DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 55, S. 21; Ausgabe 03 / 2021

Semaglutid: die Spritze zum Abnehmen?

Zusammenfassung: Adipositas wird heute als globale Epidemie angesehen. Sie ist mit einer Vielzahl von Begleiterkrankungen und mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Bei adipösen Menschen führt eine Gewichtsabnahme um 5% bereits zu positiven Auswirkungen auf die Gesundheit. Grundlage des Gewichtsmanagements bei Adipositas ist eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie. Damit ist ein Gewichtsverlust von 5-7% zu erzielen. Zur Unterstützung bzw. Verstärkung der Gewichtsabnahme kommen auch Arzneimittel, diverse Implantate und chirurgische Eingriffe in Frage. Diese Maßnahmen reduzieren nachweislich das Körpergewicht, haben aber zugleich teils erhebliche Nebenwirkungen, die berücksichtigt werden müssen.

Zuletzt sind zwei Substanzgruppen aus der Diabetestherapie in den Fokus der Adipositasbehandlung getreten: SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Glucagon-like-peptide-1-Agonisten (GLP-1-A, auch Inkretinmimetika). Der GLP-1-A Liraglutid ist bereits in der Indikation Adipositas zugelassen. Kürzlich wurden Ergebnisse zu dem länger wirkenden GLP-1-A Semaglutid publiziert. Es zeigte sich im Vergleich zu Plazebo bei den Probanden (überwiegend Frauen) eine starke Gewichtsabnahme, im Mittel um 15% bzw. um 16 kg innerhalb von 16 Monaten Therapie. Dabei wurde nach etwa einem Jahr der maximale Effekt und ein Plateau erreicht. Die Gewichtsabnahme führte – wie zu erwarten – zu günstigen Auswirkungen auf den Metabolismus und Blutdruck. Die Verträglichkeit von Semaglutid war mäßig: Knapp jede/r Zehnte brach die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab, und 15% klagten während der gesamten Behandlungsdauer über Übelkeit. Daten zur Nachhaltigkeit der Gewichtsabnahme und zur Langzeitsicherheit von Semaglutid – bekanntlich die Achillesferse aller Medikamente zum Abnehmen – liegen nicht vor.

Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die weltweit zunimmt und heute als globale Epidemie angesehen wird. Die Prävalenz hat sich seit 1975 fast verdreifacht. Im Jahr 2016 waren nach Angaben der WHO weltweit mehr als 1,9 Mrd. Erwachsene (39% der Weltbevölkerung) übergewichtig (Body-Mass-Index = BMI ≥ 25) und von diesen 650 Mio. adipös (BMI ≥ 30; 13% der Weltbevölkerung). Auch 38 Mio. Kinder 5 Jahren und 340 Mio. Kinder und Jugendliche im Alter von 5-19 Jahren wurden 2016 als übergewichtig oder adipös eingestuft (1).

Adipositas wird von vielen Erkrankungen begleitet und ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, besonders mit Diabetes, Herz-Kreislauf- und muskuloskelettalen Erkrankungen sowie einigen Krebsformen. Je höher der BMI, desto höher sind Morbidität und Mortalität (2). Günstige Auswirkungen auf die Gesundheit sind bereits ab einer Gewichtsreduktion von 5% zu erwarten (3).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Grundlage des Gewichtsmanagements bei Adipositas ist eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie. Mit einer solchen kombinierten Intervention ist über einen Zeitraum von etwa 3 Monaten eine Gewichtsabnahme von ca. 0,5 kg/Woche bzw. einer Abnahme von 5-7% des Körpergewichts zu erwarten. Leider sind diese Effekte oft nicht von Dauer. Nach der Abnahme kommt es häufig wieder zu einer Zunahme des Körpergewichts. Neben dem Rückfall in alte Verhaltens- und Ernährungsmuster werden hierfür u.a. das Mikrobiom, genetische Faktoren und hormonelle Gegenregulationen verantwortlich gemacht (4).

Zur Unterstützung bzw. Verstärkung der Gewichtsabnahme kommen auch Arzneimittel (z.B. Liraglutid, Orlistat), diverse Implantate (z.B. Magenband) und chirurgische Maßnahmen in Frage. Alle diese Maßnahmen reduzieren nachweislich das Körpergewicht, haben aber zugleich teils erhebliche Nebenwirkungen, die berücksichtigt werden müssen. So mussten in der Vergangenheit verschiedene, zur Adipositastherapie zugelassene Arzneimittel wegen Sicherheitsproblemen wieder vom Markt genommen werden. Dazu zählten Amphetamine (Abhängigkeit und kardiovaskuläre Komplikationen), Fenfluramin (kardiale Toxizität; vgl. 5) oder Lorcaserin (erhöhtes Krebsrisiko; vgl. 6). Ebenso wichtig wie das Ausmaß der Gewichtsabnahme ist ihre Nachhaltigkeit und die Langzeitsicherheit einer Intervention.

In den letzten Monaten sind zwei Substanzgruppen aus der Diabetestherapie in den Fokus des Interesses der Adipositasbehandlung getreten. Die SGLT-2-Inhibitoren und die Glucagon-like-peptide-1-Agonisten (GLP-1-A; Synonym: Inkretinmimetika). Sie verbessern nicht nur die Blutzuckerkontrolle und senken die kardiovaskuläre Morbidität (vgl. 7), sondern führen auch zu einer signifikanten Gewichtsabnahme. Nach einer Metaanalyse von Langzeitstudien mit SGLT2-Inhibitoren kommt es bei Diabetikern im Vergleich zu Plazebo zu einer Gewichtsabnahme von 3 kg nach 2 Jahren (8) und mit GLP-1-A nach einer systematischen Übersicht von 1,5-2,5 kg über 30 Wochen (9). Auch bei Personen ohne Diabetes mellitus kommt es mit GLP-1-A zu teilweise deutlichen Gewichtsabnahmen. So führte die einmal tägliche s.c. Injektion von 3 mg Liraglutid in einer 56-wöchigen Studie mit 3.731 adipösen Patienten zu einer mittleren Gewichtsabnahme von 8 kg (vs. 2,6 kg mit Plazebo; 10).

Der Wirkmechanismus von Liraglutid ist eine Blockade des „Darmhormons“ GLP-1, welches eine wichtige Rolle bei der Appetit- und Blutzuckerregulierung spielt. GLP-1-A steigern die vom Blutzucker abhängige Insulin- und senken die Glukagonsekretion, verzögern die Magenentleerung und vermindern den Appetit (vgl. 7). In einer 20-wöchigen Pilot-Studie mit dem GLP-1-A Semalgutid wurde eine Abnahme des Hungergefühls und der Energieaufnahme bei einem Ad-libitum-Mittagessen um 35% nachgewiesen (11).

Die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von GLP-1-A sind Übelkeit (sehr häufig), Durchfall (sehr häufig) und Erbrechen (häufig). Somit dürfte ein Teil der Gewichtsabnahme auch auf diese UAW zurückzuführen sein. Weitere schwerwiegende, aber weniger häufige UAW sind Pankreatitiden und Gallenwegserkrankungen (vgl. 12). In Tierversuchen war Liraglutid auch mit gutartigen und bösartigen C-Zell-Tumoren der Schilddrüse assoziiert. GLP-1-A sind während der Schwangerschaft und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Pankreatitis, einer familiären Anamnese mit medullärem Schilddrüsenkarzinom oder multipler endokriner Neoplasie 2A oder 2B

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

kontraindiziert.

Liraglutid ist seit 2015 in der EU nicht nur als Antidiabetikum, sondern auch zur Behandlung der Adipositas bei Personen ohne Diabetes zugelassen (Saxenda®, Novo Nordisk; 20). Es kann in Kombination mit einer kalorienreduzierten Ernährung und vermehrter körperlicher Bewegung ab einem BMI von 30 kg/m^2 verordnet werden bzw. bei einem BMI von 27 kg/m^2, wenn bestimmte Begleiterkrankungen bestehen (Typ-2-Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe).

Im Februar wurden nun 2 Studien zur Adipositasbehandlung mit dem GLP-1-A Semaglutid (SG) publiziert. SG ist in der EU seit 2018 unter dem Namen Ozempic® (Novo Nordisk) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in einer Dosis von 0,5-1,0 mg pro Woche zugelassen (13). Es wirkt deutlich länger als Liraglutid und muss nur einmal wöchentlich s.c. injiziert werden. Die Jahrestherapiekosten betragen laut Gelber Liste 1.160 € (14).

SG wird von Novo Nordisk in deutlich höheren Dosierungen (2,4 mg/Woche) im STEP-Studienprogramm (**S**emaglutide **T**reatment **E**ffect for **P**eople with obesity) bei der Indikation Adipositas untersucht. Bei clinicaltrials.gov sind aktuell 8 Studien unter dem Akronym STEP angemeldet (15). Im Februar wurden im N. Engl. J. Med. die Ergebnisse der STEP-1-Studie (16) und im JAMA der STEP-3-Studie (17) publiziert. Die Studien ähneln sich im Design sehr und können deshalb hier gemeinsam besprochen werden. Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Studien ist, dass in STEP 3 die nicht medikamentöse Begleitintervention wesentlich intensiver war.

Patienten: Eingeschlossen wurden Personen mit Übergewicht (BMI > 30 oder BMI > 27 kg/m^2) und mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Dyslipidämie, Bluthochdruck oder obstruktive Schlafapnoe. Die Probanden mussten bereits mindestens einen erfolglosen Abnehmversuch unternommen haben. Ausgeschlossen waren u.a. Personen mit manifestem Diabetes, einem HbA1c ≥ 6,5%, einer Gewichtsschwankung von > 5 kg innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening, einer Anamnese mit Adipositas-Chirurgie oder Pankreatitis.

Interventionen: Zwei Drittel der Teilnehmer erhielten nach einem 2:1-Verteilungsmuster zufällig s.c. SG (einmal pro Woche, zunächst 0,25 mg, dann in 4-wöchigen Schritten eine höhere Dosis bis zur Zieldosis von 2,4 mg in Woche 16), oder visuell identisches Plazebo. Wenn die Zieldosis nicht toleriert wurde, durfte mit 1,7 mg behandelt werden. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studien 68 Wochen, gefolgt von einer 7-wöchigen Nachbehandlung zur Überwachung von unerwünschten Ereignissen (UAE).

In STEP 1 erhielten alle Probanden monatlich eine individuelle Beratung hinsichtlich einer regelmäßigen körperlichen Aktivität (Ziel: 150 Minuten pro Woche, verteilt auf 4-5 Tage) und einer kalorienreduzierten Ernährung (Ziel: ein tägliches Energiedefizit von 500 kcal). In STEP 3 erfolgte eine deutlich intensivere Begleitintervention. Alle Probanden erhielten über 8 Wochen eine kommerziell erhältliche Diät, bestehend aus flüssigen Shakes, Essensriegeln und portionierten Mahlzeiten mit 1000-1200 kcal/d. Anschließend sollten sie sich konventionell ernähren, mit einer Kalorienrestriktion auf 1200-1800 kcal/d, je nach Ausgangsgewicht. Alle Probanden erhielten zudem während der gesamten Studie insgesamt 30 verhaltenstherapeutische Interventionen durch einen zertifizierten

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Ernährungstrainer. Zudem sollten sie intensiver trainieren als die Probanden in STEP 1 (Ziel: 200 Minuten pro Woche, verteilt auf 4-5 Tage).

Endpunkte: Es gab zwei, sog. „koprimäre“ Endpunkte, die in einer hierarchischen Reihenfolge geprüft wurden: die prozentuale Änderung des Körpergewichts und der Anteil der Probanden, die bis Woche 68 mindestens 5% ihres Ausgangsgewichts abgenommen hatten. Zu den ebenfalls hierarchisch geprüften sekundären Endpunkten zählten der Anteil der Probanden, die eine Gewichtsabnahme von mindestens 10% oder 20% erreichten, die Änderung des Taillenumfangs, des systolischen Blutdrucks und der Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen. In dieser krankheitsunabhängigen Selbstevaluation werden 8 verschiedene Dimensionen abgefragt. Die Punktzahl reicht von 0 bis 100, wobei 0 eine größtmögliche und 100 keine Gesundheitseinschränkungen bedeutet.

Ergebnisse: In STEP 1 wurden 1.961 Probanden an 129 Zentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika eingeschlossen; davon beendeten 94,3% die Studie und 81,1% erhielten die Studienmedikation über 68 Wochen. Angaben über den Anteil der Probanden, die die Zieldosis erreicht hatten, werden nicht gemacht. Der häufigste Grund für das Absetzen waren UAE (s. Tab. 1). Weitere Daten: Durchschnittsalter 46 Jahre, 74,1% Frauen, mittleres Körpergewicht bei Studienbeginn 105,3 kg, mittlerer BMI 37,9 kg/m^2, mittlerer Taillenumfang 114,7 cm; 75% hatten bei Studienbeginn mindestens eine Adipositas-assoziierte Komorbidität, und bei 43,7% bestand die Diagnose „Prädiabetes“.

In STEP 3 wurden 611 Probanden an 41 Zentren in den USA randomisiert; davon beendeten 92,8% die Studie und 82% erhielten die Studienmedikation über 68 Wochen. Auch hier war der häufigste Grund für das Absetzen das Auftreten einer UAE (s. Tab. 1). Weitere Daten: Durchschnittsalter ebenfalls 46 Jahre, 81% Frauen, mittleres Körpergewicht 105,8 kg, mittlerer BMI 38 kg/m^2, mittlerer Taillenumfang 113 cm; 75,8% der Probanden hatten eine oder mehrere Komorbiditäten.

Die demografischen und klinischen Grundmerkmale waren zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen etwa gleich. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, dass alle untersuchten Studienparameter in den SG-Gruppen deutlich ausgeprägter abnahmen. Mit SG erreichten 70-75% der Teilnehmer eine Gewichtsabnahme um mindestens 10%, im Kontrollarm nur 12-27%. Dabei sanken die Gewichtskurven nicht linear, sondern exponentiell. Die Gewichtsabnahme flacht noch unter Therapie nach etwa einem Jahr ab, mit einem Minimum etwa in der 60. Woche. Danach scheint das Körpergewicht – zumindest in STEP 1 – wieder zuzunehmen. Ob und wie ausgeprägt der „Rebound“ nach Absetzen von SG ist, bleibt unklar. Indirekte Vergleiche zwischen STEP 1 und STEP 3 zeigen, dass das Ausmaß der Gewichtsabnahme unabhängig ist von der Intensität der begleitenden Maßnahmen hinsichtlich des Lebensstils: Abnahme des Körpergewichts in STEP 1 um 14,8% und in STEP 3 um 16,0%.

Bei der Sicherheitsanalyse wurden auch klinische Endpunkte untersucht. Der Abfall von Blutdruck, Blutzuckerspiegel und CRP scheint sich günstig auf die Rate kardiovaskulärer Komplikationen auszuwirken (vgl. Tab. 1). Diese Parameter waren jedoch keine Wirksamkeitsendpunkte.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: UAE waren häufig und wurden in beiden Gruppen von > 95% der Probanden berichtet. Wie erwartet handelte es sich dabei v.a. um gastrointestinale Beschwerden: Übelkeit, Obstipation, Durchfall, Erbrechen. Die meisten dieser gastrointestinalen UAE waren transient (mittlere Dauer ≤ 5 Tage in beiden Gruppen). Obstipationen hielten länger an (27 Tage mit SG, 16 Tage mit Plazebo). Der Anteil der Teilnehmer, die mit SG Übelkeit verspürten, erreichte in Woche 20 einen Höchstwert (25%) und ging danach etwas zurück, jedoch persistierte dieses Symptom bei 15% der Probanden während der gesamten Studiendauer.

Bei 5,9-7,0% der Teilnehmer führten UAE zum Studienabbruch. Besonders häufig wurden Erkrankungen der Gallenblase und -wege beobachtet (hauptsächlich Cholelithiasis). Akute Pankreatitis, Schilddrüsen- oder Pankreaskrebs kamen nicht vor.

Diskussion: Die Autoren sehen die beobachtete Gewichtsabnahme in einer Größenordnung, wie sie bei anderen medikamentösen Interventionen bei Adipositas nicht erreicht wird. Sie sei offenbar auch nicht an besonders intensive Lebensstil-Interventionen geknüpft. Die Nachhaltigkeit der Gewichtsabnahme soll nun in einer Studie mit 2-jähriger Therapie getestet werden (STEP 5). Auch ein direkter Vergleich mit dem für die Behandlung der Adipositas zugelassenen Liraglutid werde derzeit durchgeführt (STEP 8). Offenbar gibt es auch Bestrebungen für eine orale Formulierung von SG. Die vermehrten UAE im Bereich der Gallenwege sehen die Autoren im Rahmen des raschen Gewichtsverlusts. Neue Sicherheitsbedenken hätten sich aus den STEP-Studien nicht ergeben.

Im begleitenden Editorial des N. Engl. J. Med. (18) erinnern Julie Ingelfinger und Clifford Rosen an die „troubling history“ der bislang angewendeten Arzneimittel bei Adipositas und mahnen zur Vorsicht. STEP 1 sei – wie das Akronym schon nahelegt – ein guter Anfang. Es gebe viele Bedenken, insbesondere hinsichtlich der Langzeitsicherheit. Sie nennen explizit die Beobachtungen von Pankreatitis und Schilddrüsen-Tumoren bei Nagetieren, die mit SG exponiert wurden. Da Adipositas ein chronisches Problem ist, sei eine Langzeittherapie erforderlich. Sie bezweifeln, dass diese s.c. Therapie in der realen Welt auf lange Sicht eine „schmackhafte“ und kostengünstige Lösung ist. Sie verweisen auch darauf, dass die eingeschlossenen Probanden überwiegend weiße Frauen mittleren Alters waren und dass die Ergebnisse nicht auf andere Personengruppen übertragen werden dürfen. Schließlich müsse die angewendete Therapie nicht nur gegen Plazebo, sondern auch gegen aktive Therapieformen geprüft werden. Genannt werden Orlistat (vgl. 19) und die bariatrische Chirurgie.

Literatur

1. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight Link zur Quelle
2. Jensen, M.D., et al.: Circulation 2014, **129(25 Suppl 2)**, S102. Link zur Quelle
3. Knowler, W.C., et al. (DPP = **D**iabetes **P**revention **P**rogram): N. Engl. J. Med. 2002, **346**, 393. Link zur Quelle
4. Sumithran, P., et al.: N. Engl. J. Med. 2011, **365**, 1597. Link zur Quelle
5. AMB 1998, **32**, 87b. Link zur Quelle
6. AMB 2012, **46**, 92. Link zur Quelle
7. AMB 2017, **51**, 75. Link zur Quelle
8. Liu, X.Y., et al.: J. Diabetes Complications 2015, **29**, 1295. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

9. Shyangdan, D.S., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Link zur Quelle
10. Pi-Sunyer, X., et al. (SCALE = **S**atiety and **C**linical **A**diposity-**L**iraglutide **E**vidence in nondiabetic and diabetic individuals): N. Engl. J. Med. 2015, **373**, 11. Link zur Quelle
11. Friedrichsen, M., et al.: Diabetes Obes. Metab. 2021, **23**, 754. Link zur Quelle
12. AMB 2013, **47**, 40 Link zur Quelle . AMB 2013, **47**, 72. Link zur Quelle
13. Ozempic EPAR: Link zur Quelle
14. Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einem Fertigpen | Gelbe Liste (gelbe-liste.de)
15. https://clinicaltrials.gov. Abfrage Semaglutide + Obesity + STEP am 7.3.2021. Link zur Quelle
16. Wilding, J.P.H., et al. (STEP 1 = **S**emaglutide **T**reatment **E**ffect for **P**eople with obesity 1): N. Engl. J. Med. 2021, February 10. Link zur Quelle
17. Wadden, T.A., et al. (STEP 3 = **S**emaglutide **T**reatment **E**ffect for **P**eople with obesity 3): *JAMA 2021. Link zur Quelle*
18. Ingelfinger, J.R., und Rosen, C.J.: N. Engl. J. Med. 2021, February 10. Link zur Quelle
19. AMB 2012, **46**, 49 Link zur Quelle . AMB 2011, **45**, 55a Link zur Quelle . AMB 2000, **34**, 09 Link zur Quelle . AMB 1998, **32**, 68. Link zur Quelle
20. https://www.fachinfo.de/pdf/011859 Link zur Quelle

Tabelle 1
Ergebnisse der STEP-1- und STEP-3-Studien. Veränderungen nach 68 Wochen Therapie verglichen mit den Ausgangsbefunden (nach 16)

Studienparameter	STEP 1		STEP 3	
	Semaglutid	Plazebo	Semaglutid	Plazebo
	Monatliche Lebensstil-Beratung		Intensive Verhaltenstherapie plus Diät	
Anzahl (n)	1.306	655	407	204
Gewichtsänderung	-14,8%	-2,4%	-16,0%	-5,7%
Anteil der Probanden mit einer Gewichtsabnahme von ≥ 5%	86,4%	31,5%	86,6%	47,6%
Anteil der Probanden mit einer Gewichtsabnahme von ≥ 10%	69,1%	12,0%	75,3%	27,0%
Anteil der Probanden mit einer Gewichtsabnahme ≥ 20%	32,0%	1,7%	35,7%	3,7%
Abnahme des Körpergewichts	-15,3 kg	-2,6 kg	-16,8 kg	-6,2 kg
Abnahme des Bauchumfangs	-13,5 cm	-4,1 cm	-14,6 cm	-6,3 cm
Abnahme des systolischen RR	-6,1 mm Hg	-1,0 mm Hg	-5,6 mm Hg	-1,6 mm Hg
Änderungen im SF36-Score[1]	+2,2	+0,4	+2,4	+1,6
CRP-Veränderung	-53%	-15%	-59,6%	-22,9%
Unerwünschte Ereignisse (UAE)				
Probanden mit ≥ 1 UAE	89,7%	86,4%	95,8%	96,1%
Probanden mit ≥ 1 schweren UAE	9,8%	6,4%	9,1%	2,9%
UAE als Grund für Studienabbruch	7,0%	3,1%	5,9%	2,9%
Todesfälle (n)	1	1	0	0
Hypoglykämie	0,6%	0,8%	0,5%	0
Cholangiogene Problematik[2]	2,6%	1,2%	4,9%	1,5%
Hepatische Problematik	2,5%	0,8%	2,0%	2,0%
Pankreatitis	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Kardiovaskuläre Erkrankung	8,2%	11,5%	9,8%	10,8%
Psychiatrische Erkrankung	9,5%	12,7%	14,7%	11,8%
Allergische Reaktion	7,4%	8,2%	8,6%	9,3%
Malignome	1,1%	1,1%	0,7%[3]	0,5%

1 = SF36: 36-item Short Form Health Survey (SF-36), Version 2; 2 = Cholelithiasis, Cholezystitis, biliäre Dyskinesie; 3 = Basalzell-Karzinom, Brustkrebs, papilläres Schilddrüsenkarzinom

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.