Warnhinweise

- **Überprüfung der Nierenfunktion** vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach empfohlen.
- Bei Patienten mit **eGFR unter 60 ml/min/1,73 m²** sollte eine Behandlung mit Ertugliflozin nicht begonnen werden.
- Bei einer **eGFR unter 45 ml/min/1,73m²** sollte die Behandlung mit Ertugliflozin abgebrochen werden.
- Aufgrund der osmotischen Diurese kann eine **symptomatische Hypotonie** nach Beginn der Behandlung insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73m²), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte der **Volumenstatus** überprüft und ggf. korrigiert werden. Die Patienten sind hinsichtlich entsprechender Anzeichen und Symptome einer **Hypotonie/Hypovolämie** sowie hinsichtlich Volumenstatus und Elektrolytwerte nach Therapiebeginn zu überwachen, insbesondere im Falle von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen).
- Bei **Hospitalisierungen** aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder einer akuten schweren Krankheit ist die Behandlung mit Ertugliflozin zu unterbrechen.
- Unter der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren können **diabetische Ketoazidosen** auftreten. Unter Ertugliflozin zeigte sich in einer Reihe von Fällen ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 250 mg/dl (14 mmol/l). Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden.
- Ertugliflozin kann aufgrund der osmotischen Diurese zu einem **Anstieg des Serumkreatinins** und einer **Abnahme der eGFR** führen, die insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt sind.
- Unter der Therapie mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor wurde in klinischen Langzeitstudien eine erhöhte Anzahl von **Amputationen der unteren Gliedmaßen** (v. a. Zehen) beobachtet. Es ist nicht klar, ob dies ein Klasseneffekt darstellt, unter Ertugliflozin betrug die Häufigkeit der nicht traumabedingten Amputationen 0,3 %, in den Kontrollgruppen 0,1 %. Diabetespatienten sollen hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege beraten werden.

- Ertugliflozin erhöht das Risiko für **genitale Pilzinfektionen**, insbesondere bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung. Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden. Die erhöhte renale Glukoseausscheidung kann mit einem erhöhten **Risiko für Harnwegsinfektionen** einhergehen. Die Häufigkeit der Harnwegsinfektionen war in klinischen Studien unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie unter Placebogruppe (3,9 %) nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.
- Aufgrund des Wirkmechanismus fallen **Urintests auf Glukose** bei mit Ertugliflozin behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerselbstkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
5 mg, 15 mg Filmtabletten	1 x 1 Tablette	<i>Kosten noch nicht verfügbar.</i>

Stand Lauer-Taxe: 15.06.2018.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Importe.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde noch nicht mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der AkdÄ-Website veröffentlicht.

Quelle

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Steglatro®, erschienen am 5. April 2018. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 21. Juni 2018 vorab online veröffentlicht.

Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®) ▼^{1,2}

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®) ist zugelassen als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2):

- deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan® enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann;
- die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

Ertugliflozin ist ein Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitor. Durch die selektive und reversible Hemmung von SGLT-2 wird die Rückresorption von glomerulär filtrierter Glukose reduziert und die sogenannte Nierenschwelle für Glukose gesenkt, sodass die Glukoseausscheidung im Urin steigt.

Sitagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4-(DDP-4)-Inhibitor, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulintropic Peptid (GIP) im Körper blockiert und dadurch ihre Plasmaspiegel erhöht. Zusätzlich unterdrückt Sitagliptin die Glukagonsekretion und führt darüber zu einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion.

Markteinführung

Steglujan® (Ertugliflozin/Sitagliptin) ist seit dem 15. Mai 2018 in dieser Indikation auf dem deutschen Arzneimittelmarkt.

Bewertung

Steglujan® (Ertugliflozin/Sitagliptin) ist eine Fixkombination aus dem vierten zugelassenen SGLT-2-Inhibitor Ertugliflozin und dem DDP-4-Inhibitor Sitagliptin. In den Zulassungsstudien senkte diese Fixkombination HbA_{1c}, Körpergewicht und Blutdruck signifikant stärker als Placebo in der Initialtherapie sowie als Add-on zu Metformin. Diese signifikante Senkung wurde auch im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin bzw. Ertugliflozin allein als Add-on zu Metformin gezeigt. Dabei war die Senkung von Körpergewicht und Blutdruck im Vergleich zur Ertugliflozin allein nicht signifikant verschieden und numerisch sogar kleiner.

Ob sich diese Effekte im eigentlichen Therapieziel, der Verringerung diabetischer Folgekomplikationen, niederschlagen, ist offen, **weil Endpunktstudien dazu bisher fehlen, ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die Fixkombination mit Sitagliptin ist der Beleg der positiven Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität besonders wichtig, da auch für Sitagliptin alleine dieser Nachweis nicht erbracht worden ist.**³ Die vergleichende Wirksamkeit mit anderen oralen Antidiabetika wurde weder in der Monotherapie noch in der Kombinationstherapie – mit Ausnahme der Add-on-Gabe zu Metformin – genügend untersucht.

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

² Der Wirkstoff liegt als Cokristall mit Pidosäure (1:1) vor.

³ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.

Ertugliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Dies kann zu Volumenmangel und symptomatischer Hypotonie insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder Antihypertonika führen. Unter der Einnahme von Ertugliflozin traten in klinischen Studien sehr häufig genitale Pilzinfektionen auf. Die Wirksamkeit von Ertugliflozin verringert sich mit abnehmender Nierenfunktion und bleibt bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion aus. Eine Behandlung von Patienten mit eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² sollte nicht begonnen werden.

Ertugliflozin/Sitagliptin kommt gemäß Zulassung nur in Frage, wenn unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff, Ertugliflozin oder Sitagliptin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. **Insgesamt erscheint der Einsatz der Fixkombination allenfalls nachrangig – und nur bei normaler Nierenfunktion gerechtfertigt. Weiterhin bestehen offene Fragen bezüglich der Anwendung bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) und bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II–IV sowie bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit von Ertugliflozin, die aktuell keine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles zulassen.**

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung reichte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- oder aktiv kontrollierten, Phase-III-Studien an insgesamt 1985 Patienten mit DMT2 ein. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg in Kombination mit 100 mg Sitagliptin als initiale Therapie und auch als Add-on zu Metformin im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zu Ertugliflozin bzw. Sitagliptin allein als Add-on zu Metformin. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Änderung des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks erhoben. In den einzelnen Studien zeigte die Kombination Ertugliflozin/Sitagliptin eine signifikant stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Placebo in der Initialtherapie und als Add-on zu Metformin. Dieser Effekt wurde auch für die Kombination im Vergleich zu Ertugliflozin oder Sitagliptin allein als Add-on zu Metformin gezeigt (siehe Tabelle 1).

Auch bezüglich der sekundären Endpunkte waren die Ergebnisse unter Ertugliflozin/Sitagliptin signifikant besser. Nach 26 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zu Sitagliptin alleine (–2,8 mmHg bzw. –3,0 mmHg für Ertugliflozin/Sitagliptin 5 mg/100 mg bzw. 15 mg/100 mg) oder im Vergleich zu Placebo (–4,4 mmHg bzw. –6,4 mmHg für Ertugliflozin/Sitagliptin 5 mg/100 mg bzw. 15 mg/100 mg). Im Vergleich zu Ertugliflozin allein zeigte sich kein Unterschied in der Senkung des systolischen Blutdrucks. Die mittlere Senkung des Körpergewichts in Differenz zu Sitagliptin allein lag bei 1,9 bzw. 2,3 kg unter Ertugliflozin 5 mg/Sitagliptin bzw. Ertugliflozin 15 mg/Sitagliptin. Im Vergleich zu Ertugliflozin allein zeigte sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Als Add-on zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin und Sitagliptin führte Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg zu einer statistisch signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks in Differenz zu Placebo von 2,9 mmHg bzw. 3,9 mmHg sowie zu einer statistisch signifi-

Tabelle 1: Ergebnisse zum primären Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zur Baseline“, Zulassungsstudien zu Ertugliflozin/Sitagliptin

Studie (eingeschlossene Patienten)	Intervention	Kontrolle	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Vergleich zu Baseline nach 26 Wochen, Ertugliflozin vs. Kontrolle (95 % CI)
P005/1019 VERTIS FACTORIAL (n = 1233)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Add-on zu Metformin Sitagliptin 100 mg Ertugliflozin 5 mg Ertugliflozin 15 mg	–0,43 (–0,60; –0,27), p < 0,001 ¹ –0,46 (–0,63; –0,30), p < 0,001 ²
	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg		–0,47 (–0,63; –0,30), p < 0,001 ¹ –0,49 (–0,66; –0,33), p < 0,001 ²
P006/1015 VERTIS SITA2 (n = 463)	Add-on zu Metformin und Sitagliptin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Placebo	–0,69 (–0,87; –0,50), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		–0,76 (–0,95; –0,58), p < 0,001
P017/1047 VERTIS SITA (n = 291)	initiale Kombination Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Placebo	–1,16 (–1,49; –0,84), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg		–1,24 (–1,57; –0,91), p < 0,001

CI: Konfidenzintervall.

¹ im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin allein.

² im Vergleich zur Therapie mit Ertugliflozin allein.

kanten Senkung des Körpergewichts in Differenz zu Placebo von 2,0 kg bzw. 1,7 kg. In der placebokontrollierten Studie zur Initialtherapie mit Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg/Sitagliptin 100 mg betrug die statistisch signifikante Differenz in der Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zu Placebo 4,4 mmHg bzw. 6,4 mmHg, die statistisch signifikante Differenz in der Senkung des Körpergewichts 2,0 kg bzw. 2,1 kg.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Die wichtigsten **häufigen** Nebenwirkungen waren Hypoglykämie, vulvovaginale Pilzinfektion, Harnwegsinfektionen, Candida-Balanitis sowie andere genitale Pilzinfektionen, vulvovaginaler Pruritus, Hypovolämie, erhöhter Harndrang, Durst und Anstieg der Serumlipide und des Hämoglobins. Im Vergleich zu Placebo (gepoolte Ergebnisse) war die Inzidenz von Hypoglykämien unter Ertugliflozin 5 mg und 15mg (5,0 % und 4,5 % versus 2,9 % unter Placebo) erhöht. In der Monotherapie zeigte sich ein nicht dosisabhängiger Anstieg hypoglykämischer Ereignisse unter Ertugliflozin (je 2,6 % für beide Dosierungen) im Vergleich zu Placebo (0,7 %). In der Add-on-Gabe zu Metformin war die Hypoglykämie-Inzidenz unter Ertugliflozin 5 mg (7,2 %) und Ertugliflozin 15 mg (7,8 %) deutlich erhöht im Vergleich zu Placebo (4,3 %). Renale Nebenwirkungen (z. B. akute Nierenschädigung, eingeschränkte Nierenfunktion, akute prärenale Insuffizienz) traten insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion auf. **Schwerwiegende** Nebenwirkungen waren diabetische Ketoazidosen und Überempfindlichkeitsreaktionen. In allen Studien gab es drei Ketoazidose-Fälle unter Ertugliflozin (keine Fälle in den Kontrollarmen).

Ausgewählte Warnhinweise

- **Überprüfung der Nierenfunktion** vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach empfohlen.
- Bei Patienten mit **eGFR unter 60 ml/min/1,73 m²** sollte eine Behandlung mit Ertugliflozin/Sitagliptin nicht begonnen werden.
- Bei einer **eGFR unter 45 ml/min/1,73m²** sollte die Behandlung mit Ertugliflozin/Sitagliptin abgebrochen werden.
- Unter der Anwendung von Sitagliptin ist das Risiko für die Entwicklung einer **akuten Pankreatitis** erhöht. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Beschwerden beobachtet, es traten aber auch sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle auf. Die Patienten sollten auf anhaltende starke Bauchschmerzen als charakteristisches Symptom einer akuten Pankreatitis hingewiesen werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis müssen Ertugliflozin/Sitagliptin sowie andere potenziell Pankreatitis verursachende Arzneimittel abgesetzt werden. Bei bestätigter akuter Pankreatitis ist die Therapie mit Ertugliflozin/Sitagliptin nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.
- Aufgrund der osmotischen Diurese kann eine **symptomatische Hypotonie** nach Beginn der Behandlung insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73m²), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte der **Volumenstatus** überprüft und ggf. korrigiert werden. Die Patienten sind hinsichtlich entsprechender Anzeichen und Symptome einer **Hypotonie/Hypovolämie** sowie hinsichtlich Volumenstatus und Elektrolytwerte nach Therapiebeginn zu überwachen, insbesondere im Falle von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen).
- Bei **Hospitalisierungen** aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder einer akuten schweren Krankheit ist die Behandlung mit Ertugliflozin zu unterbrechen.
- Unter der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren können **diabetische Ketoazidosen** auftreten. Unter Ertugliflozin zeigte sich in einer Reihe von Fällen ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 250 mg/dl (14 mmol/l). Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden.
- Ertugliflozin kann aufgrund der osmotischen Diurese zu einem **Anstieg des Serumkreatinins** und einer **Abnahme der eGFR** führen, die insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt sind.
- Unter der Therapie mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor wurde in klinischen Langzeitstudien eine erhöhte Anzahl von **Amputationen der unteren Gliedmaßen** (v. a. Zehen) beobachtet. Es ist nicht klar, ob dies ein Klasseneffekt darstellt, unter Ertugliflozin betrug die Häufigkeit der nicht traumabedingten Amputationen 0,3 %, in den Kontroll-

gruppen 0,1 %. Diabetespatienten sollen hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege beraten werden.

- Ertugliflozin erhöht das Risiko für **genitale Pilzinfektionen**, insbesondere bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung. Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden. Die erhöhte renale Glukoseausscheidung kann mit einem erhöhten **Risiko für Harnwegsinfektionen** einhergehen. Die Häufigkeit der Harnwegsinfektionen war in klinischen Studien unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie unter Placebogruppe (3,9 %) nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.
- Aufgrund des Wirkmechanismus fallen **Urintests auf Glukose** bei mit Ertugliflozin behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerselbstkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
5 mg/100 mg, 15 mg/100mg Filmtabletten	1 x 1 Tablette	1217,65

Stand Lauer-Taxe: 15.06.2018.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Importe.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.05.2018 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der AkdÄ-Website veröffentlicht.

Quelle

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Steglujan®, erschienen am 5. April 2018. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 21. Juni 2018 vorab online veröffentlicht.

Ertugliflozin/Metformin (Segluromet®) ▼^{1,2}

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Ertugliflozin/Metformin (Segluromet®) ist zugelassen als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2):

- deren Blutzucker unter der maximal tolerierten Dosis Metformin allein nicht ausreichend gesenkt werden kann;
- unter der maximal tolerierten Dosis Metformin zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes;
- die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Metformin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

Ertugliflozin ist ein Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitor. Durch die selektive und reversible Hemmung von SGLT-2 wird die Rückresorption von glomerulär filtrierter Glukose reduziert und die sogenannte Nierenschwelle für Glukose gesenkt, sodass die Glukoseausscheidung im Urin steigt.

Metformin senkt die hepatische Glukoseproduktion durch Stimulation der GLP1-Ausschüttung³ und verbessert die Insulinsensitivität durch Steigerung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung.

Markteinführung

Segluromet® (Ertugliflozin/Metformin) war zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Information noch nicht auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Bewertung

Segluromet® (Ertugliflozin/Metformin) ist eine Fixkombination aus dem vierten zugelassenen SGLT-2-Inhibitor Ertugliflozin und Metformin. In den Zulassungsstudien senkte Ertugliflozin als Add-on zu Metformin HbA_{1c}, Gewicht und Blutdruck signifikant stärker als Placebo. Diese signifikante Senkung wurde auch in der Kombinationstherapie mit Sitagliptin im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin bzw. Ertugliflozin allein gezeigt.

Ob sich diese Effekte im eigentlichen Therapieziel, der Verringerung diabetischer Folgekomplikationen, niederschlagen, ist offen, weil Endpunktstudien dazu bisher fehlen, ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die Kombination mit Gliptinen ist der Beleg der positiven Beeinflussung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität besonders wichtig, da auch für Sitagliptin und Saxagliptin dieser Nachweis nicht erbracht worden ist.⁴ Im Vergleich mit Glimepirid war die Senkung des HbA_{1c} unter Ertugliflozin numerisch geringer.

Ertugliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Dies kann zu Volumenmangel und symptomatischer Hypotonie insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder Antihypertonika führen. Unter der Einnahme von Ertugliflozin traten in klinischen Studien sehr häufig genitale Pilzinfektionen auf.

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

² Der Wirkstoff liegt als Cokristall mit Pidosäure (1:1) vor.

³ Rena G, Hardie DG, Pearson ER: The mechanisms of action of metformin. Diabetologia 2017; 60: 1577-1585.

⁴ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin verringert sich mit abnehmender Nierenfunktion und bleibt bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion aus. Eine Behandlung von Patienten mit eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² sollte nicht begonnen werden.

Die Fixkombination Ertugliflozin/Metformin kommt gemäß Zulassung nur in Frage, wenn unter der maximal tolerierten Dosis Metformin ggf. in Kombination mit anderen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt werden kann bzw. wenn Patienten bereits mit den einzelnen Wirkstoffen der Fixkombination behandelt werden. **Insgesamt erscheint der Einsatz der Fixkombination allenfalls nachrangig – und nur bei normaler Nierenfunktion – gerechtfertigt. Weiterhin bestehen offene Fragen bezüglich der Anwendung bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) und bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II–IV sowie bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit von Ertugliflozin, die aktuell keine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles zulassen.**

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung reichte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- oder aktiv kontrollierten, Phase-III-Studien an insgesamt 3643 Patienten mit DMT2 ein. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg als Add-on zu Metformin im Vergleich zu Placebo oder Glimepirid sowie in Kombination mit Sitagliptin als Add-on zu Metformin im Vergleich zu Ertugliflozin bzw. Sitagliptin alleine. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Änderung des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks erhoben. In den einzelnen Studien zeigte Ertugliflozin als Add-on zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin eine signifikant stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt wurde des Weiteren in der Kombinationstherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Ertugliflozin oder Sitagliptin allein als Add-on zu Metformin gezeigt sowie auch in der Behandlung mit Ertugliflozin als Add-on zu Metformin und Sitagliptin versus Placebo. Im Vergleich mit Glimepirid als Add-on zu Metformin fiel die Senkung des HbA_{1c} unter Ertugliflozin numerisch geringer aber nicht statistisch signifikant aus (siehe Tabelle 1).

Auch bezüglich der sekundären Endpunkte waren die Ergebnisse unter Ertugliflozin als Add-on zu Metformin signifikant besser. In den zwei 26-wöchigen, placebokontrollierten Studien lag die statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks unter Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin 15 mg als Add-on zu Metformin bzw. zu Metformin und Sitagliptin in Differenz zu Placebo im Bereich von 2,9 bis 3,7 mmHg bzw. 3,9 bis 4,5 mmHg. Die Senkung des Körpergewichts in Differenz zu Placebo lag im Bereich 1,7 bis 2,0 kg unter Ertugliflozin 5 mg und im Bereich 1,6 bis 1,7 kg unter Ertugliflozin 15 mg. In der 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie lag die Senkung des systolischen Blutdrucks unter Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg als Add-on zu Metformin in Differenz zu Glimepirid bei 3,2 mmHg bzw. 4,8 mmHg, die Senkung des Körpergewichts bei 3,9 kg bzw. 4,8 kg.

Als Add-on zu Metformin führte die Kombination Ertugliflozin 5 mg/Sitagliptin 100 mg zu einer statistisch signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks in Differenz zu

Tabelle 1: Ergebnisse zum primären Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zur Baseline“, Zulassungsstudien zu Ertugliflozin/Metformin

Studie (eingeschlossene Patienten)	Intervention	Kontrolle	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Vergleich zu Baseline nach 26 Wochen, Ertugliflozin vs. Kontrolle (95 % CI)
P007/1017 VERTIS MET (n = 621)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Placebo	–0,70 (–0,87; –0,53), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		–0,88 (–1,05; –0,71), p < 0,001
P002/1013 ¹ VERTIS SU (n = 1326)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Glimepirid (bis zu 8 mg)	0,18 (0,06; 0,30), n. a.
	Ertugliflozin 15 mg		0,10 (–0,02; 0,22), n. a.
P005/1019 VERTIS FACTORIAL (n = 1233)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Add-on zu Metformin Sitagliptin 100 mg Ertugliflozin 5 mg Ertugliflozin 15 mg	–0,43 (–0,60; –0,27), p < 0,001 ² –0,46 (–0,63; –0,30), p < 0,001 ³
	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg		–0,47 (–0,63; –0,30), p < 0,001 –0,49 (–0,66; –0,33), p < 0,001
P006/1015 VERTIS SITA2 (n = 463)	Add-on zu Metformin und Sitagliptin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Placebo	–0,69 (–0,87; –0,50), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		–0,76 (–0,95; –0,58), p < 0,001

CI: Konfidenzintervall; n. a.: not applicable (nicht auswertbar).

¹ nach 56 Wochen.

² im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin allein.

³ im Vergleich zur Therapie mit Ertugliflozin allein.

Sitagliptin allein von 2,8 mmHg sowie des Körpergewichts von 1,9 kg. Unter der Kombination Ertugliflozin 15 mg/Sitagliptin 100 mg betrug die statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks in Differenz zu Sitagliptin allein 3,0 mmHg, die des Körpergewichts 2,6 kg. Im Vergleich zu Ertugliflozin allein zeigten sich diesbezüglich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Die wichtigsten **häufigen** Nebenwirkungen waren vulvovaginale Pilzinfektion, Candida-Balanitis sowie andere genitale Pilzinfektionen, vulvovaginaler Pruritus, Hypoglykämie, Hypovolämie, erhöhter Harndrang, Pollakisurie, Polyurie, Nykturie, Durst und Änderung der Serumlipide. Im Vergleich zu Placebo (gepoolte Ergebnisse) war die Inzidenz von Hypoglykämien unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (5,0 % und 4,5 % versus 2,9 % unter Placebo) erhöht. In der Monotherapie zeigte sich ein nicht dosisabhängiger Anstieg hypoglykämischer Ereignisse unter Ertugliflozin (je 2,6 % für beide Dosierungen) im Vergleich zu Placebo (0,7 %). In der Add-on-Gabe zu Metformin war die Hypoglykämie-Inzidenz unter Ertugliflozin 5 mg (7,2 %) und Ertugliflozin 15 mg (7,8 %) deutlich erhöht im Vergleich zu Placebo (4,3 %). Renale Nebenwirkungen (z. B. akute Nierenschädigung, eingeschränkte Nierenfunktion, akute prärenale Insuffizienz) traten insbesondere bei Patienten mit mo-

derater Einschränkung der Nierenfunktion auf. **Schwerwiegende** Nebenwirkungen waren diabetische Ketoazidosen. In allen Studien gab es drei Ketoazidose-Fälle unter Ertugliflozin (keine Fälle in den Kontrollarmen).

Ausgewählte Warnhinweise

- **Überprüfung der Nierenfunktion** vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach, bei erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten häufiger z. B. alle 3–6 Monate.
- Bei Patienten mit **eGFR unter 60 ml/min/1,73 m²** sollte eine Behandlung mit Ertugliflozin nicht begonnen werden.
- Bei einer **eGFR unter 45 ml/min/1,73m²** sollte die Behandlung mit Ertugliflozin abgebrochen werden.
- Die maximale Gesamttagesdosis von **Metformin** richtet sich nach der GFR (ml/min); falls keine angemessene Stärke der fixen Kombination erhältlich ist, sollten stattdessen die Einzelsubstanzen angewendet werden. Bei einer GFR unter 30 ml/min ist Metformin kontraindiziert.
- Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer **Laktatazidose** erhöht. In Fällen von Dehydratation (schwerem Erbrechen oder Diarrhö, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt werden.
- Die intravaskuläre Anwendung **jodhaltiger Kontrastmittel** kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie und damit zur Metformin-Kumulation führen und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss daher im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach bei stabiler Nierenfunktion wieder aufgenommen werden.
- Aufgrund der osmotischen Diurese kann eine **symptomatische Hypotonie** nach Beginn der Behandlung insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73m²), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte der **Volumenstatus** überprüft und ggf. korrigiert werden. Die Patienten sind hinsichtlich entsprechender Anzeichen und Symptome einer **Hypotonie/Hypovolämie** sowie hinsichtlich Volumenstatus und Elektrolytwerte nach Therapiebeginn zu überwachen, insbesondere im Falle von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen).
- Bei **Hospitalisierungen** aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder einer akuten schweren Krankheit ist die Behandlung mit Ertugliflozin zu unterbrechen.
- Unter der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren können **diabetische Ketoazidosen** auftreten. Unter Ertugliflozin zeigte sich in einer Reihe von Fällen ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 250 mg/dl (14 mmol/l). Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten

beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden.

- Ertugliflozin kann aufgrund der osmotischen Diurese zu einem **Anstieg des Serumkreatinins** und einer **Abnahme der eGFR** führen, die insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt sind.
- Unter der Therapie mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor wurde in klinischen Studien eine erhöhte Anzahl von **Amputationen der unteren Gliedmaßen** (v. a. Zehen) beobachtet. Es ist nicht klar, ob dies ein Klasseneffekt darstellt, unter Ertugliflozin betrug die Häufigkeit der nicht traumabedingten Amputationen 0,3 %, in den Kontrollgruppen 0,1 %. Diabetespatienten sollen hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege beraten werden.
- Ertugliflozin erhöht das Risiko für **genitale Pilzinfektionen**, insbesondere bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung. Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden. Die erhöhte renale Glukoseausscheidung kann mit einem erhöhten **Risiko für Harnwegsinfektionen** einhergehen. Die Häufigkeit der Harnwegsinfektionen war in klinischen Studien unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie unter Placebogruppe (3,9 %) nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.
- Aufgrund des Wirkmechanismus fallen **Urintests auf Glukose** bei mit Ertugliflozin behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerselbstkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1000 mg; 7,5 mg/850 mg; 7,5 mg/1000 mg Filmtabletten	2 x 1 Tablette	<i>Kosten noch nicht verfügbar.</i>

Stand Lauer-Taxe: 15.06.2018.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Importe.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde noch nicht mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Segluomet®, erschienen am 5. April 2018. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 21. Juni 2018 vorab online veröffentlicht.

Update – Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Brodalumab (Kyntheum®) (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Mit dem Interleukin-Antagonisten Brodalumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für Patienten mit einer Plaque-Psoriasis zugelassen und in den Markt eingeführt.
- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) keine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorgelegt. Der vom pU durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich war aufgrund der jeweils zu kurzen Behandlungsdauer in den Studien für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet. Ein Zusatznutzen war somit für das **IQWiG** nicht zu belegen.

Für Erwachsene, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, sieht das **IQWiG** positive Effekte von Brodalumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hinsichtlich der Morbidität besteht für den Endpunkt Remission (PASI 100) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen und im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. In beiden Fällen ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar, wobei es nach Auffassung des **IQWiG** für PASI 100 höchstens beträchtlich ist.

- Die **AkdÄ** sieht für die Patientengruppe mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ebenso wie das **IQWiG** aufgrund der fehlenden Daten keinen Zusatznutzen für Brodalumab.

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie inklusive Phototherapie nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, sieht die **AkdÄ** einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab.

- Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag sieht der **G-BA** für Brodalumab positive Effekte bei der Morbidität (PASI 100) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die für den G-BA durch negative Effekte bei den nicht schweren Nebenwirkungen sowie beim Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nicht infrage gestellt wurden.

Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2 % in der europäischstämmigen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung. Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer Plaque-Psoriasis primär mit topischen Wirkstoffen. Die systemische Therapie bleibt schweren, therapieresistenten Formen der Psoriasis vorbehalten (z. B. chronisch aktive, großflächige Psoriasis, psoriatische Erythrodermie).

- Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) zugelassen.
- Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder Kontraindikationen dagegen haben, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab sowie der PDE-Antagonisten Apremilast und der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.

Mit dem Interleukin-Antagonisten Brodalumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für diese Patientengruppen zugelassen und in den Markt eingeführt.

Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergaben sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zwei Fragestellungen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brodalumab

Fragestellung	Indikation	ZVT
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; PUVA: Psoralen und UVA-Licht.

Fragestellung 1

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, lagen weder für das **IQWiG** noch für die **AkdÄ** verwertbare Daten vor, sodass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen gesehen wurde (1;2).
- Der pU hat keine Studie mit einem direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Stattdessen legte er einen adjustierten indirekten Vergleich mit Brodalumab unter Verwendung der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 (über die Dauer von 12 Wochen) und einen mit Fumarsäureester anhand der Studie BRIDGE (über die Dauer von 16 Wochen) vor. Die Vergleiche waren aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet (als notwendig erachtet wird für Therapien zur Behandlung der Plaque Psoriasis eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen). Vor diesem Hintergrund kam der **G-BA** auf der Grundlage der Bewertung des IQWiG zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Brodalumab nicht belegt ist (3-5) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Brodalumab, Fragestellung 1

Dossierbewertung IQWiG	Stellungnahme AkdÄ	Beschluss G-BA
Zusatznutzen nicht belegt.	Zusatznutzen nicht belegt.	Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 2

- Grundlage für die Bewertung der Fragestellung 2 durch das **IQWiG** waren die randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppenstudien AMAGINE-2 und AMAGINE-3. Bei beiden Studien handelt es sich um mehrarmige Studien, in denen unterschiedliche Dosierungen von Brodalumab (Dosisfindung) mit Ustekinumab und mit Placebo verglichen wurden. Als relevante Teilpopulationen wurden nur der Arm mit der zugelassenen Dosierung von 210 mg Brodalumab alle zwei Wochen (15 % der ur-

sprünglich eingeschlossenen Patienten) sowie der Ustekinumab-Arm (51 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten) ausgewertet. In der Metaanalyse beider Studien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Brodalumab hinsichtlich der Morbiditätspunkte PASI 100, PASI 90, PASI 75, PSI sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich weder Vor- noch Nachteile. Die vorgelegten Responderanalysen basierend auf dem PASI 100 werden aufgrund der insgesamt unklaren Datenlage als hoch verzerrt eingestuft, da der pU einen großen Anteil an Patienten, die auf die Therapie nicht angesprochen haben, als Non-Responder gewertet hat (31 % der Patienten im Brodalumab-Arm und 51 % der Patienten im Ustekinumab-Arm). Vor diesem Hintergrund wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese ergaben nur noch für PASI 100 und PASI 90 statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Brodalumab. Der **G-BA** konstatierte daher unter Einbeziehung des dem IQWiG in Auftrag gegebenen Addendums einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT Ustekinumab (2-4;6).

- Für die **AkdÄ** liegen zur Fragestellung 2 zwar zwei gleich angelegte RCT mit weitgehend ähnlichen Ergebnissen vor; die Aussagesicherheit der für die Bewertung relevanten Patientenkollektive (180 für Brodalumab und 314 für Ustekinumab) ist jedoch begrenzt. Hinzu kommen die beschriebenen Unsicherheiten bez. Selektion der relevanten Patientenpopulation und bei der Bestimmung der Remissionsraten (Rettungsphase) sowie v. a. auch bei der Ermittlung der Verträglichkeit (Mangel an verlässlichen Daten). Bei Betrachtung des PASI 100 – für den Zusatznutzen am aussagekräftigsten – sind die kompletten Remissionsraten nach 52 Wochen im besten Fall 29,5 % (AMAGINE-2) bzw. 24,6 % (AMAGINE-3) höher als unter Ustekinumab und im schlechtesten Fall (Sensitivitätsanalysen) um 18,4 % bzw. 13,1 %. Dem steht eine möglicherweise schlechtere Verträglichkeit gegenüber. Das Ausmaß der möglicherweise schlechteren Verträglichkeit ist (unter Betrachtung aller vorliegenden Daten) aber eher als gering einzustufen. Wenn man von einer Verbesserung der Rate an kompletten Remissionen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zwischen 18 % und 13 % ausgeht – ohne Zunahme relevanter Nebenwirkungen – ist das Ausmaß des Zusatznutzen als gering einzustufen.

Die **AkdÄ** sieht daher für Brodalumab gegenüber der ZVT Ustekinumab einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen (1) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Brodalumab, Fragestellung 2

Dossierbewertung IQWiG	Stellungnahme AkdÄ	Beschluss G-BA
Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Hinweis auf geringen Zusatznutzen.	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Brodalumab, Nr. 565, A17-42, Version 1.1, Stand: 1. Dezember 2017: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Brodalumab/Brodalumab-EB.pdf> (letzter Zugriff: 25. Mai 2018). Berlin, 22. Dezember 2017.
- 2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 565 Brodalumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-07 - Version 1.1: https://www.iqwig.de/download/A17-42_Brodalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf. Stand: 1. Dezember 2017.
- 3 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brodalumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf. Berlin, 1. März 2018.
- 4 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brodalumab: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=2d002fab68af32a6215f7a4d882b591e&fts_search_list.destHistoryId=74247&fts_search_list.selected=a4e8ac06a35dc455&state.filename=BAAnz%20AT%2022.03.2018%20B2 Berlin, 22. März 2018.
- 5 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Brodalumab: <http://www.kbv.de/html/33072.php>. Letzter Zugriff: 25. Mai 2018.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 587 Brodalumab - Addendum zum Auftrag A17-42 (Ixekizumab, Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A18-02 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A18-02_Brodalumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-42_V1-0.pdf. Stand: 26. Januar 2018.

Dieser Artikel wurde am 27. Juni 2018 vorab online veröffentlicht.

Fortbildung

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2018/2019 (Auswahl)

(<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>)

- 10.10.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Nordrhein
15.00–18.00 Uhr
Veranstaltungsort: Ärztekammer Nordrhein, Großer Vortragssaal im Hause der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf
Themen: Multimedikation; ADHS-Therapie im Kindes- und Jugendalter; Schmerztherapie mit Opioiden
- 24.10.2018** – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen der 27. Interdisziplinären Seminar- und Fortbildungswoche der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern
13.30–17.00 Uhr
Veranstaltungsort: Rotunde, HanseMesse, Zu HanseMesse 1-2, 18106 Rostock
Themen: Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit; Leitfaden Biosimilars – Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars; Therapie der Koronaren Herzkrankheit
- 07.11.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV des Saarlandes
15.00–18.00 Uhr
Veranstaltungsort: Kassenärztliche Vereinigung Saarland, Großer Sitzungssaal, Europaallee 7–9, 66113 Saarbrücken
- 12.11.2018** – Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ und des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA): Strategien zur Förderung einer verbesserten Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus: Verstärkte interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apothekern
12.00–18.00 Uhr
Veranstaltungsort: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hörsaal des Gebäudes W30, Martinistraße 52, 20246 Hamburg
- 17.11.2018** – 7. Fortbildungskongress der Ärztekammer Berlin in Kooperation mit der AkdÄ: Medizinisches Wissen – Komplexität. Herausforderungen. Reflektionen.
09.00–17.00 Uhr
Veranstaltungsort: Ärztekammer Berlin, Friedrichstraße 16, 10969 Berlin
Programm/Anmeldung:
https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/25_Aerztl_Fb/13_Fortbildungskongress_der_AEKB/7_Fortbildungskongress_2018/7_Fortbildungskongress_2018.html
- 26.01.2019** – Fortbildungsveranstaltung beim 54. Ärztekongress im Rahmen der Fachmesse Medizin
09.00–12.30 Uhr
Veranstaltungsort: Landesmesse Stuttgart, Messepiazza 1, 70629 Stuttgart
Themen: Osteoporosetherapie; Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; Neue Arzneimittel

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

Auskunft und Organisation: Karoline Luzar
E-Mail: Fortbildung@akdae.de, www.akdae.de

Bitte Termin vormerken:

18.–19. Oktober 2018

5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

Veranstaltungsort:

Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58, 10117 Berlin

Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit,
veranstaltet von der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Die Themen sind:

10 Jahre Aktionsplan AMTS: Erfolge und Perspektiven
Interprofessionelle Zusammenarbeit als Schlüssel zu mehr AMTS?
Medikationsplan: Forschungsprojekte, Status quo und Ausblick
Nebenwirkungen durch Medikationsfehler
AMTS in der Pädiatrie und Geriatrie
AMTS in Therapieleitlinien
Innovationsfonds – Untersuchungen zur AMTS

Das ausführliche Programm mit Referenten, Vorträgen und Workshops sowie die
Online-Anmeldung sind über die Kongress-Homepage abrufbar unter:

www.patientensicherheit2018.de

Mit 12 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Berlin anerkannt.



5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie
18.–19. Oktober 2018 | Langenbeck-Virchow-Haus | Berlin, Deutschland



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

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. 40 ordentliche und etwa 140 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

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

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

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Prof. Dr. med. Michael Freitag
Dr. med. Ulrich Rosien
Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

Geschäftsstelle

Dr. med. Katrin Bräutigam
Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker
Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz)
Sonja Schulze (Sekretariat)

Anschrift der Redaktion

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



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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Alle Artikel, die in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden, sind urheberrechtlich geschützt, alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Erlaubnis des Verlages ist es verboten, Teile der Zeitschrift in irgendeiner Form zu reproduzieren.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2018

