

1/25

Die Information für medizinische Fachkreise
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

arznei-telegramm®

56. Jahrgang, 24. Januar 2025

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

THERAPIEKRITIK 1

Neue Vitamin-D-Leitlinie: Wie valide sind die Empfehlungen?
Weitere Humaninsuline aus dem Handel – letzte Ausfahrt Insulinanaloga?

NEU AUF DEM MARKT 5

▼KELZY (Ethinylestradiol + Dienogest) – eine retardierte Verhütungspille

LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN 6

Vitamin K₂ gegen nächtliche Wadenkrämpfe?

KURZ UND BÜNDIG 6

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) bei Vorhofflimmern plus stabiler koronarer Herzkrankheit?
HPV-Impfung – erstmals Daten zur Zervixkarzinom-Mortalität
Zink gegen Erkältungen?

NEBENWIRKUNGEN 8

Nochmals: Leberschäden unter ▼Fezolinetant (VEOZA)
Pseudoephedrin-haltige Erkältungsmittel in Frankreich rezeptpflichtig
Update: ▼Semaglutid (OZEMPIC, WEGOVY) und Optikusneuropathie

STICHWORTVERZEICHNIS

25(OH)D-Zielwert	1	Hypoglykämie	3	Studie, ökologische	1,7
Aspart	4	Insulinanaloga	3	Thromboembolien,	
Azetylsalizylsäure	6,8	KELZY	5	venöse	5
Detemir	3	KHK	6	Verhütungspille,	
Erkältungen	7,8	Leberschäden	8	retardierte	5
Ethinylestradiol +		Lispro	3	Vitamin K ₂	6
Dienogest	5	NOAK	6	Vitamin-D-Leitlinie	1
Fezolinetant	8	NPH-Insulin	3	Vorhofflimmern	6
Glargin	3	Optikusneuropathie	8	Wadenkrämpfe,	
GLP-1-Agonisten	8	Pearl-Index	5	nächtliche	6
Herzinfarkt	6,8	Pseudoephedrin	8	Warfarin	7
HPV-Impfung	7	Rachitis	2	Zervixkarzinom	7
Humaninsuline	3	Semaglutid	8	Zink	7

Ökologische Studie: Ökologische Studien werten aggregierte Daten aus einem Gebiet oder einer Bevölkerungsgruppe aus. Auswirkungen einer Exposition (eines Risikofaktors oder einer Therapie [siehe Seite 7]) auf eine Erkrankungshäufigkeit oder die Sterblichkeit können, anders als in Kohortenstudien, nur für die Gruppe insgesamt untersucht werden, nicht für die einzelnen Personen. Beobachtete Zusammenhänge auf Gruppenebene müssen aber nicht auf der Ebene von Individuen zutreffen (ökologischer Trugschluss).

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Therapiekritik

NEUE VITAMIN-D-LEITLINIE: WIE VALIDE SIND DIE EMPFEHLUNGEN?

Dass Vitamin D eine wichtige Funktion für den Knochenstoffwechsel hat und bei schwerem Mangel Rachitis (bei Kindern) bzw. Osteomalazie (bei Erwachsenen) drohen, ist seit Langem bekannt. In jüngerer Zeit haben sich in Beobachtungsstudien aber auch Assoziationen niedriger Vitamin-D-Spiegel, erfasst durch den Metaboliten 25-Hydroxyvitamin D (25[OH]D), mit einer Reihe nichtskelettaler Erkrankungen wie Krebs, Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes u.a. ergeben.^{1,2} Inzwischen sind viele, teils auch sehr große randomisierte Studien zu diesen Fragen aufgelegt (a-t 2018; 49: 103 und 2019; 50: 36-7) und in zahlreichen Metaanalysen zusammengefasst worden. Dabei zeigen sich meist keine signifikanten Effekte des Vitamins.^{z.B. 3} Die internationale **Endocrine Society** hat jetzt eine **Leitlinie**⁴ veröffentlicht, die sich mit diesen nicht klassischen möglichen Indikationen für Vitamin D befasst. Der aufwendig erstellten Leitlinie liegt eine systematische Übersicht der Evidenz⁵ zu Grunde. Gerichtet sind die Empfehlungen an Menschen ohne etablierte Indikation für Vitamin D, ohne Grunderkrankung, die die Vitamin-D-Physiologie deutlich beeinträchtigt, wie etwa nephrotisches Syndrom, und ohne hohes Frakturrisiko.⁴

Bemerkenswert sind zwei negative Positionen der Fachgesellschaft: Ähnlich wie andere Leitlinien^{z.B. 6} **rät die Endocrine Society** von einem **rutinemäßigen Screening auf Vitamin D** in der gesunden Allgemeinbevölkerung **ab**, sofern keine etablierte Indikation zur Spiegelbestimmung wie beispielsweise Hypokalzämie besteht. Studien, die ein solches Screening stützen könnten, finden sich nicht.⁴ Damit positioniert sich die Gesellschaft gegen einen mächtigen Trend: International wie auch hierzulande nehmen Verordnungen der Tests wie auch die entsprechenden Kosten um ein Vielfaches zu (vgl. a-t 2012; 43: 84-6).^{7,8} Die Endocrine Society **rückt** zudem **von einem 25(OH)D-Zielwert** von 30 ng/ml (= 75 nmol/l) **ab**. Diesen hatte sie noch in einer früheren Leitlinie⁹ als Konzentration empfohlen, ab der erst von einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D gesprochen werden kann. Die Autoren finden keine Belege dafür, dass bestimmte 25(OH)D-Werte für Menschen ohne klassische Vitamin-D-Indikation mit einem Nutzen verbunden sind.⁴

Für **vier Bevölkerungsgruppen** empfiehlt die Leitlinie jedoch die **empirische Supplementierung** mit Vitamin D, das heißt ohne vorherige Testung auf Vitamin-D-Mangel und zusätzlich zu der für diese Gruppen generell bereits empfohlenen Zufuhr über Sonnenlicht und Ernährung: Für Kinder und Jugendliche zwischen 1 und 18 Jahren, für schwangere Frauen, für Menschen mit Hochrisiko-Prädiabetes und für Menschen ab 75 Jahren – insgesamt also für einen beträchtlichen Teil der Gesamtbevölkerung. Die den vier jeweils abgeschwächten Empfehlungen („suggest“) zu Grunde liegende Evidenzsicherheit wird maximal als moderat eingestuft.⁴ Uns scheint die Da-

tenbasis jedoch so wenig belastbar, dass daraus selbst abgeschwächte positive Empfehlungen nicht abzuleiten sind.

■ **Kindern und Jugendlichen zwischen 1 und 18 Jahren** wird die Supplementierung zum Schutz vor Vitamin-D-Mangel-bedingter Rachitis und zur Senkung des Risikos von Atemwegsinfektionen empfohlen.⁴ Zu letzterer Frage werden 14 randomisierte kontrollierte Studien systematisch ausgewertet. Bei Metaanalyse von zwölf der Studien ergibt sich kein Effekt auf das Risiko von **Atemwegsinfektionen**, in fünf gemeinsam ausgewerteten Studien kein Einfluss auf das Risiko tiefer Atemwegsinfektionen, in zweien keiner auf das Tuberkuloserisiko. Lediglich bei gepoolter Analyse von drei Studien nimmt die Gesamtzahl der Atemwegsinfekte, also einer oder mehrere bei einer Person, ab.⁵ Die Kinder in der größten dieser drei Studien¹⁰ sind mongolische Schüler mit Vitamin-D-Werten im Bereich einer mangelhaften Versorgung (25[OH]D-Spiegel im Median 7 ng/ml). Die zweite Studie findet keinen signifikanten Effekt.¹¹ Bei der dritten¹² handelt es sich um eine kleine (n = 77) italienische Ein-Zentrum-Studie, in der nur die Hausärzte, nicht aber die Eltern verblindet waren.

Zur **Prophylaxe einer symptomatischen Rachitis** finden die Autoren gar keine randomisierten kontrollierten Studien. Sie beziehen sich daher auf nicht randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsdaten, die zudem primär bei Säuglingen gewonnen wurden, einer besonderen Risikogruppe für Rachitis.⁴ In Deutschland wird für Säuglinge bis zum zweiten Frühsommer in ihrem Leben – also für 12 bis 18 Monate – zusätzlich zur Zufuhr mit Muttermilch oder Säuglingsnahrung die perorale Supplementierung mit 400 bis 500 I.E. Vitamin D pro Tag empfohlen.^{13,14} Jenseits des Säuglingsalters und bei Fehlen von Risikofaktoren wie dunkler Haut gilt Rachitis hierzulande als selten.¹⁴ Daten aus Deutschland finden wir allerdings nicht. Nach einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Dänemark beträgt die Inzidenz einer stationär behandelten ernährungsbedingten Rachitis bei Kindern bis 15 Jahre im Süden des Landes zwischen 1995 und 2005 2,9 pro 100.000 pro Jahr. Bei Kindern ethnisch-dänischer Herkunft liegt die Inzidenz in dieser Zeit bei 2 pro 100.000 pro Jahr.¹⁵ Betroffen sind in dieser Gruppe nur Säuglinge und Kleinkinder bis 24 Monate.¹⁶ Bei Kindern aus Familien mit Einwanderungsgeschichte beträgt die Inzidenz dagegen 60 pro 100.000 pro Jahr,¹⁵ und es sind auch ältere Jahrgänge betroffen.¹⁶ Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der für Kinderendokrinologie und Diabetologie hat sich aufgrund der Datenlage 2018 gegen eine generelle Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres bei Fehlen von Risikofaktoren ausgesprochen.¹⁴

■ In der **Schwangerschaft** empfiehlt die Endocrine Society die Supplementierung mit Vitamin D zur Minderung des Risikos von Präeklampsie, intrauteriner Mortalität, Frühgeburt, SGA*-Mangelgeburt und neonataler Sterblichkeit.⁴ Basis der Empfehlung bildet die gemeinsame Auswertung von zehn randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 2.979 Frauen. Bis auf eine Studie, eine Negativstudie mit 1.300 Frauen,¹⁷ sind die Untersuchungen klein. Zwar zeigt sich bei allen Endpunkten wie Präeklampsie oder intrauterine Sterblichkeit ein numerischer Vorteil für Vitamin D, signifikante Effekte ergeben sich jedoch nicht. Die Endocrine Society beruft sich daher zusätzlich auf ein Cochrane Review von 2019 mit einem größeren Studienpool, das einen signifikanten günstigen Effekt von Vitamin D auf Präeklampsie, Gestationsdiabetes und niedrigeres Geburtsgewicht findet.¹⁸ Das Cochrane Review wurde inzwischen jedoch aktualisiert: In diesem Update, das im Juli 2024 publiziert wurde, werden 21 zuvor ausgewertete Studien nicht berücksichtigt, weil ihre Glaubwürdigkeit etwa wegen fehlender Daten zum Randomisierungsverfahren, zu Studienabbrüchen u.a. infrage steht.¹⁹ Fünf von den zehn auch für die Leitlinie ausgewerteten Studien^{20–24} sind davon betroffen. Die

Evidenz, die sich im Cochrane Review auf Basis der übrigen Studien ergibt, ist unsicher oder sehr unsicher. Alle Befunde rechtfertigen weitere Forschung. Die Autoren fordern zusätzliche größere randomisierte kontrollierte Studien von hoher Qualität zu der Frage.¹⁹

■ Die Supplementierung mit Vitamin D bei Menschen mit **Hochrisiko-Prädiabetes**^{4*} soll das Risiko der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mindern. Die Empfehlung gründet auf Auswertungen von 19 Studien mit insgesamt 5.236 Patienten. Bei Metaanalyse von zehn der Studien ergibt sich ein Trend zu reduziertem Übergang in manifesten Diabetes (relatives Risiko [RR] 0,90; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,81–1,00).⁵ In den zwei größten ausgewerteten Studien (n = 2.423; Hazard Ratio [HR] 0,88; 95% CI 0,75–1,04²⁶ bzw. n = 511, HR 0,90; 95% CI 0,69–1,18²⁷) sowie bei Auswertung nur der Studien mit geringem Verzerrungsrisiko (RR 0,92; 95% CI 0,82–1,03)⁵ bleibt jeweils ein signifikanter Effekt aus. Signifikant gemindert werden bei Auswertung von 12 bzw. 13 Studien Nüchternblutglukose (im Mittel um -5,29 mg/dl) und 2-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest (oGTT; im Mittel um -7,61 mg/dl). Während das Ergebnis zum oGTT bei Auswertung nur der Studien mit niedrigem Bias-Risiko nicht mehr signifikant ist, fällt der Punktschätzer bei einer entsprechenden Sensitivitätsanalyse zum Nüchternblutglukose zwar geringer aus, bleibt aber signifikant. Größtes Gewicht hat in dieser Auswertung allerdings eine Untersuchung,²⁸ die im strengen Sinne nicht als randomisiert bezeichnet werden kann. Es handelt sich um die Post-hoc-Auswertung einer bereits 1997 publizierten Studie²⁹ zur Wirksamkeit von Vitamin D und Kalzium auf die Knochendichte. Randomisiert wurden damals 445 ältere Männer und Frauen,²⁹ in der Post-hoc-Analyse werden die gespeicherten Blutproben von lediglich 314 ehemaligen Teilnehmern unter anderem auf den Verlauf der Nüchternblutglukosewerte untersucht.²⁸ Angesichts der in verschiedenen Analysen und Studien gleichsinnigen Punktschätzer um 0,90, denen zufolge eine geringe relative Diabetesreduktion von etwa 10% durch Supplementierung mit Vitamin D bei Prädiabetes möglich erscheint, ließe sich unseres Erachtens zwar eine weitere Studie rechtfertigen, die für diese geringe Effektstärke ausreichend gepowert ist.** Beim derzeitigen Kenntnisstand sehen wir jedoch keine ausreichenden Belege für die Empfehlung einer Supplementierung bei Prädiabetes, auch nicht bei Hochrisiko-Prädiabetes, in der Praxis.

■ **Mindestens 75-Jährigen** empfiehlt die Endocrine Society die Supplementierung mit Vitamin D aufgrund einer möglicherweise geminderten Sterblichkeit.⁴ In den für diesen Endpunkt ausgewerteten 25 Studien mit insgesamt 49.879 Teilnehmern ergibt sich ein Trend zu geringfügig gesenkter Mortalität: RR 0,96; 95% CI 0,93–1,00. In Studien mit geringem Verzerrungsrisiko ist der Effekt noch kleiner und nicht signifikant (RR 0,98; 95% CI 0,93–1,03). Frakturrisiko und Gesamtzahl der Frakturen werden in den dazu ausgewerteten Studien in dieser Altersgruppe nicht bzw. nicht signifikant gesenkt (RR 1,01 bzw. 0,95). Bei Auswertung der Studien mit Vitamin D plus Kalzium zeigt sich zwar eine signifikante Senkung der Gesamtzahl der Frakturen (nicht aber des Frakturrisikos), hierunter befinden sich jedoch bis auf eine Studie ausschließlich solche mit gewissem „some concerns“ und hohem Bias-Risiko.⁵

■ **Es ist zu begrüßen, dass die internationale Endocrine Society in ihrer neuen Leitlinie vom routinemäßigen Screening auf Vitamin D in der gesunden Allgemeinbevölkerung abrä,**

* SGA = Small for Gestational Age: Das neugeborene Kind ist für die jeweilige Schwangerschaftswoche zu leicht oder zu klein.

* Unter **Hochrisiko-Prädiabetes** versteht die Fachgesellschaft Blutglukosebefunde, mit denen mindestens zwei der drei Kriterien der American Diabetes Association für Prädiabetes erfüllt sind: 1. HbA_{1c} zwischen 5,7% und 6,4%, 2. Nüchternblutglukose zwischen 100 mg/dl und 125 mg/dl oder 3. 2-Stunden-Plasma-Glukose im 75 g oralen Glukose-Toleranz-Test zwischen 140 mg/dl und 199 mg/dl (= gestörte Glukosetoleranz)²⁵ oder gestörte Glukosetoleranz allein.⁴

** Die beiden größten für die Leitlinie ausgewerteten Studien^{26,27} waren für eine relative Risikoreduktion von 25%²⁶ bzw. 30%²⁷ gepowert.

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Insulin
degludec:
TRESIBA
(A, CH)

Insulin
detemir:
LEVEMIR
(A, CH)

Insulin
glargin:
LANTUS
(A, CH)

Insulin
human:
PROTA-
PHANE
(A)
HUMINSU-
LIN BASAL
(CH)

Insulin
icodec:
AWIQLI
(A, CH)

weil für dieses Vorgehen keine Nutzenbelege aus Studien existieren.

■ Auch die Abkehr von einem früher durch die Fachgesellschaft empfohlenen hohen Zielwert für die Vitamin-D-Konzentration im Serum, dessen Nutzen nicht belegt ist, ist gut-zuheißen.

■ Die Endocrine Society empfiehlt für vier Bevölkerungsgruppen – Kinder und Jugendliche zwischen 1 und 18 Jahren, schwangere Frauen, Menschen mit Hochrisiko-Prädiabetes und Menschen von mindestens 75 Jahren – eine Supplementierung mit Vitamin D zur Prävention von Krankheiten wie Diabetes bei Menschen, bei denen keine klassischen Indikationen für die Behandlung mit dem Vitamin bestehen. Für keine dieser Empfehlungen sehen wir derzeit eine ausreichende Evidenzbasis.

■ Gut begründet ist die Behandlung und Prophylaxe mit Vitamin D weiterhin nur in den klassischen Indikationen.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 GREY, A., BOLLAND, M.: Arch. Intern. Med. 2010; **170**: 1099-100
- 2 PEARCE, S.H.S., CHEETHAM, T.D.: BMJ 2010; **340**: b5664 (6 Seiten)
- M 3 O'CONNOR, E.A. et al.: JAMA 2022; **327**: 2334-47
- 4 DEMAY, M.B. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2024; **109**: 1907-47
- M 5 SHAH, V.P. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2024; **109**: 1961-74
- 6 US Preventive Services Task Force: JAMA 2021; **325**: 1436-42
- 7 CROWE, F.L. et al.: BMJ Open 2019; **9**: e028355
- 8 AOK Bundesverband: Schreiben vom 15. Jan. 2025
- 9 HOLICK, M.F. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; **96**: 1911-30
- R 10 CAMARGO, C.A. et al.: Pediatrics 2012; **130**: e561-7
- R 11 SINGH, N. et al.: Indian J. Pediatr. 2019; **86**: 1105-11
- R 12 Di MAURO, A. et al.: Eur. Mediterranean Bio. Med. J. 2018; **13**: 194-9
- 13 WABITSCH, M. et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 2011; **159**: 766-74
- 14 REINEHR, T. et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 2018; **166**: 814-22
- 15 BECK-NIELSEN, S.S. et al.: Eur. J. Endocrinol. 2009; **160**: 491-97
- 16 BECK-NIELSEN, S.S. et al.: Eur. J. Pediatr. 2009; **168**: 941-49
- R 17 ROTH, D.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2018; **379**: 535-46
- M 18 PALACIOS, C. et al.: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Juli 2018
- M 19 PALACIOS, C. et al.: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Dez. 2022, publ. Juli 2024
- R 20 BROOKE, O.G. et al.: BMJ 1980; **280**: 751-4
- R 21 MARYA, R.K. et al.: Gynecol. Obstet. Invest. 1987; **24**: 38-42
- R 22 NAGHSHINEH, E. et al.: Adv. Biomed. Res. 2016; **5**: 7 (5 Seiten)
- R 23 SASAN, S.B. et al.: Obstet Gynecol. Internat. 2017; **2017**: 1-5
- R 24 CORCOY, R. et al.: Clin. Nutr. 2020; **39**: 976-84
- 25 American Diabetes Association: Diabetes Care 2024; **47** (Suppl. 1): 27
- R 26 PITTAS, A.G. et al.: N. Engl. J. Med. 2019; **381**: 520-30
- R 27 JORDE, R. et al.: J. Endocrinol. Metab. 2016; **101**: 1647-55
- 28 PITTAS, A.G. et al.: Diabetes Care 2007; **30**: 980-6
- R 29 DAWSON-HUGHES, B. et al.: N. Engl. J. Med. 1997; **337**: 670-6

WEITERE HUMANINSULINE AUS DEM HANDEL – LETZTE AUSFAHRT INSULINANALOGA?

Nachdem die Firma Sanofi 2023 die Produktion von Humaninsulin eingestellt hat, lässt jetzt auch Novo Nordisk den Vertrieb ab 2025 sukzessive auslaufen (a-t 2024; **55**: 87): Betroffenen sind das Verzögerungsinsulin PROTAPHANE ab 2. Quartal 2025 bis Ende 2025 und die kurzwirkenden und Misch-Humaninsuline (außer NOVORAPID PUMPCART) ab 1. Quartal 2026 bis Ende 2026.^{1*} Wie der letzte verbliebene Produzent von Humaninsulin, Lilly, in Zukunft verfährt, ist unklar. Auf Anfrage teilt uns die Firma mit, dass es „derzeit“ keine Pläne gäbe, die Produktion von Humaninsulin einzustellen.²

Nach Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) verwenden derzeit nur noch etwa 10% der 2,4 Millionen hierzulande mit Insulin behandelten Menschen mit Diabetes mellitus Humaninsulin.³ Diesen Siegeszug der Insulinanaloga ordnen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) in einer gemeinsamen Stellungnahme als Ausdruck eines geschickten Marketings ein, da „keine wissenschaftliche Evidenz dafür vorliegt, dass Insulinanaloga im

Vergleich zu den Humaninsulinen einen Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte haben.“⁴

Die DDG verweist in ihrer Stellungnahme zum Produktionsstopp von Novo Nordisk auf die alternative Versorgung mit Analoginsulinen.³ Abgesehen von den erhöhten Arzneimittelkosten muss jedoch in der Umstellungsphase zusätzlich mit einem erheblichen Aufwand für häufigere Kontrollen der Stoffwechsellaage, Dosisanpassungen und Schulungen gerechnet werden. Bis zum Erreichen einer stabilen Stoffwechsellaage soll zudem auf Tätigkeiten mit möglicher Fremd- bzw. Eigengefährdung (z.B. Autofahren) verzichtet werden.³

Die Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group erstellt und aktualisiert regelmäßig systematische Übersichten zum klinischen Nutzen von Insulinanaloga im direkten Vergleich mit Humaninsulin. In die aktuellen Reviews werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien im Parallelgruppen- oder im Cross-over-Design mit mindestens 24-wöchiger Beobachtungsdauer eingeschlossen.⁵⁻⁸ Das erst kürzlich zugelassene Wocheninsulin Icodec (AWIQLI; a-t 2024; **55**: 84-6), für das in den Zulassungsstudien häufigere (auch prolongierte) Hypoglykämien und bei Typ-1-Diabetes eine tendenziell schlechtere Stoffwechselführung im Vergleich mit Insulin degludec (TRESIBA) aufgefallen sind und von dessen Verwendung wir auf Basis dieser Daten abraten, ist in den Reviews noch nicht berücksichtigt.

LANGWIRKENDE INSULINANALOGA: Für den Vergleich der langwirkenden Insulinanaloga mit Humaninsulin bei **Typ-1-Diabetes** werden 26 Studien mit 8.784 randomisierten Patienten im Cochrane-Review ausgewertet.⁵ Für *Glargin* (LANTUS u.a.; 9 Studien) zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Blutzuckerwerte. Schwere Hypoglykämien* insgesamt (RR 0,84; nicht signifikant) und schwere nächtliche Hypoglykämien (RR 0,83; nicht signifikant) sind lediglich numerisch seltener. Für *Detemir* (LEVEMIR; 8 Studien) ergibt sich gegenüber NPH*-Insulin metaanalytisch eine statistisch signifikant seltenere Rate schwerer Hypoglykämien (Risk Ratio [RR] 0,69; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,52-0,92). Geringfügig seltener ist unter Detemir auch die Gesamtzahl nächtlicher Hypoglykämien (RR 0,91; 95% CI 0,87-0,95). Nur numerisch weniger häufig treten schwere nächtliche Unterzuckerungen auf (RR 0,67; nicht signifikant). Die Stoffwechselführung, gemessen anhand des HbA_{1c}, ist unter Detemir und Humaninsulin nahezu identisch. Direkte Vergleiche von *Degludec* mit NPH-Insulin wurden nicht durchgeführt. Die verschiedenen Insulinanaloga zeigen untereinander in keinem Endpunkt klinisch relevante Unterschiede. Somit sind einzig für Detemir, das bis Ende dieses Jahres vom Markt geht, bei Typ-1-Diabetes Vorteile gegenüber NPH-Insulin im Hinblick auf die Hypoglykämierate – und nur hierfür – statistisch gesichert.

In das Cochrane Review zum Vergleich von langwirkenden Insulinanaloga mit Humaninsulin bei Patienten mit **Typ-2-Diabetes**⁶ wurden 24 Studien (16 mit *Glargin*, 8 mit *Detemir*) eingeschlossen. Vergleiche mit *Degludec* liegen auch hier nicht vor. Vorteile für Analoga ergeben sich hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien. So treten bedrohliche („serious“) Unterzuckerungen unter Detemir signifikant seltener auf als unter NPH-Insulin (Peto Odds Ratio 0,16; 95% CI 0,04-0,61). Unter beiden Analoga kommen zudem laborchemisch verifizierte (auch nächtliche) Hypoglykämien seltener vor (Odds Ratio in den Auswertungen zwischen 0,32 und 0,88 im Vergleich mit NPH-Insulin, je nach Grenzwert und Tageszeit). Keine Unterschiede finden sich bei anderen Störwirkungen wie Gewichtszunahme oder Hautreaktionen und dem HbA_{1c}.

Der vermeintliche Vorteil seltenerer Hypoglykämien unter Detemir und Glargin in Studien zu Typ-2-Diabetes muss vor dem Hintergrund relativiert werden, dass das NPH-Insulin in den meisten Studien (10 von 16 mit Glargin, 5 von 8 mit De-

* Novo Nordisk hat das Auslaufen seiner „frühen“ Insuline angekündigt, worunter neben den Humaninsulinen auch das Analogon Detemir (LEVEMIR) fällt.¹

* In den Cochrane Reviews werden die in den eingeschlossenen Studien vorgegebenen und sich teilweise unterscheidenden Definitionen für den Schweregrad der Unterzuckerung übernommen.

** NPH-Insulin = Neutral Protamin Hagedorn-Insulin

temir) entgegen gängiger Praxis und Zulassung ohne Anpassungsmöglichkeit nur einmal täglich injiziert und eine eventuell daneben bestehende antidiabetische Medikation nicht optimiert wurde. Zudem wurden normnahe Blutzuckerwerte angestrebt, was für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht den Erfordernissen entspricht, das Hypoglykämierisiko aber erhöht. Für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, im höheren Alter oder bei lange bestehender diabetischer Stoffwechsellaage wird zu einer weniger strengen Stoffwechselführung geraten.⁶ Wir schließen uns daher der Position von AkdÄ und DEGAM an: Hinreichende Belege für einen Vorteil langwirkender Insulinanaloga lassen sich aus dieser Datenlage für Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht ableiten.

KURZWIRKENDE INSULINANALOGA: Für die Bewertung kurzwirkender Insulinanaloga bei **Typ-1-Diabetes** werden im Cochrane Review neun Studien mit 2.693 Patienten ausgewertet, wobei allerdings nur Vergleiche von *Lispro* (HUMALOG u.a.; 6 Studien) und *Aspart* (NOVORAPID u.a.; 3 Studien) mit Humaninsulin berücksichtigt werden konnten.⁷ In keiner der eingeschlossenen Studien wurde *Glulisin* (APIDRA) verwendet. Bei gemeinsamer metaanalytischer Auswertung zeigt sich für die beiden Analoga ein geringfügig niedrigeres mittleres HbA_{1c} von fraglicher klinischer Relevanz (-0,15%; 95% CI -0,2% bis -0,1%). Kein gesicherter Unterschied ergibt sich für schwere Hypoglykämien (Odds Ratio [OR] 0,89; 95% CI 0,71-1,12). In drei der neun Studien werden zwar niedrigere Raten von nächtlichen Hypoglykämien für Lispro (eine Studie) und Aspart (zwei Studien) beschrieben. Aufgrund von inkonsistenten Definitionen in Studienprotokoll und Publikation werden die Ergebnisse jedoch nicht als valide akzeptiert.⁷

Der Vergleich kurzwirkender Insulinanaloga mit Humaninsulin bei **Typ-2-Diabetes** beinhaltet Daten aus zehn Studien mit 2.751 Teilnehmern.⁸ Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien ist sehr gering, sodass die Autoren eine metaanalytische Auswertung nicht als sinnvoll erachten. In den Einzelstudien lassen sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit schwerer oder leichterer Unterzuckerungen sichern. Die Stoffwechselführung, gemessen anhand des HbA_{1c}, unterscheidet sich zwischen Analoga und Humaninsulin ebenfalls nicht.

In keiner der vier systematischen Übersichten können sichere Aussagen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, diabetesassoziierte Komplikationen, kardiovaskuläre Ereignisse, Lebensqualität) abgeleitet werden, unter anderem aufgrund der zu kurzen Dauer der Studien.⁵⁻⁸

In allen Reviews wird auf die Diskussion zu einem möglicherweise erhöhten Krebsrisiko unter langwirkenden Insulinanaloga eingegangen.⁵⁻⁸ Hierzu durchgeführte epidemiologische Studien kommen zu widersprüchlichen Aussagen. Der Verdacht lässt sich nicht abschließend ausräumen (a-t 2019; 50: 17-9).

Methodische Probleme schränken die Aussagekraft aller Vergleiche ein. Die eingeschlossenen Studien sind offen durchgeführt worden, was bei wichtigen, aber subjektiv beeinflussbaren Endpunkten wie Hypoglykämien ohne laborchemische Verifizierung zu erheblichen Verzerrungen beitragen kann. Problematisch ist darüber hinaus die in einem Teil der Studien unbefriedigende Berichts- bzw. Studienqualität. So kritisieren die Autoren einer Übersicht z.B. inkohärente Angaben zu Endpunkten in den Studienprotokollen und den Publikationen.⁷

WAS SAGEN LEITLINIEN? In Leitlinien kommen die Autoren trotz weitgehend identischer herangezogener Evidenz zu teilweise sehr unterschiedlichen Empfehlungen. In der **S3-Leitlinie** der DDG zur Therapie des **Typ-1-Diabetes**⁹ wird den Insulinanaloga eine physiologischere Insulinfreisetzung bzw. ein physiologischerer Insulinverlauf zugeschrieben. Es wird aber auch darauf hingewiesen, dass sich in Studien keine Un-

terschiede hinsichtlich Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit des Auftretens schwerer Zwischenfälle oder in Bezug auf die Mortalität finden ließen. Humaninsuline und Insulinanaloga werden gleichermaßen empfohlen (Empfehlungsgrad A). Auch in einer S3-Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen rät die DDG zu einer Verwendung von Humaninsulin oder Insulinanaloga unter Berücksichtigung der individuellen Situation.¹⁰

In der **Nationalen Versorgungsleitlinie** zur Therapie des **Typ-2-Diabetes**¹¹ wird kein Vorteil kurzwirkender Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin gesehen. Bei der Einordnung langwirkender Insuline kommen beteiligte Autoren jedoch zu unterschiedlichen Schlüssen. Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin und die DDG präferieren die Verwendung von Insulinanaloga, vorwiegend aufgrund der in Studien ermittelten selteneren Hypoglykämien im Vergleich mit Humaninsulin. Demgegenüber sehen die AkdÄ und die DEGAM keine gesicherten Vorteile für Insulinanaloga, da die als Beleg für das geringere Hypoglykämierisiko angeführten Arbeiten zu strenge, praxisferne Zielwerte vorsahen.¹¹

Das britische NICE empfiehlt für **Typ-1-Diabetes** ausschließlich Insulinanaloga, wobei unter den langwirkenden folgerichtig Insulin detemir als erste Option eingestuft wird,¹² das von NovoNordisk aber ebenfalls aus dem Handel gezogen wird. Auch die **amerikanische Diabetesgesellschaft**¹³ zieht für Patienten mit **Typ-1-Diabetes** die Verwendung von Insulinanaloga mit Verweis auf geringere Hypoglykämieraten vor. Sowohl NICE als auch die amerikanische Fachgesellschaft sehen bei **Typ-2-Diabetes** Humaninsulin als Option.^{13,14} In der britischen Leitlinie¹⁴ werden langwirksame Insulinanaloga nur als Alternative zu NPH-Insulin bei therapeutischen Problemen (z.B. häufige Hypoglykämien) empfohlen.

■ **Nach der Firma Sanofi zieht jetzt auch Novo Nordisk seine Humaninsuline sowie das Insulinanalogon Detemir (LEVEMIR) sukzessive vom Markt. Somit ist die Firma Lilly der letzte große Anbieter von Humaninsulinen.**

■ **Mit der Evidenz aus kontrollierten Studien ist die Rücknahme der Humaninsuline nicht begründbar: Bei systematischer Aufarbeitung der Datenlage zeigt sich bei Typ-1-Diabetes lediglich für das langwirkende Detemir eine statistisch signifikante moderate Senkung der Hypoglykämierate.**

■ **In Vergleichsstudien ermittelte niedrigere Hypoglykämieraten unter den langwirkenden Insulinanaloga Detemir und Glargin (LANTUS u.a.) bei Typ-2-Diabetes sind durch das Studiendesign (normnahe Stoffwechselführung, inadäquate Humaninsulin-Dosierung) begünstigt und nicht auf die Praxisrealität übertragbar.**

■ **Weder für die Stoffwechselführung noch für weitere patientenrelevante Endpunkte wie Sekundärkomplikationen oder Lebensqualität ist ein klinisch relevanter Vorteil für eines der Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin gesichert.**

■ **Ein Automatismus, routinemäßig auf Insulinanaloga umzustellen, lässt sich mit der derzeitigen Datenlage nicht begründen. Die Umstellung auf Analoga ist mit erhöhtem Aufwand und Kosten verbunden. Patienten, die derzeit Humaninsulin von Novo Nordisk verwenden, können ohne therapeutische Nachteile mit Humaninsulin der Firma Lilly weiterbehandelt werden.**

(M = Metaanalyse)

- 1 Novo Nordisk: Ärzteansprechen, Sept. 2024; <https://a-turl.de/7zhs>
- 2 Lilly Deutschland: Schreiben vom 27. Nov. 2024
- 3 DDG: Stellungnahme zu Änderungen der Verfügbarkeit von Insulinen ab 2025, Stand Okt. 2024; <https://a-turl.de/h786>
- 4 AkdÄ/DEGAM: Stellungnahme vom 2. Juni 2023; <https://a-turl.de/z99e>
- 5 HEMMINGSEN, B. et al.: (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand März 2021
- 6 SEMLITSCH, T. et al.: (Ultra-)long acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of systematic Reviews, Stand Nov. 2020
- 7 FULLTERON, B. et al.: Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Stand Juni 2019

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Insulin aspart: NOVORAPID (A)

INSULIN NOVORAPID (CH)

Insulin glulisin: APIDRA (A, CH)

Insulin lispro: HUMALOG (A, CH)

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Ethinyl-
estradiol +
Dienogest,
retardiert:
KELZY
RETARD
(A)

Ethinyl-
estradiol +
Dienogest:
VALETTE
(A, CH)

Ethinyl-
estradiol +
Drospi-
renon:
YASMI-
NELLE
(A, CH)

Ethinyl-
estradiol +
Levonor-
gestrel:
MELLEVA
(A)
LEVOMIN
(CH)

- M 8 FULLERTON, B. et al.: Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant person with typ 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Dez. 2018
- 9 DDG: S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, Stand Sept. 2023; <https://a-turl.de/quwv>
- 10 DDG: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Stand Nov. 2023; <https://a-turl.de/kzrc>
- 11 Bundesärztekammer (BÄK) u.a.: Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes, Stand Mai 2023; <https://a-turl.de/3wex>
- 12 NICE: Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management, Stand 17. Aug. 2022; <https://a-turl.de/i6mq>
- 13 American Diabetes Association Professional Practice Committee: Diabetes Care 2024; 47 (Suppl. 1): S18-S178
- 14 NICE: Type 2 diabetes in adults: management, Stand 29. Juni 2022; <https://a-turl.de/k3g9>

Neu auf dem Markt

▼ KELZY (ETHINYLESTRADIOL + DIENOEST) – EINE RETARDIERTE VERHÜTUNGSPILLE

Seit Oktober 2024 ist mit ▼KELZY eine weitere Ethinyl-estradiol (EE)-Dienogest-Kombination zur Empfängnisverhütung auf dem Markt. Sie enthält 20 µg EE – wie auch andere EE-Gestagen-Kombinationen (z.B. mit Levonorgestrel [LEIOS u.a.]) – und damit weniger als bislang verfügbare Dienogest-haltige Kontrazeptiva (30 µg; VALETTE, Generika). KELZY wird als erste Verhütungspille als Retardzubereitung angeboten, muss aber trotzdem täglich eingenommen werden.¹ Die verzögerte Wirkstofffreisetzung soll hormonelle Schwankungen reduzieren und dadurch die Zykluskontrolle verbessern.²

Dosierung	pro 28-Tage-Zyklus 24 Tage lang einmal täglich möglichst zur gleichen Tageszeit eine Tablette mit 20 µg EE plus 2 mg Dienogest, dann 4 Tage lang eine wirkstofffreie Tablette
------------------	---

KLINISCHE WIRKSAMKEIT: Die Zahl der Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre (**Pearl-Index**) beträgt bei gepoolter Auswertung von zwei europäischen Phase-III-Studien mit 1.309 Frauen im Alter bis 35 Jahre (darunter 15 Jugendliche) 0,2 (95% Konfidenzintervall [CI] 0,03-0,77; 2 Schwangerschaften/12.126 Zyklen)² und liegt damit im üblichen Bereich kombinierter Kontrazeptiva (< 1; a-t 2021; 52: 51-2 u.a.). Bei vergessener Einnahme ist die kontrazeptive Sicherheit laut Fachinformation weiterhin gewährleistet, sofern die Einnahme innerhalb von 24 Stunden nachgeholt wird.¹ Bei anderen kombinierten Kontrazeptiva liegt dieses Zeitfenster bei 12 Stunden.^{z.B. 3,4}

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: Nach Daten aus einem doppelblinden Direktvergleich mit einer Drospirenon-haltigen Pille mit gleichem Östrogengehalt (YAZ u.a.) ist auch unter der neuen Retardpille mit den für kombinierte hormonelle Kontrazeptiva typischen unerwünschten Ereignissen zu rechnen, darunter Zwischenblutungen (9,5% [KELZY] versus 6,3% [Kontrolle]), Kopfschmerzen (6,4% vs. 5,6%), Brustschmerzen (4,3% vs. 4,5%), verminderte Libido (1,3% vs. 3,5%), Stimmungsschwankungen (1,7% vs. 2,4%), Gewichtszunahme (2,2% vs. 1,7%) und Akne (2% vs. 1,7%).⁵

Bei der Auswertung elektronischer Tagebücher sind **außerplanmäßige (Schmier-) Blutungen** in Zyklus 2 bis 6 unter der Retardkombination zwar weniger häufig als unter dem Vergleichspräparat (51% vs. 73%), insgesamt aber immer noch sehr häufig. Bemerkenswert ist zudem, dass mehr Teilnehmerinnen unter KELZY die Studie wegen Zwischenblutungen oder Dysmenorrhoe abbrechen (2,1% vs. 1%).⁵

Aus epidemiologischen Studien ist eine stärkere Erhöhung des Risikos **venöser Thromboembolien (VTE)** bei Verhütungspillen mit EE + Dienogest gegenüber Kombinationen mit Levonorgestrel bekannt (Relatives Risiko 1,6; 8 bis 11 vs. 5 bis 7 Ereignisse pro 10.000 Frauenjahre; a-t 2019; 50: 14-5).^{1,6} In den beiden Phase-III-Studien sowie einer dritten Studie aus

den USA treten unter der Retardpille innerhalb von 1.465 Frauenjahren insgesamt acht VTE auf, darunter vier **Lungenembolien**.^{2,7} Hochgerechnet würde dies eine Rate von 55 Ereignissen pro 10.000 Frauenjahre bedeuten. Zwar ist die Aussagekraft dieser Schätzung aufgrund der begrenzten Teilnehmerinnenzahl eingeschränkt, dennoch ist die hohe Zahl besorgniserregend. Für uns nicht nachvollziehbar, stuft die bei der Zulassung federführende schwedische Arzneimittelbehörde die Ergebnisse als womöglich zufallsbedingt ein, eine erhöhte Gefährdung unter KELZY sei biologisch nicht plausibel.² In der Fachinformation ist die potenziell tödliche Schädigung als „gelegentlich“ aufgeführt.¹ Bei anderen kombinierten Verhütungspillen ist sie unter „selten“ gelistet.^{z.B. 3,4}

Eine Anwenderin stirbt an einer **Myokardischämie**. Ein Zusammenhang mit der Retardpille soll nicht bestehen,² nähere Informationen werden allerdings nicht mitgeteilt. Es ist bekannt, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva auch das Risiko für **arterielle thromboembolische Ereignisse** erhöhen.¹

KOSTEN: Die dreimonatige Verhütung mit KELZY kostet 41 € und damit mehr als das 3-Fache einer günstigen nichtretardierten Kombination aus Ethinylestradiol und Dienogest (z.B. AUROVIDA: 12 €) oder einer niedrigdosierten Levonorgestrel-haltigen Kombination (z.B. ROSALINA: 13 €).

KELZY IM KOSTENVERGLEICH (€)				Deutschland OP 3 Zykl.*	Österreich OP 3 Zykl.*
EE 0,02 mg + Dienogest	KELZY RET.	Exeltis	168 Tbl. 84 Tbl.	81,29 40,65	53,00 53,00
EE 0,03 mg + Dienogest	AUROVIDA	Puren	126 Tbl.	23,73 11,87	
	DIENOVEL	Dermaph.	126 Tbl.		26,60 13,30
EE 0,02 mg + Levonorgestrel	ROSALINA	biomo	126 Tbl.	25,49 12,75	
	ERLIDONA	Ratioph.	84 Tbl.		27,95 27,95

* bei drei Zyklen mit einmal täglich EE 0,02 mg + Dienogest Retard für 24 Tage und 4 Tage Placebo bzw. EE 0,03 mg + Dienogest oder EE 0,02 mg + Levonorgestrel einmal täglich für 21 Tage (7-tägige Einnahmepause bzw. Placebo)

■ Die neue Kombination aus 20 µg Ethinylestradiol (EE) und 2 mg Dienogest (▼KELZY) wird als erstes orales Kontrazeptivum in Retardform angeboten, muss aber ebenfalls täglich eingenommen werden. Schwangerschaften verhütet sie ähnlich gut wie andere kombinierte Verhütungspillen.

■ Unter der Retardzubereitung kommt es im Vergleich zu einer Drospirenon-haltigen Pille (YAZ u.a.) ähnlich häufig zu den für kombinierte Kontrazeptiva typischen unerwünschten Wirkungen wie z.B. Brustschmerzen, Kopfschmerzen und Stimmungsschwankungen.

■ Zwischen- und Schmierblutungen werden in diesem Direktvergleich unter der Retardpille zwar weniger häufig berichtet, aber immer noch von 51%.

■ Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass Kontrazeptiva mit EE plus Dienogest ein höheres Risiko venöser Thromboembolien (VTE) haben als Präparate mit EE plus Levonorgestrel (LEIOS u.a.). Die neue Dienogest-haltige Retardzubereitung, bei der in Phase-III-Studien eine auffällig hohe Rate von acht VTE in 1.465 Frauenjahren aufgetreten ist (davon vier Lungenembolien), könnte das Risiko noch stärker erhöhen.

■ In Übereinstimmung mit dem BfArM empfehlen wir kombinierte hormonelle Kontrazeptiva mit dem geringsten VTE-Risiko,⁶ vorzugsweise eine niedrigdosierte Levonorgestrel-haltige Kombination. Von KELZY raten wir beim derzeitigen Kenntnisstand ab.

(R = randomisierte Studie)

- Exeltis: Fachinformation KELZY, Stand Aug. 2024
- Läkemedelsverket: Public Assessment Report KELZY, Stand Febr. 2024; <https://a-turl.de/dbzz>
- Jenapharm: Fachinformation VALETTE, Stand Okt. 2023
- Pfizer: Fachinformation LEIOS, Stand Nov. 2023
- R 5 BISKUPSA-BODOVA, K. et al.: Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care; online publ. am 16. Sept. 2024; <https://a-turl.de/jdkq> (10 Seiten)
- BfArM: Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, Stand 23. Febr. 2024; <https://a-turl.de/emt4>
- Läkemedelsverket: E-Mail vom 7. Nov. 2024

Korrespondenz

VITAMIN K₂ GEGEN NÄCHTLICHE WADENKRÄMPFE?

Ein Patient wies mich auf eine randomisierte Doppelblindstudie über die Wirksamkeit von Vitamin K₂ zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe hin. Die tägliche Einnahme habe in der Studie zu einer signifikanten Abnahme sowohl der Häufigkeit als auch von Intensität und Dauer der Krämpfe geführt. Nebenwirkungen seien nicht aufgetreten. Wie beurteilen Sie diese Studie? Wie darf ich mir den Wirkmechanismus vorstellen? Gibt es endlich ein gut wirksames und gut verträgliches Mittel gegen dieses häufig geklagte, viele Patientinnen und Patienten stark quälende Beschwerdebild?

Dr. med. H. STUHT (Facharzt für Innere Medizin)
12203 Berlin
Interessenkonflikt: *keiner*

Vitamin K kommt natürlicherweise als Vitamin K₁ (Phyllochinon) und Vitamin K₂ vor.¹ Als Vitamin K₂ wird die Gruppe der Menachinone (MK) bezeichnet, die sich wiederum durch die Zahl der Isoprenoidreste in der Seitenkette (MK-4 bis MK-13) unterscheiden (a-t 2018; 49: 28-9). Anders als Vitamin K₁ (KONAKION MM, KA-VIT) sind Menachinone hierzulande nicht als Arzneimittel im Handel, sondern nur als Nahrungsergänzungen, die ohne behördliche Zulassung und Qualitätskontrollen vermarktet werden dürfen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) empfiehlt als **Höchstmenge** in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tag für Vitamin K₁ 80 µg und für Vitamin K₂ 25 µg, verbunden mit einem Warnhinweis für Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen.²

Vitamin K wird als Kofaktor zur Aktivierung verschiedener Vitamin-K-abhängiger Proteine gebraucht, die bei der Blutgerinnung, Gefäßbiologie sowie im Knochenstoffwechsel eine Rolle spielen.¹ Inwieweit es einen Einfluss auf Muskelzellen hat, ist bislang unzureichend untersucht.³

Die von dem Patienten angesprochene **randomisierte Doppelblindstudie** stammt aus China und prüft über acht Wochen die Einnahme von täglich 180 µg Vitamin K₂ (MK-7) – mehr als das Siebenfache der vom BfR empfohlenen Höchstmenge – bei nächtlichen Wadenkrämpfen im Vergleich mit Placebo.⁴ Die 199 mindestens 65-jährigen Teilnehmer (im Mittel 72 Jahre, 54% Frauen) müssen in einer zweiwöchigen Screeningphase mindestens zwei Krämpfe gehabt haben (im Mittel 2,6 [Verum] versus 2,7 [Placebo] pro Woche). Zu den Ausschlusskriterien gehören Krämpfe aufgrund metabolischer Erkrankungen oder Neuropathien ebenso wie die Einnahme von Diuretika oder Vitamin-K-Antagonisten.⁴

Der primäre Endpunkt, die mittlere Zahl nächtlicher Wadenkrämpfe pro Woche, ist unter Vitamin K₂ signifikant geringer (0,96 vs. 3,63; Differenz -2,67, 95% Konfidenzintervall -2,86 bis -2,49). Auch die Schmerzintensität gemessen anhand einer Skala von 1 bis 10 (höhere Werte = stärkere Schmerzen) nimmt unter Verum im Mittel stärker ab (von eingangs 3,7 bzw. 3,3 um -2,6 vs. -1,2), ebenso die Dauer (von eingangs 1,2 bzw. 1,3 Minuten um -0,9 vs. -0,3 Minuten).⁴ Dass in der Placebogruppe die Anzahl der Krämpfe pro Woche durchschnittlich um etwa einen ansteigt, deutet nach unserer Ansicht auf einen fluktuierenden Charakter der Beschwerden hin und mindert die Aussagesicherheit der Studie. Zum Teil wird empfohlen, die Symptome vier bis acht Wochen vor Therapieeinleitung zu beobachten.⁵

Angaben zu Patientencharakteristika sind unzureichend. Informationen zur Begleitmedikation fehlen gänzlich, so könnten insbesondere Betamimetika oder Statine Muskelkrämpfe begünstigen.⁵ Anders als üblich werden unerwünschte Ereignisse nicht angegeben. Es wird lediglich berichtet, dass keine aufgetreten seien, die (auch nur möglicherweise) im Zusammenhang mit der Supplementierung stehen könnten. Dies erscheint uns bei einem Patientenkollektiv dieses Alters über acht Wochen wenig plausibel und stellt die Güte der Datener-

fassung infrage. In anderen klinischen Studien traten unter Einnahme von Vitamin K₂ in Form von MK-7 von beispielsweise milde gastrointestinale Beschwerden, leichte allergische Hautreaktionen, leichte Muskelschmerzen, Stürze und Infektionen auf.¹

Zudem ist es bislang die einzige Studie, die Vitamin K₂ bei nächtlichen Wadenkrämpfen prüft, und dies lediglich an zwei Krankenhäusern derselben chinesischen Provinz. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Weltregionen bzw. Patientenkollektive bleibt offen. Eine Pilotstudie (n = 41) von 2022 zeigte zwar ähnliche Effekte von Vitamin K₂ auf Krämpfe während der Hämodialyse, stammt aber von derselben Arbeitsgruppe.⁶

Daten zur Langzeitsicherheit fehlen. MK-7 hat eine deutlich bessere Bioverfügbarkeit und längere Halbwertszeit als Vitamin K₁ (etwa 3 Tage vs. 1-2 Stunden).¹ Bei Ratten, die über sechs Wochen hohe Mengen von MK-7 erhalten hatten, wurde unerwartet MK-7-Epoxid, das in der Leber bei der Metabolisierung von MK-7 entsteht und nach Glukuronidierung über Galle und Urin ausgeschieden wird, im Serum nachgewiesen.⁷ Das deutet darauf hin, dass die Leber aufgrund von Überversorgung nicht in der Lage war, dieses adäquat zu verstoffwechseln. Auch diesbezüglich sind langfristige Auswirkungen bisher unbekannt.^{1,7}

■ **Inwieweit Vitamin K₂ nächtliche Wadenkrämpfe reduzieren kann, muss zunächst in weiteren Studien untersucht werden. Beim derzeitigen mageren Kenntnisstand zu Wirksamkeit und Sicherheit raten wir von der Einnahme von Vitamin K₂ außerhalb von Studien ab – vor allem in höheren als der vom BfR empfohlenen Tageshöchst-dosis von 25 µg.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 BfR: Stellungnahme 065/2023, 7. Dez. 2023; <https://a-turl.de/kj8c>
- 2 BfR: Höchstmengenvorschläge für Vitamin K in Lebensmitteln inklusive Nahrungsergänzungsmitteln, 15. März 2021; <https://a-turl.de/qatf>
- 3 ALONSO, N. et al.: Calcif. Tissue Int. 2023; **112**: 178-96
- R 4 TAN, J. et al.: JAMA Intern. Med. 2024; **184**: 1443-7
- 5 SCHUMANN, C.: Dtsch. Arztebl. 2021; **118**: A1930-6
- R 6 XU, D. et al.: Nutrition 2022; **97**: 111608 (7 Seiten)
- 7 FU, X. et al.: Nutr. Metab. 2012; **9**: 12 (5 Seiten)

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Edoxaban: LIXIANA (A, CH)

Rivaroxaban: XARELTO (A, CH)

Vitamin K₁: KONAKION (A, CH)

Kurz und bündig

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) bei Vorhofflimmern plus stabiler koronarer Herzkrankheit? Ende letzten Jahres wurde die randomisierte, offene EPIC-CAD-Studie¹ aus Südkorea publiziert. Sie findet bei Patienten mit Vorhofflimmern und begleitender stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) Vorteile der Monotherapie mit dem NOAK Edoxaban (LIXIANA) in der für die Rhythmusstörung zugelassenen Dosierung gegenüber der Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer: Bei den 1.040 Teilnehmenden (23% Frauen; im Mittel CHA₂DS₂-VASc Score 4,3 und Alter 72 Jahre) treten primäre Endpunktereignisse in zwölf Monaten nur etwa halb so häufig auf (6,8% versus 16,2%; Hazard Ratio 0,44; 95% Konfidenzintervall 0,30-0,65). Dieser Endpunkt besteht jedoch aus sieben Komponenten, unter denen einzig schwere (1,3% vs. 4,5%) und nichtschwere klinisch relevante Blutungen (3,5% vs. 10,6%) signifikant seltener sind, nicht aber Ereignisse wie Herzinfarkte, Schlaganfälle oder Todesfälle.¹ Das begleitende Editorial hält die Studie bezüglich ischämischer Ereignisse für unterpowert.² Unseres Erachtens war das Ergebnis erwartbar und die Durchführung der Studie kaum vertretbar: 2018 musste die ähnlich konzipierte japanische AFIRE-Studie mit Rivaroxaban (XARELTO) vorzeitig beendet werden, da bei den 2.236 Teilnehmenden nach zwei Jahren unter der Kombination mit einem Plättchenhemmer signifikant häufiger schwere Blutungen (2,8% vs. 1,6%) und Todesfälle (3,4% vs. 1,9%) auftraten als unter Rivaroxaban allein.³ Schon 2016 wurde in Japan nach Aufnahme von 696 Patienten die OAC-ALONE-Studie vorzeitig beendet,

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Azetylsali-
zylsäure:
ASPIRIN
PROTECT
(A)
ASPIRIN
CARDIO
(CH)

HPV-
Impfstoff,
neun-
valenter;
GARDA-
SIL 9
(A, CH)

die bei Vorhofflimmern und stabiler KHK orale Antikoagulanzen (Warfarin [COUMADIN] oder NOAK) allein gegen Kombinationen mit einem Thrombozytenaggregationshemmer vergleicht.⁴ Begründet wurde dies zwar mit zu geringer Rekrutierung, aber auch hier war die Rate schwerer Blutungen unter der Kombination deutlich höher (3,6% vs. 1,9% pro Jahr, $p = 0,07$), ein Einfluss auf ischämische Ereignisse dagegen nicht erkennbar. Dass Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin bei stabiler KHK mindestens so effektiv sind wie Azetylsalicylsäure (ASS; ASPIRIN N, Generika), bei Kombination mit ASS aber wegen zunehmender Blutungskomplikationen eher der Schaden überwiegt, ist länger bekannt (a-t 2015; 46: 37-9). Ob dagegen NOAK in den für Vorhofflimmern zugelassenen Dosierungen bei stabiler KHK so effektiv sind wie Cumarine, ist durch Outcomestudien bisher nicht belegt. Leitlinienempfehlungen,⁵ bei Vorhofflimmern und stabiler KHK bevorzugt NOAK einzusetzen, basieren bestenfalls auf Analogieschlüssen und Subgruppenanalysen von Studien mit anderer Fragestellung. EPIC-CAD zeigt einmal mehr, dass orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern plus stabiler KHK nicht mit Plättchenhemmern kombiniert werden sollten. Wir bevorzugen dann Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation, –Red.

(R = randomisierte Studie)

- R 1 CHO, M.S. et al.: N. Engl. J. Med. 2024; **391**: 2075-86
2 LIP, G.Y.H.: N. Engl. J. Med. 2024; **391**: 2159-61
R 3 YASUDA, S. et al.: N. Engl. J. Med. 2019; **381**: 1103-13
R 4 MATSUMURA-NAKANO, Y. et al.: Circulation 2019; **139**: 604-16
5 VRINTS, C. et al.: Eur. Heart J. 2024; **45**: 3415-537

HPV-Impfung – erstmals Daten zur Zervixkarzinom-

Mortalität: Die Impfung gegen humane Papillomviren (HPV; CERVARIX, GARDASIL 9) verringert in Beobachtungsstudien die Häufigkeit von Zervixkarzinomen (a-t 2020; 51: 80 und 2021; 52: 103).^{z.B.} 1 Jetzt gibt es einen ersten Hinweis, dass die Immunisierung auch die Sterblichkeit an Gebärmutterhalskrebs beeinflusst: Eine aktuelle ökologische Studie² (siehe S. 1) wertet Daten zur Mortalität an Zervixkarzinom bei US-amerikanischen Frauen unter 25 Jahren zwischen 1992 und 2021 aus. Auf Basis von 398 registrierten Todesfällen wird für die 3-Jahreszeiträume zwischen 1992 bis 1995 und 2013 bis 2015 ein Rückgang der Mortalität relativ um 3,7% pro Jahr errechnet. Ab 2016 nimmt die Sterblichkeit an Zervixkarzinom dann um 15,7%/Jahr ab. Die Zahl der Todesfälle sinkt während dieser Zeit von 55 (1992 bis 1995) auf 35 (2013 bis 2015) und schließlich auf 13 (2019 bis 2021). Die Autoren führen die deutliche Mortalitätsreduktion ab 2016 auf die HPV-Impfung zurück, die in den USA seit 2006 für Mädchen und junge Frauen empfohlen wird. Ursache des Rückgangs der Sterblichkeit in den Jahren bis 2015 dürfte ihrer Einschätzung nach ein verbessertes Screening gewesen sein.² Die Aussagekraft dieser Analyse ist zwar aufgrund des Designs – es gibt keine individuellen Daten zum Impfstatus – und der geringen Fallzahl sehr eingeschränkt, bietet unseres Erachtens aber dennoch einen weiteren Baustein bei der Bewertung des Nutzens der HPV-Impfung (siehe auch a-t 2019; 50: 68-70), –Red.

- 1 PALMER, T.J. et al.: J. Natl. Cancer Inst. 2024; **116**: 857-65
2 DORALI, P. et al.: JAMA 2025; **333**: 165-6

Zink gegen Erkältungen? „Stärken Sie das Immunsystem Ihrer Patienten“, wirbt Wörwag Pharma aktuell für das Zinkpräparat ZINKOROT 25 mg. Zugelassen sind die Tabletten zum Einnehmen allerdings nur bei Zinkmangelzuständen, die durch übliche Ernährung nicht behoben werden können.¹ Dennoch schreibt die Firma in „Tipps für die Beratung“, dass sich in Metaanalysen plazebokontrollierter Studien zeigte, „dass eine Zinksubstitution die Dauer eines grippalen Infekts signifikant verkürzen kann, wenn innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn damit begonnen wird. Die größten Effekte zeigten sich bei hochdosierter Gabe“. Auch ein aktuelles Cochrane Review bestätigte, dass Zink die Dauer einer Erkältung verkürzen könne.² Zur Einnahme von Tabletten wie ZINKOROT bei Erkältungen finden die Autoren des Reviews³ jedoch keine randomisierten plazebokontrollierten Studien. Zur oralen Therapie mit Zink verlaufen hinsichtlich der Erkrankungsdauer insgesamt sechs eingeschlossene Untersuchungen positiv.⁴⁻⁹ Diese prüfen allerdings Lutschtabletten, für die eine lokale Wirkung diskutiert wird.¹⁰ Oft werden sie alle zwei bis drei Stunden angewendet, bei Dosierungen von 9 mg bis 23,7 mg Zink pro Lutschtablette mit hohen Gesamtdosen bis 276 mg Zink pro Tag.³⁻⁹ Entsprechende Arzneimittel sind hierzulande nicht verfügbar. Mit ZINKOROT werden täglich bis 25 mg eingenommen.¹ Mit maximal 52 ausgewerteten Patienten pro Gruppe sind die Studien klein. Keine untersucht speziell Patienten mit Zinkmangel. Sechs weitere randomisierte Studien zu Zink-Lutschtabletten (mit bis zu 125 Patienten pro Gruppe) verlaufen zudem negativ.^{10-15*} Methodische Mängel oder unzureichende Beschreibung der meisten der zwölf Studien³ schränken ihre Aussagekraft ein. In der jüngsten, methodisch gut durchgeführten Studie dauern Erkältungen mit Zink-Lutschtabletten numerisch sogar länger, im Median sieben statt fünf Tage unter Plazebo.¹⁰ An unerwünschten Wirkungen wird in den Untersuchungen insbesondere über den schlechten Geschmack von Zink-Lutschtabletten berichtet sowie über Reizung oder Schmerzen im Mund, Übelkeit, Durchfall, Obstipation und Bauchschmerzen.^{4-6,8-11,13} Ein Nutzen von Zink zur Therapie von Erkältungen ist nach unserer Einschätzung derzeit unzureichend belegt. Auch von als Nahrungsergänzungsmittel angebotenen Lutschtabletten mit Zink raten wir ab, –Red.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 Wörwag Pharma: Dtsch. Ärztl. 2025; **121**: A 45
2 Wörwag Pharma: DAZonline vom 13. Jan. 2025; <https://a-turl.de/cnh4>
M 3 NAULT, D. et al.: Zinc for prevention and treatment of the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Juni 2023
R 4 EBY, G.A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1984; **25**: 20-4
R 5 GODFREY, J.C. et al.: J. Int. Med. Res. 1992; **20**: 234-46
R 6 MOSSAD, S.B. et al.: Ann. Intern. Med. 1996; **125**: 81-8
R 7 PETRUS, E.J. et al.: Curr. Ther. Res. 1998; **59**: 595-607
R 8 PRASAD, A.S. et al.: Ann. Intern. Med. 2000; **133**: 245-52
R 9 PRASAD, A.S. et al.: J. Infect. Dis. 2008; **197**: 795-802
R 10 HEMILÄ, H. et al.: BMJ Open 2020; **10**: e031662 (8 Seiten)
R 11 DOUGLAS, R.M. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1987; **31**: 1263-5
R 12 EBY, G.A., HALCOMB, W.W.: Altern. Ther. Health Med. 2006; **12**: 34-8
R 13 MACKNIN, M.L. et al.: JAMA 1998; **279**: 1962-7
R 14 SMITH, D.S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1989; **33**: 646-8
R 15 TURNER, R.B., CETNAROWSKI, W.E.: Clin. Infect. Dis. 2000; **31**: 1202-8

* Weitere negative Studien prüfen Zinkpulver, Zinksirup, experimentell induzierte Erkältung oder Lutschtabletten nicht randomisiert.³

arznei-telegramm® Bergstraße 38 A, Wasserturm, 12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, E-Mail: kontakt@arznei-telegramm.de, vertrieb@arznei-telegramm.de

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, HRB 64895 B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Redaktion: M. BARTZ, Arzt, W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantw.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. J. DOBBERKE, Dr. med. A.-L. DOHRMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. HALM, Dr. med. A. JUCHE, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, K. NAGY-MAJOR, Ärztin, S. SCHENK, Ärztin, Dr. med. J. SEFFRIN, R. SIEWCZYNSKI, Arzt, Dr. med. A. von MAXEN, Dr. med. I. von SEGGERN, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Erklärungen zu Interessenkonflikten siehe Impressum im Internet. Das **arznei-telegramm® (a-t)** wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Das a-t erscheint monatlich.

Jahresbezugspreis: Einzelpersonen digital inkl. online: 64,50 €, print inkl. online: 72 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online): 81 €

Studierende (Nachweis erforderl.) digital inkl. online: 41 €, print inkl. online: 48 €, Kombiabo: 53 €

Mehrfachleser, Firmen, Institutionen (bis 5 Nutzer) digital inkl. online: 133 €, print inkl. online: 150,50 €, Kombiabo: 168,50 € (mehr Nutzer auf Anfrage)

Ausland: zzgl. 11 € Versand (print, Kombiabo)

Die im Heft angegebenen Internetadressen werden am Drucklegungstag geprüft. Die Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2025, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

www.arznei-telegramm.de



Nebenwirkungen

NOCHMAL: LEBERSCHÄDEN UNTER ▼FEZOLINETANT (VEOZA)

Im September 2024 wurde in den USA vor seltenem, aber schwerwiegendem Leberschaden unter dem Neurokinin-3-Antagonisten ▼Fezolinetant (VEOZA; a-t 2024; 55: 34-6, 72) gewarnt. Im Dezember 2024 folgte eine deutliche Hervorhebung der Hepatotoxizität in der dortigen Fachinformation als „Boxed Warning“.¹ Nun kommt auch hierzulande ein Rote-Hand-Brief für das gegen moderate bis schwere menopausal bedingte Hitzewallungen zugelassene Mittel. Leberfunktions-tests sind demnach nun bereits vor Therapiebeginn durchzuführen sowie monatlich während der ersten drei Monate der Behandlung und anschließend nach klinischem Ermessen. Sie sind zudem erforderlich, wenn Symptome auftreten, die auf eine Leberschädigung hinweisen, sowie bis sich erhöhte Leberwerte normalisiert haben.²

Bei Werten ab dem Zweifachen der oberen Normgrenze für eine Transaminase oder das Gesamtbilirubin darf die Behandlung nicht begonnen werden. Fezolinetant ist abzusetzen bei Anstieg einer Transaminase auf mindestens das Dreifache des oberen Normwerts plus Gesamtbilirubinanstieg auf über das Zweifache des Normwerts oder zusammen mit Symptomen einer Leberschädigung sowie wenn eine Transaminase über dem Fünffachen der oberen Norm liegt. Patientinnen müssen angewiesen werden, bei Anzeichen von Hepatotoxizität umgehend medizinischen Rat einzuholen.² Fezolinetant sollte unseres Erachtens unverändert nur in kontrollierten klinischen Studien angewendet werden, –Red.

- 1 FDA: Drug Safety Communication Update vom 16. Dez. 2024; <https://a-turl.de/6r2h>
- 2 Astellas Pharma: Rote-Hand-Brief vom 13. Jan. 2025; <https://a-turl.de/vhvg>

PSEUDOEPHEDRIN-HALTIGE ERKÄLTUNGSMITTEL IN FRANKREICH REZEPTPFLICHTIG

Die französische Arzneimittelbehörde ANSM hat Pseudoephedrin-haltige Erkältungsmittel (BOXAGRIPPAL, RHINO-PRONT u.a.) im Dezember 2024 mit sofortiger Wirkung unter Rezeptpflicht gestellt.¹ Schon länger rät die Behörde vom Gebrauch des gefäßverengend wirkenden peroralen Sympathomimetikums ab,^{1,2} das mit kardiovaskulären und ischämischen Risiken (Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall, ischämische Kolitis u.a.) assoziiert ist.³ Auch die 2024 abgeschlossene Risikobewertung durch den europäischen Pharmakovigilanzausschuss PRAC zu zwei weiteren schwerwiegenden ischämischen zerebrovaskulären Störwirkungen, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktions-Syndrom (RCVS), war von Frankreich angestoßen worden. Mit dem Ergebnis – Aufnahme weiterer Gegenanzeigen und Warnhinweise in die Fachinformationen (a-t 2023; 54: 106 u.a.), was die ohnehin schon lange Liste zu beachtender Einschränkungen noch unübersichtlicher macht – war der französische Vertreter des Arzneimittelausschusses CHMP nicht einverstanden: Frankreich stuft die Maßnahmen als unzureichend ein, unter anderem, da PRES und RCVS auch bei Patienten ohne Risikofaktoren aufgetreten sind. Zudem kommen die neu identifizierten Schädigungen zu den zahlreichen bekannten schwerwiegenden unerwünschten Effekten hinzu, die trotz bestehender Kontraindikationen und Warnhinweise weiterhin beobachtet werden⁴ – auch hierzulande, wie ein kürzlich von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veröffentlichter Bericht⁵ über generalisierte Koronarspasmen und Herzinfarkt in Verbindung mit einer Azetylsalizylsäure-Pseudoephedrin-Fixkombination (ASPIRIN COMPLEX u.a.) zeigt. Angesichts des gutartigen selbstlimitierten Verlaufs von Erkältungen und des lediglich symptomatischen Effekts von Pseudoephedrin bewertet Frankreich

die Nutzen-Schaden-Bilanz des Sympathomimetikums als negativ.⁴ Dieser Position ist jedoch kein anderes Land gefolgt. Wir erachten die in Deutschland immer noch rezeptfrei angebotenen peroralen Erkältungsmittel mit Pseudoephedrin seit Langem als irrational und bedenklich und halten die Marktrücknahme für überfällig. Eine Rezeptpflicht könnte immerhin eine erste Maßnahme für eine verbesserte Risikoabwehr sein, ist hierzulande aber derzeit nicht geplant,⁶ –Red.

- 1 ANSM: Mitteilung vom 10. Dez. 2024; <https://a-turl.de/vdyh>
- 2 ANSM: Sicherheitsinformation, Stand 10. Dez. 2024; <https://a-turl.de/u4d7>
- 3 Europ. Kommission: Anhang II zum Durchführungsbeschluss vom 27. März 2024; <https://a-turl.de/gb52>
- 4 EMA: Divergent position to CHMP Opinion, online publ. am 4. Apr. 2024; <https://a-turl.de/77y4>
- 5 AkdÄ: Drug Safety Mail 2024-52 vom 17. Dez. 2024; <https://a-turl.de/c7bc>
- 6 BfArM: Schreiben vom 20. Jan. 2025

UPDATE: ▼SEMAGLUTID (OZEMPIC, WEGOVY) UND OPTIKUSNEUROPATHIE

Im August 2024 hatten wir über eine retrospektive Kohortenstudie¹ einer spezialisierten Augenklinik berichtet, nach der unter dem GLP-1-Agonisten ▼Semaglutid (OZEMPIC, a-t 2020; 51: 25-8; WEGOVY, a-t 2023; 54: 57-61 u.a.) ein signifikant erhöhtes Risiko einer nichtarteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) bestehen könnte. Die Erkrankung ist zwar selten, kann allerdings mit plötzlichem Sehverlust bis hin zur Erblindung einhergehen (a-t 2024; 55: 64).

Jetzt weisen Daten einer großen dänischen Registerstudie² ebenfalls auf einen möglichen Zusammenhang von NAION mit Semaglutid hin: Sie ermittelt bei 424.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes für das Inkretinmimetikum innerhalb von fünf Jahren eine Risikoverdoppelung gegenüber Nichtanwendung (Inzidenz 0,228 versus 0,093 Ereignisse pro 1.000 Person-jahre; adjustierte Hazard Ratio 2,19; 95% Konfidenzintervall 1,54- 3,12).² Der europäische Pharmakovigilanzausschuss PRAC hat aktuell begonnen, alle vorliegenden Daten zu NAION in Verbindung mit Semaglutid in einem Risikobewertungsverfahren zu prüfen,³ darunter auch weitere Studien,⁴⁻⁷ die zum Teil keine signifikanten Risikoerhöhungen errechnen.

- 1 HATHAWAY, J.T. et al.: JAMA Ophthalmol. 2024; 142: 732-9
- 2 GRAUSLUND, J. et al.: Int. J. Retina Vitreous 2024; 10: 97 (8 Seiten)
- 3 EMA: Presseerklärung vom 17. Jan. 2025; <https://a-turl.de/tc5r>
- 4 SIMONSEN, E. et al.: medRxiv, online publ. am 11. Dez. 2024; <https://a-turl.de/umc4>
- 5 CHOU, C.C. et al.: Ophthalmology, online publ. am 2. Nov. 2024; <https://a-turl.de/nmcb> (8 Seiten)
- 6 KLONOFF, D.C. et al.: J. Diabetes Sci. Technol. 2024; 18: 1517-8
- 7 SILVERLI, G.A. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2025; 27: 1005-9

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Azetylsali-
zylsäure +
Pseudo-
ephedrin-
HCl:
ASPIRIN
COMPLEX
(A, CH)

Fezolinetant:
VEOZA
(A, CH)

Pseudo-
ephedrin-
HCl +
Ibuprofen:
BOXA-
GRIPPAL
(A)

Semaglutid,
Adipositas:
WEGOVY
(A, CH)

Semaglutid,
Typ-2-
Diabetes:
OZEMPIC
(A, CH)