

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler
Mitarbeiterinnen
Josefa Lehmke, Gisela Schott

Jahrgang 50
Nr. 9
Berlin
September 2016



Plazeboeffekte in der Therapie des Typ-2-Diabetes [CME]

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.

Inhalt

Plazeboeffekte in der Therapie des Typ-2-Diabetes . . .	65
Liraglutid: ein weiteres Antidiabetikum, das die kardiovaskuläre Prognose bei Typ-2-Diabetikern verbessert?	66
Resorbierbare Koronar-Stents	68
Cardioverter-Defibrillator zur Primärprophylaxe bei nicht-ischämischer Herzinsuffizienz.	69
Vollkornreiche Ernährung: Metaanalyse zeigt eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Reduktion der Letalität	70
Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel	72
DER ARZNEIMITTELBRIEF im 50. Jahrgang	72

Dosisangaben ohne Gewähr.

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