

Ketoazidose unter SGLT-2-Hemmern

Bereits 2015 wurde aufgrund von Fallberichten und von Beobachtungen in klinischen Studien vor dem Risiko einer diabetischen Ketoazidose unter SGLT-2-Hemmern («Gliflozinen») wie Canagliflozin (Invokana®), Dapagliflozin (Forxiga®) und Empagliflozin (Jardiance®) gewarnt. Jetzt wurde diese unerwünschte Wirkung in einer grossen Kohorte bei über 200'000 Personen mit einem Typ-2-Diabetes untersucht, die SGLT-2-Hemmer erhielten. Verglichen wurden diese mit einer sehr ähnlichen Population, die aber DPP-4-Hemmer («Gliptine») erhielt. Während gut 370'000 Personenjahre wurde bei 351 Individuen eine diabetische Ketoazidose festgestellt, was einer Inzidenzrate von 1,4 auf 1000 Personenjahre entspricht. Das relative Risiko war unter SGLT-2-Hemmern um das Dreifache erhöht, mit dem stärksten Effekt unter Canagliflozin (Hazard Ratio HR 3,58, 95%-Vertrauensintervall 2,13-6,03), gefolgt von Empagliflozin (HR 2.52, 1,23-5,14) und Dapagliflozin (HR 1,86, 1,11-3,10). Dies könnte auf Unterschieden in der Rezeptorselektivität und dem Grad der renalen Elimination beruhen. Diese Studie bestätigt damit die Assoziation von Ketoazidose mit SGLT-2-Hemmern evidenzbasiert mit Praxisdaten («real-world»). Bei einer solchen seltenen unerwünschten Wirkung bleibt jedoch das absolute Risiko auch bei einer relativen Erhöhung um das Dreifache gering. Gerade in Anbetracht des zukünftig wohl eher erweiterten Einsatzes von SGLT-2-Hemmern (zur Prävention von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen) ist es unerlässlich, sich dieser potentiell schwerwiegenden Nebenwirkung bewusst zu sein.

Bei Personen, die mit SGLT-2-Hemmern behandelt werden und bei denen Brechreiz, Erbrechen oder ein allgemeines Malaise auftritt, sollten Serum-Ketonkörper bestimmt werden. Liegt eine metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke vor, so müssen die SGLT-2-Hemmer abgesetzt werden.

Stefan Weiler

Quelle: Ann Intern Med, 15.09. 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-0289>

Höheres Sterberisiko infolge Neuroleptika-Augmentation von Antidepressiva

In mehr als der Hälfte der Fälle ist die Wirkung eines zunächst als Monotherapie verordneten Antidepressivums ungenügend. Bei Misserfolg wird ein Wechsel auf ein anderes Antidepressivum versucht, eine Kombination mit einem anderen Antidepressivum oder das Augmentieren, d.h. eine Kombination mit Lithium, Levothyroxin oder einem Neuroleptikum.¹ Randomisierte kontrollierte Studien haben eine erhöhte Gesamtmortalität bei älteren Menschen mit Demenz gezeigt, die mit neueren Neuroleptika behandelt wurden. Das Risiko bei einer Anwendung als Zusatztherapie bei Depression wurde nun in einer grossen Kohortenstudie untersucht.² Eingeschlossen wurden knapp 40'000 Erwachsene im Alter zwischen 25 und 64 Jahren mit diagnostizierter Depression, die nach 3 Monaten einer Monotherapie zusätzlich entweder ein «atypisches»

Neuroleptikum (Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol oder Olanzapin) oder ein zweites Antidepressivum erhielten. Im Vergleich zur Verordnung eines zweiten Antidepressivums war bei der zusätzlichen Gabe eines Neuroleptikums die Mortalität erhöht (adjustierte «Hazard Ratio» 1,45). Die Studienverantwortlichen stellen fest, dass ein kausaler Zusammenhang damit noch nicht erwiesen sei und dass dieses Resultat in randomisierten Studien überprüft werden müsse. In Anbetracht des begrenzten bekannten Nutzens einer Augmentation mit atypischen Neuroleptika bei behandlungsresistenter Depression müsse aber das möglicherweise erhöhte Mortalitätsrisiko sorgfältig berücksichtigt und zuerst andere, evidenzbasierte und weniger riskante Optionen versucht werden.

Viele Arbeiten schreiben den Neuroleptika eine erhöhte Mortalität bei älteren Personen zu. Ob dies auch für Jüngere gilt, ist umstritten. Die hier vorliegende Studie scheint dies aber zu unterstützen.

Natalie Marty

Quellen:

1 pharma-kritik, 08.04.2019. doi: 10.37667/pk.2018.1063

2 PloS ONE, 30.09.2020. doi: 10.1371/journal.pone.0239206

Erenumab verursacht häufig Nebenwirkungen

Zu Erenumab (Aimovig®), einem CGRP-Hemmer zur Prävention von Migräneanfällen, liegen nun mehrere Berichte zur Anwendung in der Praxis («real life data») vor.^{1,2,3} Das Medikament ist gemäss diesen Untersuchungen auch in der Praxis ähnlich wirksam wie in den klinischen Studien. Unerwünschte Wirkungen sind jedoch offenbar viel häufiger als initial vermutet. Problematisch ist besonders die Obstipation, die auch unter der niedrigeren Dosis (70 mg/Monat) beobachtet wird und bis zu 43% der Patientinnen und Patienten betreffen kann.¹ Einzelfälle eines paralytischen Ileus, z.B. nach einer Bauchoperation, sind bekannt. Ausserdem werden relativ häufig Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome beschrieben. Auch zu allergischen Reaktionen sind Berichte vorhanden. Nur rund zwei Drittel der mit Erenumab Behandelten schätzt den Nutzen des Medikaments höher ein als seine Nachteile. Gemäss verschiedenen Studien wird die Erenumab-Behandlung in 30 bis 40% abgebrochen, oft wegen unerwünschter Wirkungen.

Noch ist unklar, ob Erenumab mehr unerwünschte Wirkungen als die Konkurrenten Fremanezumab (Ajovy®) und Galcanezumab (Emgality®) verursacht, da zu den letzteren beiden CGRP-Hemmern noch wenig «real life data» bekannt sind. Erwünscht wäre natürlich, dass diese mit einem geringeren Obstipations-Risiko verbunden wären. Das Nutzen/Risiko-Profil all dieser neuen Migräne-Prophylaktika ist noch nicht genügend definiert.

Etzel Gysling

Quellen:

1 Cephalalgia, 13.08.2020. doi: 10.1177/0333102420946725

2 Headache, 13.09.2020. doi: 10.1111/head.13951

3 J Headache Pain, 01.06.2020. doi: 10.1186/s10194-020-01127-0