DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 19; Ausgabe 03 / 2013

Gliptine zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die Gliptine gehören zu den Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Antagonisten (Inkretinmimetika). Sie hemmen die Inaktivierung der Inkretinhormone GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) und GDIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) und erleichtern dadurch die Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Als erste Substanz aus dieser Gruppe wurde im Jahr 2006 (in Europa 2007) Sitagliptin (Januvia®) zugelassen auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien, in denen das HbA1c um etwa 0,6-0,8%-Punkte gesenkt wurde (1, 2). Inzwischen sind vier weitere Gliptin-Präparate verfügbar: Vildagliptin (Galvus®), Saxagliptin (Onglyza®), Linagliptin (Trajenta®) und Alogliptin (Nesina®). Der Nutzen von Linagliptin wurde allerdings kurz nach der Zulassung durch die EMA im August 2012 durch das IQWiG in Frage gestellt. Daraufhin nahm der Hersteller Boehringer das Mittel in Deutschland zunächst vom Markt und beantragte Ende 2012 eine neue Nutzenbewertung. Diese wurde nun vom IQWiG erneut negativ beschieden (3). Alogliptin wurde erst vor wenigen Wochen von der FDA zugelassen. Die Zulassung durch die EMA wurde noch nicht erteilt. Allerdings fehlt nach wie vor der Beweis, dass die Gliptine nicht nur das HbA1c senken, sondern auch klinisch relevante Endpunkte günstig beeinflussen.

Die Gliptin-Hersteller sind daher bemüht, den Nachweis zu führen, dass die Gliptine zumindest „sicher“ sind, d.h. kardiovaskuläre Ereignisse nicht fördern oder gar die Letalität steigern. Deshalb wurde nun eine gepoolte Analyse aller randomisierten kontrollierten Studien publiziert, in denen Sitagliptin getestet wurde (4). Die Autoren – alle Firmenangehörige des Herstellers Merck (USA) – führten eine Post-hoc-Analyse durch, in die 25 Sitagliptin-Studien mit insgesamt 14.611 Patienten eingeschlossen waren. Die Beobachtungsdauer betrug mindestens 12 Wochen und die Sitagliptin-Dosis von 100 mg/d. Die Daten wurden auf der Ebene individueller Patienten evaluiert.

Als primäres Zielkriterium wurden „Major Adverse Cardiovascular Events” (MACE) definiert. Als MACE wurde sehr umfassend jedes unerwünschte kardiovaskuläre Ereignis aus einer 39 Termini enthaltenden Liste angesehen, die auf dem Medical Dictionary for Regulatory Activities beruht. Die Analyse der Studien erfolgte unter Einbeziehung der gesamten Kohorte, und zusätzlich separat für die Subgruppen Sitagliptin versus Plazebo und Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff.

Bei den Ausgangsdaten der Gesamtkohorte fällt auf, dass die Patienten jung waren (im Mittel 54 Jahre), im Median erst seit 3,5 Jahren Diabetes mellitus und nur in 10% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten. Es handelt sich also insgesamt um Patienten mit für Typ-2-Diabetes niedrigem kardiovaskulärem Risiko. In vier Studien wurden überhaupt keine kardiovaskulären Ereignisse registriert. In den restlichen 21 Studien lag die Expositions-adjustierte Inzidenzrate in der Sitagliptin-Gruppe bei 0,65 und in der Kontroll-Gruppe bei 0,74 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Das

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

Verhältnis der beiden Raten lag bei 0,83 (95%-Konfidenzintervall = CI: 0,53-1,30). Es fand sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Kontrollen.

Die kardiovaskuläre Letalität lag in beiden Gruppen bei 0,25 Todesfällen pro 100 Patientenjahren (adjustiertes Verhältnis: 0,95; CI: 0,40-2,30). Nicht explizit genannt, aber aufgrund der Angaben leicht abschätzbar, lag die mittlere Beobachtungszeit unter Studienmedikation bei nur zehn Monaten.

Betrachtet man nur diejenigen Studien, in denen Sitagliptin mit Plazebo verglichen wurde, so zeigt sich in der Sitagliptin-Gruppe eine adjustierte MACE-Inzidenzrate von 0,80 Ereignissen pro 100 Patientenjahre und in der Plazebo-Gruppe von 0,76 (adjustiertes Verhältnis der Raten: 1,01; CI: 0,55-1,86). Allerdings traten unter Sitagliptin doppelt so viele kardiovaskuläre Todesfälle auf wie unter Plazebo. Der Unterschied ist bei der geringen Zahl der Ereignisse nicht signifikant (adjustiertes Verhältnis der Inzidenzraten: 1,79; CI: 0,44-8,79).

Nur drei Studien verglichen Sitagliptin mit Sulfonylharnstoffen. In diesen Studien schnitt die Sitagliptin-Gruppe mit 0,00 Ereignissen pro 100 Patientenjahre signifikant besser ab als die Sulfonylharnstoff-Gruppe (0,86 Ereignisse pro 100 Patientenjahre, adjustiertes Verhältnis der Inzidenzraten: 0,00; CI: 0,00-0,31). Gleiches gilt für die Todesfälle (0 in der Sitagliptin-Gruppe, 5 in der Sulfonylharnstoff-Gruppe; adjustiertes Verhältnis der Inzidenzraten: 0,00; CI: 0,00-0,81).

Die Schlussfolgerung der Autoren, Sitagliptin sei kardiovaskulär sicher, muss relativiert werden. Für einen überzeugenden Nachweis der Sicherheit waren die in diese gepoolte Analyse eingeschlossenen Studien mit maximaler Laufzeit von zwei Jahren und durchschnittlicher Beobachtungszeit von zehn Monaten sicher zu kurz. Es ist merkwürdig, dass von einem Wirkstoff, der vor mehr als sechs Jahren zugelassen wurde und häufig verordnet wird, noch keine Langzeitdaten vorliegen, weder zur Sicherheit noch zur Wirksamkeit hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte. Derzeit werden vier randomisierte kontrollierte Studien mit Gliptinen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse durchgeführt. Die Studien wurden im Dezember 2008 (Sitagliptin; 5), im Oktober 2009 (Alogliptin; 6), im Mai 2010 (Saxagliptin; 7) und im Oktober 2010 (Linagliptin; 8) begonnen, rekrutieren zwischen 6.000 und 16.500 Patienten und vergleichen verschiedene Gliptine mit verschiedenen anderen oralen Antidiabetika und Plazebo. Nur von zwei der vier Studien wurde das Studienprotokoll publiziert (6, 7). Erste Ergebnisse werden frühestens Ende 2013 erwartet. Der späte Beginn dieser Studien nach der Zulassung lässt vermuten, dass es die pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht wirklich eilig haben, klinisch verlässliche Informationen zu erbringen, solange es offenbar genügt, Sicherheitsdaten nach kurzer Beobachtungsdauer und Belege für Wirkungen ermittelt anhand von Surrogat-Endpunkten vorzulegen, und trotzdem hohe Verkaufszahlen zu erreichen. Und die entwickeln sich prächtig: Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 179 Mio. DDD verkauft (zum Vergleich Metformin 580 Mio. DDD, Sulfonylharnstoffe 436 Mio. DDD). Im Jahr 2010 waren es erst 111 Mio. (9). Allein mit Sitagliptin und der Kombination Sitagliptin/Metformin (Janumet®) machte MSD im Jahr 2011 einen Jahresumsatz von 1,4 Mrd. US-$, ein Umsatzplus von 40% gegenüber dem Vorjahr (10).

Neben ungeklärten kardiovaskulären Risiken werden noch andere Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Sitagliptin diskutiert. Der FDA lagen zwischen 2006 und 2009 insgesamt 88 Meldungen teils tödlicher, teils nicht-tödlicher hämorrhagisch-nekrotisierender akuter Pankreatitiden

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

vor. Die daraufhin von der FDA geforderte Sicherheitsstudie hat der pU trotz Androhung einer Strafzahlung in Höhe von 250.000 US-$ bis heute nicht vorgelegt (11). Das Pankreatitisrisiko durch Inkretinmimetika wurde auch in einer Studie über die Häufigkeit von Meldungen an das Adverse Event Reporting System (AERS) der FDA beschrieben. Diese Studie hat aber erhebliche methodische Schwächen, über die wir ausführlich berichtet haben (12, vgl. auch 13). Der Verdacht auf ein möglicherweise erhöhtes Pankreatitisrisiko der Inkretinmimetika ist bisher nicht ausgeräumt. Die pU wurden zu einem entsprechenden Hinweis in Fachinformation und Packungsbeilagen verpflichtet. Aber weder diese Hinweise noch eine 2009 von der FDA herausgegebene Sicherheitswarnung (14) haben den Umsatz der Präparate nennenswert reduziert.

Fazit: Es ist zu kritisieren, dass mehr als sechs Jahre nach der Zulassung des ersten Gliptins keine überzeugenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten und zur Sicherheit vorliegen. Die kürzlich publizierte Meta-Analyse von 25 Kurzzeitstudien (Beobachtungszeit maximal zwei Jahre, im Durchschnitt zehn Monate Beobachtungszeit) ist nach unserer Meinung nicht geeignet, kardiovaskuläre Sicherheitsbedenken auszuräumen. Auch der Verdacht auf andere unerwünschte Wirkungen, wie akute Pankreatitis, ist nicht ausgeräumt. Bei bisher nicht nachgewiesenem klinischem Nutzen in der Langzeittherapie sollten Gliptine allenfalls als Reservepräparate bei Versagen anderer Therapieprinzipien oder bei Unverträglichkeit anderer Antidiabetika in Betracht kommen. Die Tatsache, dass Gliptine bereits heute ein Verkaufsschlager sind, ist aus medizinischer Sicht nicht zu verstehen.

Literatur

1. Aschner, P., et al.:Diabetes Care 2006, **29**, 2632. Link zur Quelle
2. Raz, I., et al.:Diabetologia 2006, **49**, 2564. Link zur Quelle Vgl. AMB 2007, **41**, 50.
3. IQWiG-Prerssemitteilung,aktualisiert am 30.1.2013: Link zur Quelle
4. Engel,S.S., et al.: Cardiovasc. Diabetol. 2013, **12**, 3. Link zur Quelle
5. TECOS (Sitagliptin CardiovascularOutcome Study): Link zur Quelle
6. White,W.B., et al. (EXAMINE = **EX**amination of c**A**rdiovascular outco**M**eswith alogliptin versus standard of car**E** in patients with type 2diabetes mellitus and acute coronary syndrome): Am. Heart J. 2011, **162**, 620. Link zur Quelle http://clinicaltrials.gov/show/NCT00968708 Link zur Quelle
7. Scirica,B.M., et al. (SAVOR-TIMI 53 = **S**axagliptin **A**ssessment of **V**ascular**O**utcomes recorded in patients with diabetes mellitus-**T**hrombolysis**I**n **M**yocardial **I**nfarction 53): Am. Heart J. 2011, **162**,818. Link zur Quelle http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886 Link zur Quelle
8. CAROLINA (**CAR**diovascular **O**utcomestudy of **LINA**gliptin versus glimepiride in patients with type 2diabetes): Link zur Quelle
9. Schwabe,U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2012. Springer Medizin VerlagBerlin, Heidelberg 2012.
10. DAZ.online – DasInternetportal der Deutschen Apothekerzeitung 2012: Link zur Quelle
11. Apothekeadhoc 2012: Link zur Quelle
12. AMB 2011, **45**,57. Link zur Quelle
13. Spranger,J., et al.: Gastroenterology2011, **141**, 20. 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.

14. U.S. Foodand Drug Administration 2009: 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.