

## DPP-4-Hemmer

## Kein höheres Herzinfarkttrisiko unter Saxagliptin

**Seit einigen Jahren fordert die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) die Evaluierung kardiovaskulärer Risiken neuer antihyperglykämischer Medikamente nach der Zulassung. Aus einer prospektiven Anwendungsbeobachtung geht hervor, dass Saxagliptin innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Zulassung nicht mit einem höheren Risiko für einen akuten Herzinfarkt verbunden war als Sitagliptin, Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation oder lang wirksames Insulin.**

Diabetes Care

Der DPP-(Dipeptidylpeptidase-)4-Hemmer Saxagliptin (Onglyza®) wurde im Jahr 2009 von der FDA als antihyperglykämisches Medikament zugelassen. Entsprechend den Sicherheitsanforderungen der Behörde wurde im Jahr 2010 dann zunächst die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin im Vergleich zu Placebo in der Postmarketing-Studie SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) 53 evaluiert.

Ergänzend untersuchten Sengwee Toh von der Harvard Medical School in Boston (USA) und ihre Arbeitsgruppe jetzt in einer prospektiven Anwendungsbeobachtung das Herzinfarkttrisiko von Saxagliptin im Vergleich zu anderen Blutzuckersenkern. Als Komparatoren wählten die Forscher Medikamente, die im klinischen Alltag als Zweit- oder Drittlinienantidiabetikum eine potenzielle Alternative zu Saxagliptin darstellen.

### Prospektive Überwachung – Mini-Sentinel

Im Rahmen ihrer Studie verglichen die Forscher das Herzinfarkttrisiko von Saxagliptin separat paarweise mit demjenigen von Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®), Pioglitazon (Actos® und Generika), Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation und lang wirksamem Insulin. Alle Teilnehmer wurden mit dem jeweiligen Medikament im Zeitraum von August 2009 bis August 2014 das erste Mal behandelt. Zur Adjustierung von potenziellen Störgrößen wie demografischen Faktoren, der medizinischen Vorgeschichte, der weiteren Medikation oder kardiovaskulären Risikofak-

toren nahmen die Forscher eine Stratifizierung entsprechend dem Disease Risk Score (DRS), basierend auf dem Herzinfarkttrisiko der Patienten bei Studienbeginn, und ein Propensity-Score-(PS-)Matching für jeden paarweisen Vergleich vor.

Für die Durchführung ihrer Anwendungsbeobachtung standen den Forschern elektronische Gesundheitsinformationen aus Datenbanken des Pilotprojekts Mini-Sentinel zur Verfügung, das von der FDA zur prospektiven Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung initiiert wurde.

### Kein erhöhtes Herzinfarkttrisiko

Im Rahmen ihrer Studie identifizierten die Forscher 82 264 Saxagliptinanwender und über 1,5-mal mehr Personen, die mit den jeweiligen Vergleichsmedikamenten behandelt wurden.

Die entsprechend dem DRS stratifizierte Hazard Ratio (HR) betrug beim Vergleich mit Sitagliptin 1,08 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,90–1,28), beim Vergleich mit Pioglitazon 1,11 (0,87–1,42), beim Vergleich mit Sulfonylharnstoffen 0,79 (0,64–0,98) und beim Vergleich mit lang wirksamem Insulin 0,57 (0,46–0,70).

Die HR nach dem PS-Matching wiesen eine ähnliche Größenordnung auf. Beim Vergleich mit Sitagliptin ergab sich eine HR von 0,96 (0,77–1,18), beim Vergleich mit Pioglitazon lag sie bei 1,17 (0,86–1,57), beim Vergleich mit Sulfonylharnstoffen bei 0,70 (0,53–0,91) und beim Vergleich mit lang wirksamem Insulin bei 0,54 (0,41–0,71).

Insgesamt gelangten die Forscher somit zu dem Ergebnis, dass unter Saxagliptin innerhalb der ersten fünf Jahre nach

der FDA-Zulassung kein höheres Risiko für einen akuten Herzinfarkt bestand als bei einer Behandlung mit den ausgewählten Vergleichsmedikamenten. Als Stärke ihrer Untersuchung werten die Autoren, dass im Rahmen des Mini-Sentinel-Pilotprojekts Patientendaten aus dem klinischen Alltag vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns prospektiv analysiert werden konnten. So standen nach der Zulassung von Saxagliptin schneller Sicherheitsinformationen zur Verfügung, als dies mit konventionellen retrospektiven Studien möglich gewesen wäre. Die speziell ausgewählte Kohorte der Erstanwender ermöglichte die Ermittlung von Störfaktoren, die bereits vor Behandlungsbeginn vorlagen.

Die Ergebnisse ihrer Anwendungsbeobachtung sollten nach Ansicht der Wissenschaftler jedoch im Kontext verschiedener Limitationen interpretiert werden. So konnten die Dauer und die Schwere der Diabeteserkrankung aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden. Auch zur antihyperglykämischen Behandlung, die länger als ein Jahr zurücklag, waren keine Informationen vorhanden. **PS ▲**

Quelle: Toh S et al.: Prospective postmarketing surveillance of acute myocardial infarction in new users of saxagliptin: a population-based study. *Diabetes Care* 2017, Nov 9; pii: dc170476; doi: 10.2337/dc17-0476.

Interessenlage: Die referierte Mini-Sentinel-Studie wurde von der FDA finanziert. Zu den Interessenkonflikten der zwölf Studienautoren sind keine Angaben vorhanden.