

Plazeboeffekte in der Therapie des Typ-2-Diabetes

Zusammenfassung: Eine aktuelle Metaanalyse ergibt Hinweise darauf, dass bei der medikamentösen Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes bedeutsame Plazeboeffekte auf "harte Endpunkte" wie Gewichtsreduktion und HbA1c-Werte bestehen. Dabei verhalten sich die Plazebowirkungen in ihrer Art gleichsinnig wie die Wirkungen des Antidiabetikums. Das gilt auch für die wirkstoffspezifischen Nebenwirkungen. Die Plazebowirkungen werden offenbar durch die subjektive Erwartungshaltung und außerdem von der Art und Intensität der Plazebo-Applikation beeinflusst, beispielsweise größerer Effekt bei häufigeren Injektionen. Die Ergebnisse unterstreichen erneut, wie wichtig es ist, bei der Prüfung von Wirkstoffen angemessene Plazebo-, Sham- oder Verum-Kontroll-Gruppen mitzuführen und für eine gute Verblindung zu sorgen.

Plazeboeffekte in der Medizin sind ein spannendes Thema. Die Effekte basieren größtenteils auf Erwartungen der Patienten und ihrer Behandler und werden auch vom Preis, von der Art der Applikation sowie von Form und Farbe der Arzneimittel beeinflusst (1-3). Auch die Wirkungen einiger invasiver Maßnahmen, wie beispielsweise die renale Sympathikusdenervierung, scheinen zum Teil auf ausgeprägten Plazeboeffekten zu beruhen (4).

Bislang gibt es keine größeren Untersuchungen zum Ausmaß von Plazebowirkungen bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Appetit und Sättigungsgefühl könnten durch Plazeboeffekte beeinflusst sein und dadurch auch der Gewichtsverlauf und die sog. glykämische Kontrolle. In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Antidiabetika zur Behandlung des Typ-2-Diabetes getestet und zugelassen worden. Einige senken signifikant das Körpergewicht. Besonders die s.c. injizierbaren Glucagon-like peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) und die oral einzunehmenden Hemmer des Natrium(Sodium)-Glukose-Transporters 2 (SGLT2I) führen zu einer signifikanten Gewichtsabnahme von ca. 4-5 kg bzw. 2-3 kg über 1-2 Jahre (5, 6). Dagegen senken die oral einzunehmenden Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP4I) das Körpergewicht nicht (5).

Eine Gruppe von Internisten aus Nijmegen/Niederlande hat nun in einem systematischen Review mit Metaanalyse das Ausmaß des Plazeboeffekts in den randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Arzneimitteln aus den drei genannten Wirkstoffgruppen überprüft (7). Ihre Hypothese war, dass die Plazebowirkung in Qualität und Quantität der Wirkung des aktiven Comparators (Verums) folgt. Sie postulierten, dass eine Behandlung mit einem zu injizierenden Plazebo-GLP-1-RA eine gleichsinnige und damit die größte Wirkung auf das Körpergewicht und den HbA1c-Wert hat. Entsprechend sollte unter Plazebo-DPP4I kein Effekt auf Gewicht und HbA1c nachweisbar sein und unter Plazebo-SGLT2I ein intermediärer Effekt.

Zur Prüfung dieser Hypothese führten die Autoren eine umfassende Literatursuche in PubMed, EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durch (Stichtag 31.8.2014). Es wurden plazebokontrollierte RCT an Erwachsenen ausgewählt, bei denen das Gewicht und/oder HbA1c als primärer Endpunkt nach 24-30 Wochen angegeben waren. Ausgeschlossen wurden u.a. Studien, bei denen im Plazeboarm ein anderes Antidiabetikum als Metformin, Sulfonylharnstoff oder ein Thiazolidin erlaubt war oder eine nicht medikamentöse Intervention im Protokoll stand (z.B. Training). Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des Gewichts unter Plazebo-GLP-1-RA im Vergleich zu Plazebo-DPP4I bzw. zu Plazebo-SGLT2I.

Ergebnisse: 67 RCT wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. 18 testeten einen GLP-1-RA (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Dulaglutid, Taspoglutid), 34 einen DPP4I (Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Alogliptin) und 15 einen SGLT2I (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin). Die Studien umfassten über 29.000 Patienten (durchschnittlich 443 pro Studie, Spanne 165-1.058). 9.840 Patienten erhielten ein Plazebo (2.522 Plazebo-GLP-1-RA; 5.290 Plazebo-DPP4I; 2.028 Plazebo-SGLT2I). Bei den meisten RCT erfolgte eine Therapie mit den erlaubten oralen Antidiabetika (s.o.).

Mit Plazebo-GLP-1-RA kam es innerhalb von rund einem halben Jahr zu einer statistisch signifikanten durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 670 g (95%-Konfidenzintervall = CI: -1030 g bis -310 g). Dabei hatten die "kurzwirksamen" und daher öfter zu injizierenden Plazebo-GLP-1-RA einen größeren Effekt auf das Gewicht als die "langwirksamen" Plazebo-GLP-1-RA (-760 g vs. -320 g). Mit Plazebo-SGLT2I wurde ebenfalls eine signifikante Gewichtsabnahme um im Durchschnitt 480 g beobachtet (CI: -810 g bis -150 g). Die Gewichtsabnahme unter Plazebo-DPP4I betrug im Mittel 310 g und war nicht signifikant (CI: -640 g bis +10 g). Der Gewichtsverlauf unter Plazebo war in den Studien insgesamt recht heterogen, was auf Unterschiede im Umgang mit dem jeweilig verwendeten Plazebopräparat und/oder der Verblindung hinweisen könnte. Prinzipiell kommen die Autoren aber zu dem Schluss, dass die Plazebowirkung bei allen untersuchten Wirkstoffen jeweils in Qualität und Quantität gleichsinnig ist zum jeweiligen Comparator.

Das HbA1c wurde durch die Behandlung mit Plazebo im gleichen Ausmaß beeinflusst wie das Gewicht. Mit Plazebo-GLP-1-RA sank das HbA1c absolut um durchschnittlich 0,23%-Punkte (kurzwirksame -0,22%; langwirksame -0,26%), mit Plazebo-SGLT2I um durchschnittlich 0,13%-Punkte und mit Plazebo-DPP4I um 0,10%-Punkte.

Die in den Studien angegebenen Nebenwirkungen waren in der Häufigkeit und Art recht unterschiedlich. Tab. 1 zeigt die Inzidenz von allgemeinen und spezifischen Nebenwirkungen. Hypoglykämien wurden bei den mit Plazebo behandelten Patienten in allen drei Wirkstoffgruppen seltener beobachtet als mit dem aktiven Comparator (Verum). Mit Plazebo-GLP-1-RA waren sie aber etwa doppelt so häufig wie mit Plazebo-DPP4I oder Plazebo-SGLT2I. Diese Befunde sind schwer zu erklären. Es ist kaum vorstellbar, dass die Erwartungshaltung der Patienten oder eine Injektion per se (durch Stress?) eine Hypoglykämie auslösen kann. Möglicherweise spielen die unterschiedlichen zusätzlich verordneten Antidiabetika oder die Definition der Hypoglykämie eine Rolle. Vielleicht liegt es aber auch an der Inzidenz anderer Nebenwirkungen, beispielsweise wurden Übelkeit und Erbrechen unter Plazebo-GLP-1-RA 2-4mal häufiger beobachtet.

Die Autoren folgern aus den Zahlen, dass in den Studien mit neueren Antidiabetika eine beträchtliche Plazebowirkung bei der Senkung des Gewichts und des HbA1c vorliegt. Sie schätzen den Plazeboeffekt bei den GLP-1-RA-Studien auf > 40%, ohne jedoch anzugeben, wie sie auf diesen Wert kommen. Dabei folgt der Plazeboeffekt in Qualität und Quantität den Effekten des aktiven Komparators, auch bei den Nebenwirkungen.

Die Aussagen der Studie werden – wie immer bei systematischen Reviews – eingeschränkt durch Auswahl der Studien, Ein- und Ausschlusskriterien, Heterogenität u.a. Darüber hinaus wurden die unterschiedlichen Dosierungen der aktiven Wirkstoffe statistisch vermischt und die Wirkungen der Begleit- bzw. antidiabetischen Hintergrundtherapie bleiben unklar. Auch zur Dauer der Plazeboeffekte lässt sich bei der Nachbeobachtung von nur etwa einem halben Jahr keine Aussage treffen.

Literatur

1. Kong, J., *et al.*: PLoS One 2013, **8**, e67485. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2001, **35**, 55b. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2008, **42**, 47b. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2014, **48**, 16. [Link zur Quelle](#)
5. [http://www.awmf.org/...](http://www.awmf.org/) [Link zur Quelle](#)
6. AMB 2007, **41**, 50. [Link zur Quelle](#)
7. de Wit, H.M., *et al.*: Br. J. Clin. Pharm. 2016, **82**, 301. [Link zur Quelle](#)

Tabelle 1
Inzidenz und Art von Nebenwirkungen in 67 RCT mit Antidiabetika aus drei verschiedenen Wirkstoffgruppen. Vergleich zwischen Plazebo und aktivem Comparator (= Verum; nach 7)

Parameter, Nebenwirkungen	GLP-1-R-Agonisten		DPP4-Inhibitoren		SGLT2-Inhibitoren	
	Plazebo	Akt. Comp.	Plazebo	Akt. Comp.	Plazebo	Akt. Com.
Studienabbruch	15,5%	13,8%	17,6%	14,8%	13,4%	9,8%
Abbruch wegen NW	2,7%	6,8%	2,0%	2,7%	2,5%	2,7%
Übelkeit	8,3%	28,5%	1,8%	1,8%	Keine Angaben	Keine Angaben
Durchfall	6,2%	9,7%	3,3%	3,3%	3,4%	3,3%
Erbrechen	2,5%	11,8%	1,0%	0,9%	Keine Angaben	Keine Angaben
Kopfschmerz	4,5%	6,9%	3,7%	4,5%	4,1%	3,7%
Nasopharyngitis	7,8%	8,6%	4,7%	5,4%	5,3%	5,9%
Hypoglykämie	6,7%	14,0%	2,6%	4,5%	3,0%	4,3%
Harnwegsinfekt	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	6,0%	6,2%
Genitale Infektion	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	1,6%	5,5%