

Sitagliptin im Vergleich mit anderen Antidiabetika

Wie wirkt sich der DPP-4-Hemmer auf Hospitalisationsrate und Mortalität aus?

Seit einigen Jahren werden vermehrt DPP-4-Inhibitoren zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eingesetzt. Die Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit dieser Substanzklasse sind begrenzt. In einer kanadischen Studie wurde Sitagliptin mit anderen antihyperglykämischen Substanzen verglichen.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Die Mehrzahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes benötigt zusätzlich zu Lebensstilinterventionen eine medikamentöse antihyperglykämische Behandlung. Die meisten internationalen Leitlinien empfehlen Metformin als Erstlinientherapie. In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Antidiabetika eingeführt, insbesondere die oralen Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren). DPP-4-Inhibitoren senken den Blut-

zucker, indem sie DPP-4 inaktivieren, ein Enzym, welches das gastrointestinale Hormon GLP-1 («glucagon-like peptide 1») metabolisiert. GLP-1 führt bei einer Erhöhung des Blutzuckers zu einer vermehrten Insulinfreisetzung. Sitagliptin war der erste DPP-4-Hemmer, der 2007 in den Vereinigten Staaten auf den Markt kam, im Jahr 2009 folgte Saxagliptin. DPP-4-Inhibitoren gelten als gewichtsneutral. Darüber hinaus sollen DPP-4-Hemmer zu einer moderaten Besserung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Blutdruck) führen, doch sind die Daten verschiedener Studien relativ inkonsistent. Einige gepoolte Sicherheitsanalysen wiesen auf einen potenziellen Nutzen im Zusammenhang mit DPP-4-Hemmern hin.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse aus 18 randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien berichtete, dass DPP-4-Inhibitoren das relative Risiko schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse («major adverse cardiovascular events», MACE; dazu zählen kardiovaskulärer Tod, nicht letaler Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz) im Vergleich zu anderen aktiven Substanzen oder Placebo um 52 Prozent senkten. Über Ereignisse, die von grösserem klinischem Interesse sind – beispielsweise Gesamtmortalität oder Hospitalisationsraten –, wurde jedoch nicht berichtet. Bis heute gibt es keine ausreichende Evidenz zu den potenziellen Vor- oder Nachteilen von DPP-4-Inhibitoren. In Anbetracht der Erfahrungen mit anderen neuen Antidiabetika wie den Thiazolidindionen (Glitazonen) gibt es gewisse Bedenken. Obwohl einige Studien zu speziellen Sicherheitsendpunkten durchgeführt

wurden (Pankreatitis, Infektionen der oberen Atemwege, Niereninsuffizienz), existierten bis jetzt keine grossen Vergleichsstudien zur Wirksamkeit von Sitagliptin, die mit «Real-world»-Patienten durchgeführt wurden und bei denen Endpunkte wie Hospitalisationen und Mortalität berücksichtigt wurden. Die Autoren der vorliegenden Studie verglichen die Ergebnisse von Sitagliptin und anderen antihyperglykämischen Medikamenten (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone, andere orale Antidiabetika oder Insulin). Ziel war es herauszufinden, ob der Einsatz von Sitagliptin bei zuvor nicht behandelten Typ-2-Diabetikern zu Veränderungen des klinischen Ergebnisses führt. Die Autoren gingen von der Hypothese aus, dass der Einsatz von Sitagliptin nicht mit einem erhöhten Risiko für Krankenhauseinweisungen, Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.

Methoden

Es handelte sich um eine bevölkerungsbasierte retrospektive Kohortenstudie, die auf der Basis einer umfangreichen Krankenversicherungsdatenbank durchgeführt wurde. Diese enthielt longitudinal erhobene Angaben zu den Patienten und ihren klinischen Diagnosen sowie zu allen in Anspruch genommenen medizinischen Leistungen, Laboruntersuchungen und verschriebenen Medikamenten.

In die Studie wurden Typ-2-Diabetiker aufgenommen, die mindestens 20 Jahre alt waren und im Zeitraum zwischen Januar 2004 und Dezember 2009 erstmals mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Klinikaufnahme und Tod (sämtlicher Ursachen). Darüber hinaus wurde untersucht, wie sich Sitagliptin auf kardiovaskulär bedingte Hospitalisationen und den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingten Hospitalisationen und Gesamtmortalität auswirkte. Für die kombinierten Endpunkte verwendeten die Autoren in ihrer Hauptanalyse die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (Datum der Klinikaufnahme oder Sterbedatum) als abhängige Variable.

Ergebnisse

Die Kohorte bestand aus 72 738 Erst-anwendern von oralen Antidiabetika.

Merksätze

- ❖ Erstmals wurde in einer bevölkerungsbasierenden Studie untersucht, ob der Einsatz von Sitagliptin bei zuvor nicht behandelten Typ-2-Diabetikern zu Veränderungen des klinischen Ergebnisses führt.
- ❖ Im Vergleich zu anderen antihyperglykämischen Substanzen war Sitagliptin nicht mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisationen oder Tod (sämtlicher Ursachen) assoziiert.
- ❖ Daten aus präklinischen und klinischen Studien weisen auf einen kardialen Zusatznutzen von DPP-4-Inhibitoren hin, doch in der vorliegenden Studie wurden bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern keine entsprechenden klinisch bedeutsamen Effekte beobachtet.

Beweist die neue kanadische Studie, dass Sitagliptin sicher ist?

Die von Eurich et al. untersuchte Kohorte umfasste über 8000 Sitagliptinanwender, und die durchschnittliche Dauer der Sitagliptinbehandlung lag bei 2 1/2 Jahren. Dies ist zwar länger als die Nachbeobachtungszeit in den Sitagliptinzulassungsstudien, aber dennoch keine lange Zeitspanne im Leben eines Diabetikers, heisst es in einem Editorial zur Studie.

Für Ereignisse, von denen man nicht annimmt, dass sie mit dem untersuchten Medikament assoziiert sind (Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache und Gesamtmortalität) war die Zahl der untersuchten Anwender möglicherweise doch zu gering, um ein signifikant erhöhtes Risiko aufzudecken, gibt der Editoralist zu bedenken. In bisher veröffentlichten Metaanalysen wurden die Daten von über 20 000 Patienten berücksichtigt, die DPP-4-Hemmer (Sitagliptin und andere Substanzen) eingenommen hatten.

Der Editoralist weist auch darauf hin, dass DPP-4-Hemmer mit einem erhöhten Pankreatitisrisiko in Verbindung gebracht werden. In den ersten drei Jahren nach der Zulassung von Sitagliptin wurden der Food and Drug Administration (FDA) 88 Fälle einer akuten Pankreatitis gemeldet. Seit 2009 wird empfohlen, beim Beginn einer Sitagliptintherapie sowie nach Dosisanpassungen auf Zeichen einer Pankreatitis zu achten. Im März 2013 meldete die FDA, dass sie das Risiko für eine Pankreatitis oder eine Pankreasgangmetaplasie im Zusammenhang mit einer DPP-4-Inhibitoren- oder GLP-1-Agonisten-Therapie aktiv evaluiert. Am 13. Juni 2013 kam die Konferenz am National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), an der unter anderen Vertreter von FDA und Herstellerfirmen teilnahmen, zu dem Schluss, dass die Daten bis anhin keinen ausreichenden Beweis für ein erhöhtes Risiko lieferten und weitere, längere Studien nötig seien. Am 27. Juni 2013 erklärten ADA (American Diabetes Association) und EASD (European Association for the Study of Diabetes) in einem gemeinsamen Statement, dass es zurzeit keinen Grund gebe, die aktuellen Therapieempfehlungen zu ändern (s. auch «Streit um GLP-1-Mimetika und Gliptine» auf Seite 755 in dieser Ausgabe von ARS MEDICI mit einer umfassenden Übersicht zum aktuellen Stand der Diskussion). AW❖

Quelle: Segal J: Should we be reassured about sitagliptin? BMJ 2013; 346: f3051.

8032 (11%) nahmen Sitagliptin ein, wobei 7293 (91%) Sitagliptin in Kombination mit anderen Substanzen verwendeten. Die Studienkohorte wurde über insgesamt 182 409 Patientenjahre nachbeobachtet. Das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren, 54 Prozent (39 573) waren Männer, 11 Prozent (8111) wiesen eine ischämische Herzkrankheit auf, und bei 9 Prozent (6378) lagen zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschreibung eines Antidiabetikums bereits diabetesassoziierte Komplikationen vor. Die meisten Patienten, die Sitagliptin verschrieben bekamen, erhielten den DPP-4-Hemmer leitliniengerecht als Add-on-Therapie. 14 215 Patienten (20%) erreichten den kombinierten Endpunkt. Sitagliptinanwender wiesen ähnliche Hospitalisations- und Mortalitätsraten (sämtlicher Ursachen) auf wie Patienten, die nicht mit Sitagliptin behandelt wurden (adjustierte Hazard-Ratio [HR]: 0,98%, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,91–1,06). Dies traf auch für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit (adjustierte HR: 1,10; 95%-KI: 0,94–1,28) und für Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min (1,11; 0,88–1,41) zu.

Diskussion

In dieser grossen und klinisch vielfältigen Population fand sich kein Anhaltspunkt dafür, dass Sitagliptin mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisationen oder Tod (sämtlicher Ursachen) assoziiert ist. Auch in Risikogruppen, wie etwa bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, konnte kein erhöhtes Hospitalisations- oder Mortalitätsrisiko unter Sitagliptin nachgewiesen werden.

Die Autoren beobachteten auch kein «Sicherheitssignal» hinsichtlich kardiovaskulär bedingter Klinikeinweisungen oder Todesfälle. Dies stützt die Prämisse, dass Sitagliptin bei Patienten mit Diabetes sicher zu sein scheint – zumindest, wenn es so wie in der untersuchten Kohorte eingesetzt wird. Vor dem Hintergrund der aktuellen Kontroverse bezüglich anderer Antidiabetika (insbesondere Glitazone) sei dies eine wichtige Information für Patienten und für Ärzte, die Diabetespationen betreuen, schlussfolgern die Autoren.

Vergleich mit anderen Studien

Zwar handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die erste bevölkerungs-

basierte Studie, die die Auswirkungen von DPP-4-Hemmern auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse untersucht, doch stimmen die Ergebnisse weitgehend mit früheren Beobachtungsstudien überein, die zeigten, dass Sitagliptin nicht mit einem erhöhten Pankreatitisrisiko assoziiert ist.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang mit Infektionen der oberen Atemwege nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie stimmen nicht mit kürzlich veröffentlichten Metaanalysen überein, die berichteten, dass verschiedene DPP-4-Inhibitoren (Alogliptin, Dutogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin) im Vergleich zu anderen aktiven Substanzen oder Placebo mit statistisch signifikanten (30–60%) Reduktionen von MACE und statistisch nicht signifikanten Reduktionen der Gesamt- und der kardiovaskulären Mortalität (33% und 48%) assoziiert sind. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Analysen Studien mit kurzer Dauer und hochselektierten Patienten einschlossen.

Die Autoren führen aber auch an, dass Sitagliptin in ihrer eigenen Studie eher Patienten in fortgeschrittenen Diabetesstadien verschrieben wurde, sodass ein potenzieller Nutzen von Sitagliptin auf Morbidität und Mortalität der Patienten möglicherweise durch ein höheres Ausgangsrisiko der Patienten maskiert wurde.

Schlussfolgerung

Sitagliptin war bei Typ-2-Diabetikern, die erstmals mit einem blutzuckersenkenden Medikament behandelt wurden, im Vergleich zu anderen antihyperglykämischen Substanzen nicht mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisationen oder Tod (sämtlicher Ursachen) assoziiert. ❖

Andrea Wülker

Quelle: Eurich DT et al.: Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. BMJ 2013; 346: f2267.

Interessenlage: Die Studie wurde von der Canadian Diabetes Association und von den Canadian Institutes of Health Research finanziert. Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.