

# Arzneimittelinformation

Gemeinsame Arbeitsgruppe Arzneimittel  
der KV MV und der Landesverbände der Krankenkassen  
nach § 4 der Arzneimittelvereinbarung

## Off-labe-use bei GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)

Bei der Versorgung mit den Produkten **Trulicity® (Dulaglutid)** und **Ozempic® (Semaglutid)** wird ein stetiger Anstieg des Verbrauchs beobachtet, der unter anderem durch einen off-label-use dieser Arzneimittel in der Behandlung der Adipositas hervorgerufen wird. Dies könnte bald auch andere Arzneimittel wie z.B. **Mounjaro® (Tirzepatid)** betreffen, die in der Europäischen Union zugelassen, im deutschen Markt jedoch noch nicht verfügbar sind.

Um eine bedarfsgerechte Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes Typ-2 zu gewährleisten, empfahl das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im April 2023, Trulicity® und Ozempic® indikationsgerecht anzuwenden. Auch auf Privat-Rezepten soll die Verordnung dieser Arzneimittel im ambulanten Bereich ab sofort nur noch unter Angabe einer zugelassenen Indikation erfolgen. Die Abgabe unter Vorlage des Arztausweises soll nicht erfolgen (1).

Ein Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten zur Gewichtsregulierung zu Lasten der GKV ist grundsätzlich ausgeschlossen. Nach § 34 Sozialgesetzbuch V (SGB-V) dürfen sogenannte Lifestyle-Arzneimittel, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht, nicht zu Lasten der GKV verordnet werden.

GLP-1-Rezeptoragonisten ahmen die Wirkung des körpereigenen Hormons GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) nach, welches die glukoseabhängige Freisetzung von Insulin aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas erhöht und die Glukagon-Ausschüttung supprimiert. GLP-1 bewirkt darüber hinaus eine Verzögerung der Magenentleerung und Appetithemmung, was zur Gewichtsabnahme beiträgt.

# Arzneimittelinformation

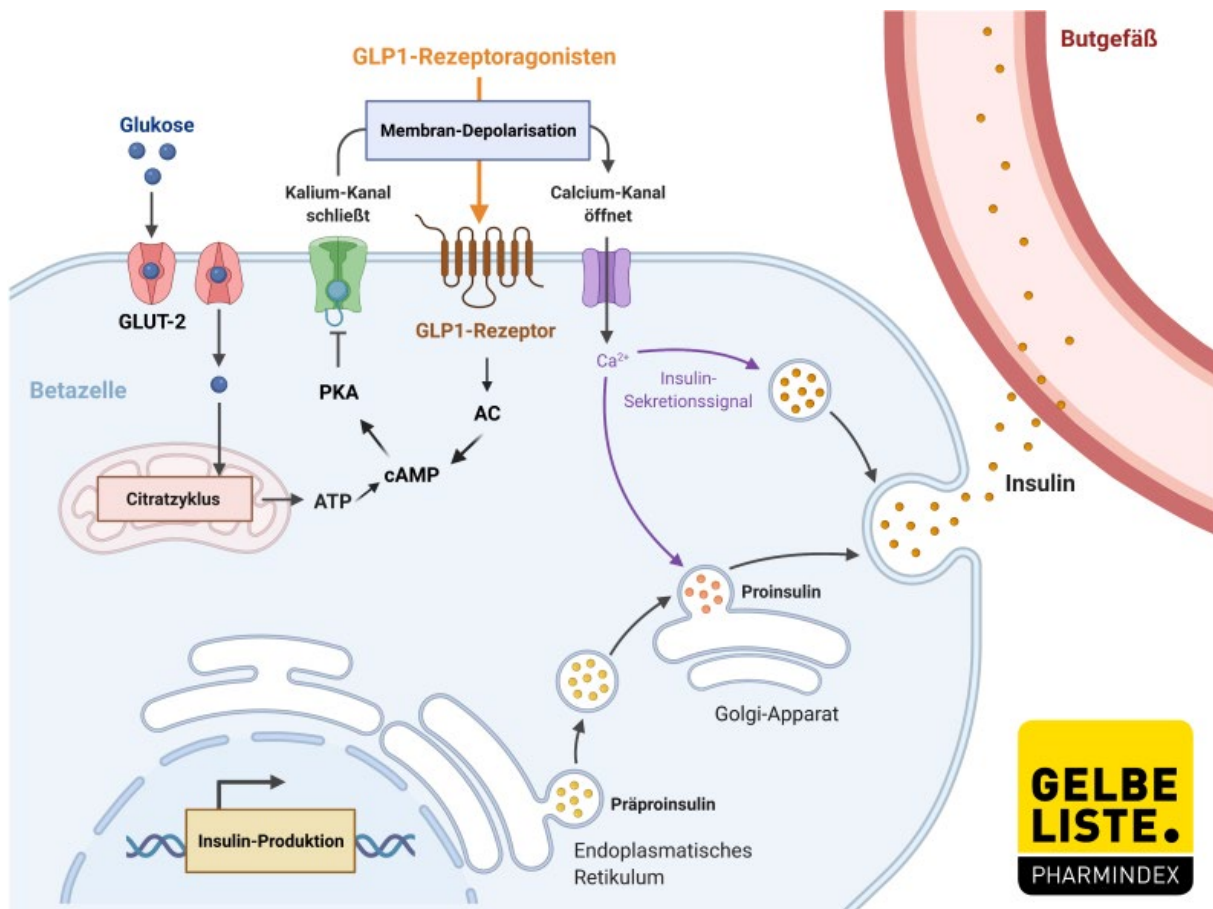


Abb. 1: Wirkungsweise der GLP-1-Rezeptoragonisten. Mit freundlicher Genehmigung der Redaktion „Gelbe Liste“

Aufgrund dieser Wirkungen sind GLP-1-Rezeptoragonisten zum Einen als Antidiabetika zugelassen und gehören nach der aktuellen Nationalen Versorgungs-Leitlinie „Diabetes“ in Kombination mit Metformin unter bestimmten Voraussetzungen zu den Mitteln der ersten Wahl in der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes (siehe Abb. 2).

Die zusätzliche appetit- und gewichtsregulierende Wirkung führte zum Anderen zu einer Zulassung von GLP-1-Rezeptoragonisten zur Gewichtsregulierung, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung.

# Arzneimittelinformation

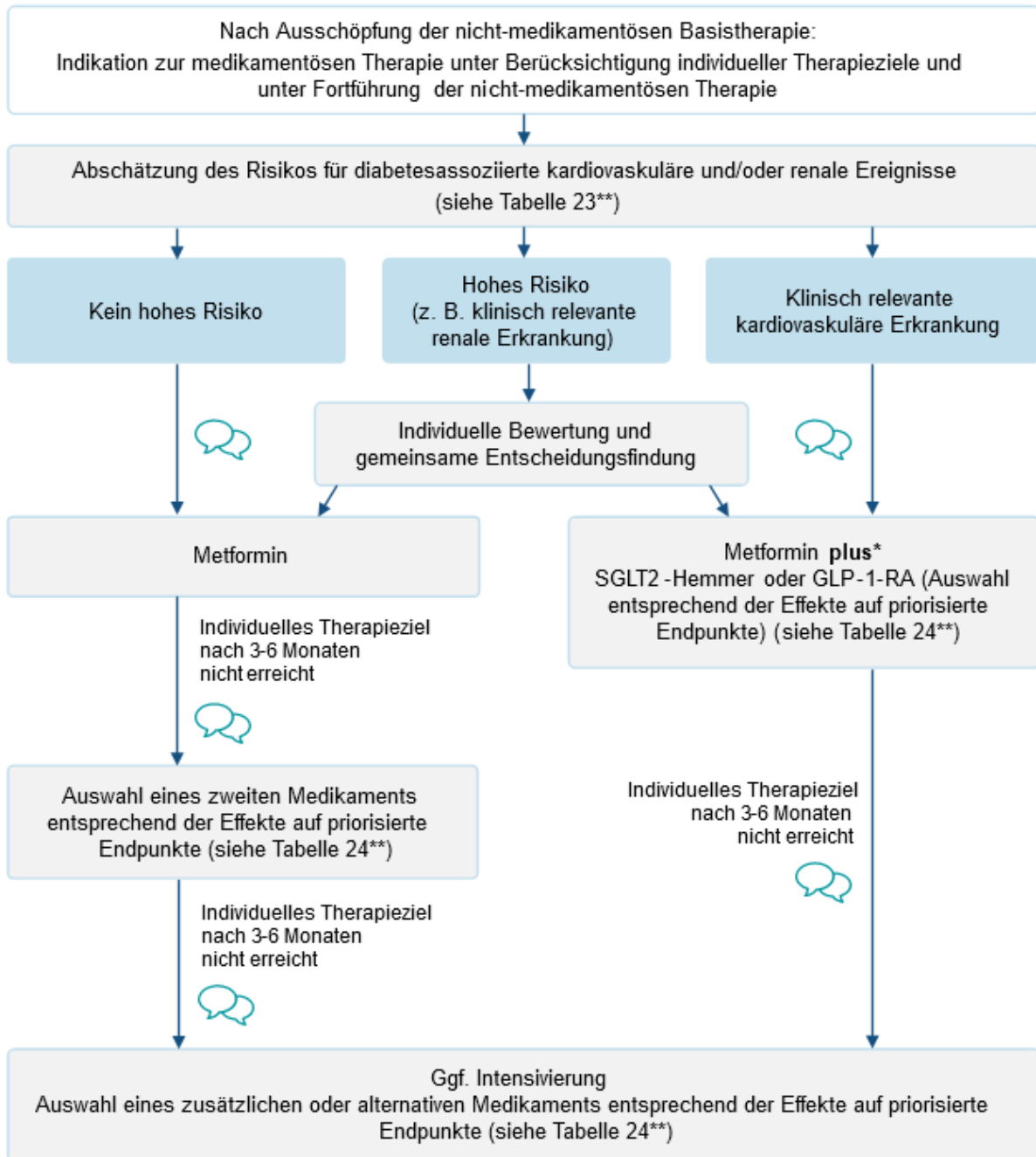


Abb. 2: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes – ohne Insulin (Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie „Diabetes“ 2023). Tab 24\*\*: finden Sie im Anhang dieses Informationsschreibens.

# Arzneimittelinformation

GLP-1-RA Wirkstoff	Arzneimittel-name	Indikation	Bemerkungen
Dulaglutid	Trulicity	Typ-2-Diabetes	
Exenatid	Byetta	Typ-2-Diabetes	
	Bydureon	Typ-2-Diabetes	
Liraglutid	Victoza	Typ-2-Diabetes	
	Saxenda	Gewichtsregulierung	Lifestyle-Medikament - <b>Verordnungsausschluss</b>
Lixisenatid	Lyxumia	Typ-2-Diabetes	Auf dem deutschen Markt zurzeit nicht verfügbar.
Semaglutid	Ozempic	Typ-2-Diabetes	
	Rybelsus	Typ-2-Diabetes	Auf dem deutschen Markt zurzeit nicht verfügbar.
	Wegovy	Gewichtsregulierung	Lifestyle-Medikament - <b>Verordnungsausschluss</b>
Tirzepatid	Mounjaro	Typ-2-Diabetes	Auf dem deutschen Markt zurzeit nicht verfügbar.

Tab.1: Übersicht der in der Europäischen Union zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten (ohne Fixkombinationen mit Insulin), adaptiert von der gemeinsamen AG Arzneimittel (3)

Der Verordnungsausschluss von Saxenda® und Wegovy® gilt auch dann, wenn im individuellen Fall der Einsatz eines Arzneimittels zur Gewichtsabnahme medizinisch indiziert ist (4).

Der Einsatz von GLP-1-Agonisten bei Patientinnen und Patienten mit prädiabetischer Stoffwechsellage oder metabolischem Syndrom ohne manifesten Diabetes ist ebenfalls nicht erstattungsfähig. Dieser ist nicht von der Zulassung als Antidiabetikum umfasst und die Behandlung von Übergewicht als Risikofaktor für einen Diabetes fällt unter den genannten gesetzlichen Ausschluss.

Hinweis: Aktuell läuft ein Signalverfahren bei der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) bezüglich eines potentiellen Klassenrisikos der GLP-1-Rezeptoragonisten für das Auftreten von medullären Schilddrüsen- und Pankreaskarzinomen. Auch erfolgt aktuell eine Sicherheitsprüfung wegen mehrerer Fälle von Suizid- oder Selbstverletzungsgedanken. Sollten sich die Verdachtsfälle bestätigen, wird das verschobene Risiko-Nutzen-Verhältnis für alle Indikationen neu zu bewerten sein (5-7).

# Arzneimittelinformation

Bitte bedenken Sie, dass eine Verordnung von GLP-1-Rezeptoragonisten an Patientinnen und Patienten ohne manifesten Typ-2-Diabetes, wie vom BfArM berichtet, möglicherweise eine bedarfsgerechte Versorgung mit diesen Arzneimitteln gefährdet.

Quelle: Gemeinsame Arbeitsgruppe Arzneimittel

Ansprechpartner: KVMV, Medizinische Beratung, Tel.: +49 385 7431 407,

E-Mail: [med-beratung@kvmv.de](mailto:med-beratung@kvmv.de)

## Zur beigefügten Anlage

Tab. 2: Adaptiert aus der Nationalen Versorgungsleitlinie „Diabetes“. Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes, Tab. 24\*\*) 2023

### Nr. Referenzen

- (1) Empfehlung des Beirates zur Sicherstellung der Versorgung von Patienten und Patientinnen mit Typ 2 Diabetes mit den GLP-1 Agonisten Trulicity® und Ozempic®  
[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/semaglutid\\_dulaglutid\\_empfehlung\\_beirat.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/semaglutid_dulaglutid_empfehlung_beirat.html)
- (2) Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes  
<https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>
- (3) Europäische Arzneimittel Agentur. Produktinformationen der GLP-1-Rezeptoragonisten  
<https://www.ema.europa.eu/en>
- (4) Arzneimittel-Richtlinie, Anlage 2 (Lifestyle Arzneimittel)
- (5) Paul-Ehrlich-institut: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2023. Antiadiposita – zugelassene Wirkstoffe und mögliche neue Therapieoptionen – Liraglutid und Semaglutid.
- (6) Stellungnahme der EMA zur laufenden Überprüfung von GLP-1-Rezeptoragonisten  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>
- (7) Aerzteblatt online vom 12. Juli 2023. GLP-1-Agonist: EMA untersucht Suizidrisiko durch populäres Diätmedikament  
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/144541/GLP-1-Agonist-EMA-untersucht-Suizidrisiko-durch-populaeres-Diaetmedikament>

## Anlage zur Arzneimittelinformation GLP-1-Rezeptoragonisten

Medikament	Mortalität gesamt	Kardio- vaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>	Renale End- punkte	Hypo- glykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen und Ausgewählte Sicherheitshinweise
Metformin	(↓)	(↓)	(0)	(0)	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↔↓	<b>Metformin</b> ➤ Risiko der Laktatazidose ➤ bei Krankheit ("sick days") pausieren
Albiglutid	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: k. A.	Retinopathie: 0 k. A.: Neuropathie, Amputationen	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	<b>GLP-1-RA</b> ➤ gastrointestinale Nebenwirkungen, Gallensteine ➤ bei den meisten Wirkstoffen Injektionen notwendig ➤ Gewichtsreduktion (bei Gebrechlichkeit unerwünscht)
Dulaglutid	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: 0 k. A.: Amputationen, Neuropathie	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Exenatid	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Neuropathie Amputationen: 0	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Liraglutid	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	Retinopathie: 0 k. A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Lixisenatid	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Amputationen, Neuropathie	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Semaglutid oral	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen	k. A.	k. A.	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Semaglutid s.c.	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: ↑ k. A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	

## Anlage zur Arzneimittelinformation GLP-1-Rezeptoragonisten

Medikament	Mortalität gesamt	Kardio- vaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>	Renale End- punkte	Hypo- glykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen und Ausgewählte Sicherheitshinweise
Canagliflozin	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k. A.: Retinopathie, Neuropathie; Amputationen: 0 bis ↑	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	<b>SGLT-2-Inhibitoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Risiko genitaler Infektionen, atypischer Ketoazidose, Fournier-Gangrän</li> <li>➤ bei Krankheit ("sick days") pausieren</li> <li>➤ Gewichtsreduktion (bei Gebrechlichkeit unerwünscht)</li> </ul>
Dapagliflozin	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k. A.: Retinopathie, Neuropathie; Amputationen: 0.	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	
Empagliflozin	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: ↓ senkt	k. A.	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	
DPP-4- Inhibitoren	(0)	MACE: k. A. CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0)	(0)	↔	HbA1c: ↓ Gewicht: ↔	<b>DPP-4-Inhibitoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Risiko für Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankungen</li> </ul>
Sulfonyl- harnstoffe	(0)	MACE: k. A. CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0 bis ↓)	(0 bis ↓)	↑↑	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↑	<b>Sulfonylharnstoffe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Risiko schwerer prolongierter Hypoglykämien</li> </ul>
Gegebenenfalls ab Stufe 3 des Algorithmus							
Insulin	(0)	(0)	(↓)	(0)	↑↑	HbA1c: ↓↓ (dosisabhängig) Gewicht: ↑↑	<b>Insulin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Risiko für Hypoglykämien, besonders zu Therapiebeginn</li> <li>➤ Lipohypertrophien</li> <li>➤ Injektionen nötig</li> </ul>

## Anlage zur Arzneimittelinformation GLP-1-Rezeptoragonisten

Medikament	Mortalität gesamt	Kardio- vaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>	Renale End- punkte	Hypo- glykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen und Ausgewählte Sicherheitshinweise
<b>Legende</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Effektangaben: ↓: positiver Effekt (Endpunkt wurde in den Studien seltener erreicht); ↑: negativer Effekt (Endpunkt wurde in den Studien häufiger erreicht);</li> <li>➤ 0: der Endpunkt wurde nicht beeinflusst; k. A.: keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht, oder ohne Konfidenzintervall angegeben); renale Endpunkte: bei SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA bezogen auf renale Kompositendpunkte.</li> <li>➤ Annahmen in Klammern () stammen aus Studien mit niedriger methodischer Qualität, oder es lag keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung vor.</li> <li>➤ Hypoglykämien: ↑: erhöhtes Risiko; ↔: geringes Risiko, k. A.: keine Angabe (Hypoglykämien: Intervention &gt; Placebo, Angabe ohne Konfidenzintervall)</li> <li>➤ HbA1c: ↓: Senkung</li> <li>➤ Gewicht: ↑: Gewichtszunahme; ↓: Gewichtsabnahme</li> <li>➤ Gesamtmortalität: *: Die Studie war nicht für den Endpunkt Gesamtmortalität gepowert</li> <li>➤ Abkürzungen: MACE: i. d. R. kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (Definitionen teils heterogen); CV-Tod: kardiovaskulärer Tod; HHI: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.</li> <li>➤ <sup>1</sup>Mikrovaskuläre Endpunkte: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen</li> <li>➤ Daten zu renalen Endpunkten zu Empagliflozin aus Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):323–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.</li> </ul>							

Tab. 2: Aus der Nationalen Versorgungsleitlinie „Diabetes“ 2023