

arznei-telegramm®

46. Jahrgang, 10. Juli 2015

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

IM BLICKPUNKT 61Sitagliptin und die TECOS-Studie:
Wie eine Negativstudie zur Positivstudie wird**THERAPIEKRITIK** 62

Bridging mit Heparin bei Antikoagulation mit Cumarinen

NEU AUF DEM MARKT 63MAO-B-Hemmer ▼Safinamid (XADAGO) bei Morbus
PARKINSON

Antidepressivum ▼Vortioxetin (BRINTELLIX)

▼Ivermectin-Creme (SOOLANTRA) bei Rosazea

KURZ UND BÜNDIG 67Neue Anwendungshinweise für Adrenalin-Autoinjektoren
(FASTJEKT u.a.)Diabetologische Forschung dominiert von wenigen
Autoren mit InteressenkonfliktenUnabhängige Patienteninformation demnächst durch
Dienstleister für Kassen und Pharmahersteller?**NETZWERK AKTUELL** 68

Pankreatitis unter ▼Roflumilast (DAXAS)

ea-t IM INTERNET

UAW, die in der Fachinfo fehlt: ▼Vemurafenib und Sepsis

Adrenalin- Autoinjektoren	67	Fluktuationen	64	Roflumilast	68
Antidiabetika	61,68	Forschung	68	Rosazea	66
Bridging	62	Heparin	62	Safinamid	63
BRINTELLIX	65	Ivermectin, extern	66	Sanvartis GmbH	68
CHADS ₂ -Score	62	JEXT	67	Schlaganfall	62
Cumarin- Antikoagulanzen	62	Krankenkassen	68	Schulungsmaterial	67
Depression	65	Levodopa	63	Sepsis	ea-t
Diabetes mellitus	61,68	MAO-B-Hemmer	63	SOOLANTRA	66
DPP-4-Hemmer	61	Morbus PARKINSON	63	UPD gGmbH	68
Dyskinesien	64	Off-Zeit	64	Vemurafenib	ea-t
EMERADE	67	On-Zeit	64	Vorhofflimmern	62
FASTJEKT	67	Pankreatitis	62,68	Vortioxetin	65
		Patienteninformation	68	Warfarin	62
		Publikationsfülle	68	XADAGO	63

INN-Glossar -ast: Die Silbe **-ast** kennzeichnet gemäß WHO-Klassifikation Antiasthmatica oder Antiallergika, die nicht primär als Antihistaminika wirken: **-milast** steht beispielsweise für Phosphodiesterase-4-Hemmer wie Roflumilast, **-lukast** für Leukotrien-Rezeptorantagonisten wie Montelukast. Wirkstoffe mit der Endung **-trodast** (Thromboxan-A₂-Rezeptorantagonisten) und **-zolast** (Leukotrien-Biosynthesehemmer) sind hierzulande nicht im Handel.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Im Blickpunkt**SITAGLIPTIN UND TECOS: WIE EINE
NEGATIVSTUDIE ZUR POSITIVSTUDIE WIRD**

„Sitagliptin: Kardiovaskulär so sicher wie die Konkurrenz, in Sachen Herzinsuffizienz vielleicht vorteilhafter“.¹ So und ähnlich werden die Ergebnisse der TECOS-Studie schön geredet, die kürzlich auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Diabetesgesellschaft vorgestellt und zeitgleich veröffentlicht wurden.² Tatsächlich ist es jedoch nach der SAVOR-TIMI 53-Studie mit Saxagliptin (ONGLYZA) und der EXAMINE-Studie mit Alogliptin (in Deutschland nicht im Handel) bereits die dritte größere randomisierte Studie mit einem Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4-Hemmer, die keinerlei günstigen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse beim Diabetes mellitus Typ 2 nachweisen kann (a-t 2013; 44: 73-5). In der SAVOR-Studie ist die Sterblichkeit unter Saxagliptin möglicherweise sogar erhöht (vgl. blitz-a-t vom 26. Juni 2015).

Die doppelblinde, vom Hersteller MSD gesponserte TECOS-Studie vergleicht den Zusatz von Sitagliptin (JANUVIA, XELEVIA) mit Zusatz von Placebo bei 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zuvor mit stabilen Antidiabetika-Dosierungen auf HbA_{1c}-Werte von 6,5% bis 8% (im Mittel 7,2%) eingestellt sind. Bei 74% der im Mittel 65 Jahre alten Patienten ist eine koronare Herzkrankheit bekannt, bei 25% eine zerebrovaskuläre und bei 17% eine periphere arterielle Gefäßerkrankung. 18% leiden an einer Herzinsuffizienz. Der Diabetes ist im Mittel seit 11,6 Jahren bekannt und wird mit Metformin (GLUCOPHAGE, Generika; 82%), Sulfonylharnstoffen (45%), Insulin (23%) und Glitazonen (3%) allein oder mit Kombinationen aus diesen behandelt. Im Vorjahr durfte maximal eine Hypoglykämie aufgetreten sein, die tatsächliche Rate wird nicht berichtet.²

Kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkte, Schlaganfälle und stationäre Aufnahmen wegen instabiler Angina pectoris bilden den kombinierten primären Endpunkt. Getestet wird zunächst auf Nichtunterlegenheit, auch um Auflagen der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA aus dem Jahr 2008 zu erfüllen, die für neu zugelassene Antidiabetika fordert, dass eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos ausgeschlossen wird, wobei allerdings erst eine Erhöhung des Risikos um 30% und mehr als relevant erachtet wird.³ Ganz offenbar strebt der Sponsor aber von vornherein den Nachweis an, dass unter Sitagliptin sogar weniger kardiovaskuläre Ereignisse auftreten: Die Fallzahl wird nicht nur danach ausgerichtet, dass die Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo belegt werden kann, sondern so kalkuliert, dass im Rahmen einer sequenziellen Testung auf Überlegenheit eine mögliche Reduktion des primären Endpunkts um 15% gezeigt werden kann.²

Im Studienverlauf soll das HbA_{1c} auf „individuell geeignete“ Werte eingestellt werden. Es liegt nach einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren unter Sitagliptin im Schnitt um 0,29% niedriger als unter Placebo. Die Patienten erhalten