

# Arzneimittel im Blickpunkt

Aktuelle Themen

Ausgabe 4 / 2006

Das Motto dieser Ausgabe ist der „**Studiengucker**“, unter dem wir Ihnen regelmäßig Kurzprofile von klinischen Studien vorstellen. Wir lesen die Studien für Sie und fassen die Ergebnisse übersichtlich zusammen. Im einzelnen:

- **PROActive-Studie:** Gibt es einen Nutzen von **Pioglitazon** als **Zusatz zur antidiabetischen Therapie**? Mehr dazu auf **Seite 2!**
- **Duloxetin:** Was bringt es in der Behandlung der **Belastungsinkontinenz** wirklich? Ausführlich auf **Seite 3!**
- **ValHeFT-Studie:** Nützt der Zusatz von **Valsartan** zur Standardtherapie bei Herzinsuffizienz? Die Antwort steht auf **Seite 4!**

*(Sämtliche Studien sind in ihrer vollen Länge bei Ihrer KVB erhältlich)*

\*\*\*\*\*

## Vorweg ein aktuelles Thema mit hoher Brisanz

Bewertung des **IQWiG** zu kurzwirksamen **Insulinanaloga**:

*Wie sich die Bilder gleichen: Metaanalyse aus USA kommt zu vergleichbarem Ergebnis*

**Die Schlagzeile der IQWiG-Bewertung:**

- **„Kurzwirksame Insulinanaloga bei Diabetes Typ 2: Überlegenheit ist nicht belegt**
- **Analyse von Langzeitstudien erbringt keinen Nachweis für patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin“**

Den gesamten Vorbericht können Sie einsehen unter

[http://www.iqwig.de/de/teasertexte/Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_Diabetes\\_Typ\\_2.html](http://www.iqwig.de/de/teasertexte/Kurzwirksame_Insulinanaloga_Diabetes_Typ_2.html)

### Fazit: Rolle der kurzwirksamen Insulinanaloga bleibt unklar

Für die Zielkriterien „Krankheitshäufigkeit“ und „Sterblichkeit“ sowie für sonstige Aspekte des patientenrelevanten Nutzens wie z.B. „Rate schwerwiegender Hypoglykämien“, „Lebensqualität“ und „Therapiezufriedenheit“ ergab sich kein eindeutiger Vorteil. ...„Weder unsere Recherche noch die Hersteller der Insulinanaloga haben einen Beleg für einen Zusatznutzen erbracht“, erklärt Institutsleiter Prof.Sawicki...,

### Metaanalyse aus USA mit gleichem Ergebnis

Obwohl dem IQWiG wegen der Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga von verschiedenen Seiten Inkompetenz unterstellt wurde, kommt eine Metaanalyse aus den USA aus dem Jahre 2005 praktisch zum gleichen Ergebnis:

Der mittlere HbA1c-Wert lag bei Typ-I-Diabetikern mit kurz wirksamen Insulinanaloga um 0,12% niedriger als mit Humaninsulin (klinisch nicht relevant). Bei Typ-II-Diabetikern fand sich kein signifikanter Unterschied. Obwohl in die Analyse 35 Studien mehr als vom IQWiG einbezogen wurden, deckt sich die Antwort mit der des IQWiG.

(Plank,J, Siebenhofer A, Berghold A et al.: **Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165:1337 – 1344**)

## PROactive-Studie

### Design:

Prospektive, randomisierte, kontrollierte europäische Multicenter-Studie mit 5.238 Patienten mit Typ-II-Diabetes, die in einigem Abstand vor der Randomisierung bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten; zusätzlich zur glucose-senkenden Medikation wurde Pioglitazon (15-45mg) gegeben: Dauer: 34,5 Monate.

### Endpunkte:

- **Primärer kombinierter Endpunkt:** Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, endovaskuläre oder chirurgische Intervention an den Koronarien oder Beinarterien und Amputation oberhalb des Fußgelenks.
- **Sekundärer kombinierter Endpunkt:**  
Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall

<b>Ereignisrate</b>	<b>Standard + Pioglitazon</b>	<b>Standard + Placebo</b>
<b>Prim. komb. Endpunkt</b>	<b>19,73%</b>	<b>21,72% (p=0.095*)</b>
<b>Sek. komb. Endpunkt</b>	<b>11,55%</b>	<b>13,6% (p= 0.027)</b>
<b>Gesamtletalität</b>	<b>7,3%</b>	<b>7,6% *</b>

\*nicht signifikant

### Diskussion:

- Der Beweis der positiven Wirkung auf die Gefäße schlug fehl! 58 Ereignissen weniger unter Pioglitazon im primären Endpunkt stehen 115 Fälle mehr von kardialer Dekompensation entgegen. **Herzinsuffizienz mit und ohne Hospitalisierung liegt im Pioglitazonarm um 2% absolut höher als im Placeboarm.** Auch die **Ödembildung** war im **Pioglitazonarm höher** als in Placeboarm (23,2% vs. 13,9%).
- Der sekundäre Endpunkt war gerade signifikant mit einer **NNT von 49**. Die Verhinderung eines Ereignisses kostet demnach in der 30mg-Dosierung fast 96.000 €, und dies bei nicht unterschiedlicher Gesamtmortalität!
- Der **Hb<sub>A1C</sub>** sank in der **Pioglitazongruppe um 0,8%-Punkte**, in der **Placebogruppe um 0,3%-Punkte**. Dafür hatten **28% in der Pioglitazongruppe Hypoglykämien, in der Placebogruppe nur 20%**.
- Die **Patienten der Pioglitazongruppe nahmen um 3,6 kg zu**, die **Placebo-Patienten 0,4 kg ab**, obwohl sie häufiger Insulin erhielten.

Auch bei der Randomisierung ergaben sich Unterschiede: Obwohl im Placeboarm mehr Patienten mit zwei oder mehr makrovaskulären Krankheitskriterien waren (49% vs. 47%), erhielt diese Gruppe weniger oft die notwendigen Thrombozytenaggregationshemmer (83% vs. 85%), was sich direkt auf den sekundären Endpunkt auswirken kann.

## Duloxetin - Yentreve®

### Design:

Eine vierarmige Studie (Gamal M. Ghoniem et al.; The Journal of Urology, Vol. 173, 1647-1653, May 2005) vergleicht die Wirksamkeit von 2x40mg Duloxetin mit Placebo, Beckenbodengymnastik und der Kombination aus Beckenbodengymnastik und Duloxetin. Es nehmen insgesamt 201 Frauen im Alter von 18 bis 75 Jahren teil. Die Dauer beträgt 12 Wochen.

### Endpunkte:

Die Endpunkte bestanden aus der Abnahme der **Inkontinenzepisodenfrequenz (IEF)**, dem Gebrauch von Vorlagen und der Lebensqualität.

### Ergebnisse:

Behandlung	Abnahme IEF (%)	Abnahme Vorlagen (%)	Zunahme der Lebensqualität (I-QOL-score)
Duloxetin + Beckenbodengymnastik	57	46	13,1
Duloxetin	57	35	8,3
Beckenbodengymnastik	35	25	7,8
Placebo	29	10	4,8

### Diskussion:

- Nach 12 Wochen wirkt bevorzugt die pharmakologische Intervention, da die physikalische Wirkung frühestens nach 4 bis 6 Wochen einsetzt. Insofern kommt das positive Ergebnis v.a. aufgrund des ersten Monats zustande. Aus Studien mit Beckenbodengymnastik über einen längeren Zeitraum ergeben sich Erfolgsraten hinsichtlich der Abnahme der IEF von 60 bis 70%.
- **Die Nebenwirkungen dieses mittlerweile als Antidepressivum zugelassenen Medikamentes sind beträchtlich:** Die **Therapieabbruchrate** lag im Verumarm bei 20,5%, im Placeboarm bei 3,9%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (23,2% vs. 1,9%), trockener Mund (13,4% vs. 1,5%), Schlaflosigkeit (12,6% vs. 1,9%) und Obstipation (11% vs. 2,3%).

**CAVE: Suizidgefahr** bei Kombination mit SSRI !

- Bei leichter Belastungsinkontinenz (Harnabgang bei Niesen und Husten) wurde kein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo erzielt und somit ist Duloxetin **nur bei mittlerer und schwerer Belastungsinkontinenz** zugelassen.

Das NHS in Schottland sieht den Einsatz von Duloxetin bei der Belastungsinkontinenz so:

**„Duloxetin soll zurückhaltend bei der moderaten bis schweren Stressinkontinenz eingesetzt werden. Es soll allenfalls als Teil eines Gesamtkonzeptes zusammen mit Beckenbodengymnastik eingesetzt werden. Die Patientinnen sollen nach 12 Wochen überprüft werden um den Fortschritt abzuschätzen, ob es zweckmäßig ist, die Behandlung fortzusetzen. Aufgrund der Kürze der Studienbehandlung sollen die Unternehmen mehr Daten für die Langzeiteffekte dieses pharmakologischen Ansatzes sammeln“.**

## ValHeFT-Studie (Valsartan Heart Failure Trial-Studie)

**Untersuchung des Zusatznutzens von Valsartan (bis zu 160mg/d) zur Standardtherapie unter dem harten Endpunkt Mortalität**

### **Studiendesign:**

Zweiarmige randomisierte, doppelblinde Studie mit 5.010 Patienten, durchschnittlich 63 Jahre alt, Dauer: 2,5 Jahre. Die Patienten nehmen zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie, darunter ACE-Hemmer (93%), Betablocker (35%), Diuretika und Digoxin, zweimal täglich bis zu 160mg Valsartan oder Placebo.

### **Ergebnisse:**

<b>Gruppen und Subgruppen</b>	<b>Ereignisrate Mortalität</b>	
	<b>ohne Valsartan</b>	<b>mit Valsartan</b>
<b>Alle Patienten</b>	<b>19,4 %</b>	<b>19,7 % n.s.</b>
<b>Pat. mit Betablocker gesamt*</b>	<b>12,5 %</b>	<b>16,4 %</b>
Betablocker + ACE-Hemmer	11,9 %	16,2 %
Betablocker ohne ACE-H.	19,4 %	17,8 % n.s.
<b>Pat. mit ACE-Hemmer gesamt</b>	<b>18,8 %</b>	<b>19,9 % n.s.</b>
ACE-Hemmer ohne Betablocker	22,5 %	21,8 % n.s.
<b>Pat. o. ACE-H. u. <math>\beta</math>-Blocker</b>	<b>31,6 %</b>	<b>17 %</b>

n.s. = nicht signifikant

\* Daten wurden nicht im NEJM veröffentlicht, sondern nur der FDA überlassen

### **Diskussion:**

- Der Zusatznutzen von Valsartan zu einer Standardtherapie bei Herzinsuffizienz ist nicht erkennbar. **Ohne Valsartan starben 19,4% der Patienten, mit Valsartan 19,7%.**
- Die Kombination von **Valsartan mit einem Betablocker** führt in dieser Studie zu einer **erhöhten Mortalität**. Valsartan steigert die Rate behandlungsbedürftiger unerwünschter Wirkungen. Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie, aber auch Hypotonie und Schwindel sind in der Verumgruppe häufiger.

**Nach diesem Kenntnisstand lassen sich AT-II-Antagonisten bei Herzinsuffizienz nur dann empfehlen, wenn weder ein ACE-Hemmer noch ein Betablocker vertragen wird. Hier zeichnete sich in einer kleinen Untergruppe eine lebensverlängernde Wirkung ab, die durch weitere Studien abzusichern ist.**