

Arzneimittel im Blickpunkt

Sitagliptin / Exenatide

Ausgabe 7 / 2007

In dieser Ausgabe des Studienguckers möchten wir zwei neue Arzneimittel vorstellen, die sich in Deutschland seit kurzem auf dem Markt befinden: es handelt sich um die Antidiabetika **Sitagliptin (Januvia[®])** und **Exenatide (Byetta[®])**.

Beide wirken über die Beeinflussung des Inkretin-Systems. Inkretine wie z.B. das Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) sind Hormone, die im Gastrointestinaltrakt nach Nahrungsaufnahme ausgeschüttet werden. GLP-1 ist ein insulinotrop wirksames Inkretin, das glukoseabhängig die Synthese und Sekretion von Insulin über Stimulation des GLP-1-Rezeptors steigert. GLP-1 selbst wird rasch durch das ubiquitär im menschlichen Körper exprimierte Enzym Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) inaktiviert.

Exenatide als synthetisches Peptid **ist ein GLP-1-Analogon**, das subcutan verabreicht wird und den GLP-1-Rezeptor aktiviert. **Sitagliptin** hingegen **hemmt die Dipeptidylpeptidase-IV** und damit den Abbau von Inkretinen, u.a. auch den von GLP-1. Sitagliptin ist im Gegensatz zu Exenatide oral verfügbar. Sowohl Exenatide als auch Sitagliptin sind nicht zur Monotherapie des Typ 2 Diabetes Mellitus zugelassen.

Exenatide ist nur als Zusatz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen, die unter der maximal verträglichen Metformin-Dosis und/oder der Gabe eines Sulfonylharnstoffes keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Sitagliptin ist ausschließlich als Zusatz zu Metformin oder einem Glitazon zur Behandlung des Typ-2-Diabetes **zugelassen**, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zur entsprechenden Monotherapie keine ausreichende Blutzuckersenkung bewirken.

Beide Arzneistoffe zeigten sich in Klinischen Studien gegenüber Placebo als wirksam. Jedoch stellt sich die Frage, inwiefern diese beiden Arzneistoffe gegenüber herkömmlichen Therapieprinzipien, die sich im Falle der nicht ausreichenden Blutzuckerkontrolle anbieten, von Vorteil sind. Zur Beantwortung dieser Fragestellung liegen bisher nur wenige Studien vor, in denen die neuen Arzneistoffe mit einem alternativen, aktiven Therapieregime verglichen wurden.

Für Sitagliptin liegt eine Studie zum Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid vor (Nauck et al. 2007). Für Exenatide existieren zwei offene Studien, die diesen Arzneistoff einerseits mit der abendlichen Gabe von Insulin glargin (Heine et al., 2005) und andererseits mit biphasischem Insulin aspart (Nauck et al., 2006) vergleichen.

Fazit:

Beide Arzneistoffe zeigen sich im aktiven Vergleich in Bezug auf den Surrogatparameter HbA_{1c}, der als primärer Endpunkt in den Studien definiert wurde, als nicht unterlegen.

So lange kein eindeutiger Nutzen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bewiesen ist, stellt sich die Frage, welche Patienten von der entsprechend teuren Therapie profitieren, zumal eine Überlegenheit über die bisher verfügbaren Therapieprinzipien nicht gezeigt werden konnte.

Exenatide fällt vor allem wegen der schlechten Verträglichkeit auf, bei Sitagliptin zeigen sich von Seiten der EMEA aus Zweifel an einer Gleichwertigkeit der Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid.

Die Tagestherapiekosten belaufen sich

- **für Sitagliptin auf 1,96 €d¹**
- **für Exenatide auf 3,94 €d¹**

Wir haben die wichtigsten Punkte der Studie auf den folgenden Seiten kurz zusammengefasst. Falls Sie Fragen oder Anregungen zu dem Thema haben, dann nehmen Sie gerne Kontakt mit uns auf.

Service-Telefon Verordnung

Tel. 0 18 05 / 90 92 90 – 30 *

Fax: 0 18 05 / 90 92 90 – 31 *

Mail: Verordnungsberatung@kvb.de

* (0,14 € - je Min. aus dem dt. Festnetz)

Wir möchten Sie außerdem auf unsere Veröffentlichungen auf www.kvb.de hinweisen. Hier finden Sie Hinweise zu Bewertungen Klinischer Studien und Hinweise zum Umgang mit medizinischen Statistiken.

Ihre
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

¹ Stand: Lauer-Taxe vom 01.08.2007

Vergleich von Sitagliptin mit Glipizid (Nauck et al. 2007)

Studiendesign:

- randomisiert, kontrolliert, doppelblind
- Dauer: 52 Wochen
- 1.172 Typ-2-Diabetes-Patienten mit unzureichender Blutzucker-Einstellung unter Metformin erhalten einmal täglich 100mg Sitagliptin oder 5-20 mg/d Glipizid
- Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c} in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert
- weitere Endpunkte: Nüchternblutzucker, Insulin und Lipidparameter
- als Ausschlusskriterium während der Studie wurde unter anderem eine fehlende Wirksamkeit definiert, wie auch ein HbA_{1c} > 8,0% in der 30.-52. Behandlungswoche, die Wirksamkeitsanalyse erfolgte jedoch nach Per-Protocol-Analyse, in die die Studienabbrecher nicht mit einbezogen wurden.

Ergebnisse:

Messwert	Sitagliptin	Glipizid
Änderung des HbA _{1c} im Vergleich zum Ausgangswert (PP)	-0,67%	-0,67%
Änderung des HbA _{1c} im Vergleich zum Ausgangswert (ITT-LOCF)	-0,51%	-0,56%
Änderung des Nüchternblutzuckers (mmol/L) (PP)	-0,56	-0,42
UAW (ITT)		
▪ Bauchschmerzen	2,7%	2,1%
▪ Übelkeit	2,6%	2,7%
▪ Erbrechen	0,9%	1,5%
Änderung des Körpergewichts in kg	-1,5 kg	+1,1 kg

Ereignisrate aus Nauck et al. 2007;

Abkürzungen: PP: Per Protocol; ITT: Intention to treat; LOCF: last observation carried forward.

Diskussion:

- Sitagliptin zeigte sich in Bezug auf die HbA_{1c}-Senkung Glipizid nicht unterlegen. (Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag in der Glipizidgruppe bei 7,52 %, in der Sitagliptingruppe bei 7,48 %)
- die mittlere Glipizid-Dosis beträgt 10,3 mg/d; die EMEA ist der Auffassung, dass die Glipizid-Gruppe eventuell nicht ausreichend therapiert war und keine ausreichende Dosiseskala-tion erfolgte, da die Dosis nur bis zur 18. Woche der Studie erhöht werden durfte.
- unter Sitagliptin brechen mehr Patienten die Behandlung wegen Unwirksamkeit ab als unter Glipizid: 86 (14,6 %) vs. 58 (9,9 %), die Abbrüche unter Sitagliptin finden vor allem am Anfang der Studie statt, die unter Glipizid am Ende der Studie. Wäre eine weitere Aufdosierung von Glipizid nach der 18. Woche möglich gewesen, wäre die Abbruchquote wegen mangelnder Wirksamkeit evtl. geringer gewesen.
- bei nicht ausreichender Therapie war eine Dosiserhöhung von Glipizid auf bis zu 20mg/d gestatt, jedoch durfte diese nur in 3-wöchigen Intervallen bis zur 18. Woche durchgeführt werden, wodurch eventuell keine maximale Therapie mit Glipizid erfolgte.
- die EMEA weist in ihrer Bewertung darauf hin, dass die Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin gegenüber Glipizid nicht eindeutig bewiesen ist, zumal in einer anderen Studie, die allerdings nicht auf diesen Endpunkt hin ausgelegt waren, Glipizid numerisch bessere Effektivitätswerte aufwies als Sitagliptin.

Vergleich von Exenatide mit Insulin Glargin (Heine et al. 2005)

Studiendesign:

- multizentrisch, randomisiert, offen, kontrolliert
- 551 Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen eine Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend war, erhalten 26 Wochen lang zweimal täglich 10 µg Exenatide oder einmal täglich Insulin glargin.
- Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zum Basiswert
- Weitere untersuchte Parameter: Nüchtern-Glucose, postprandiale Glucose-Werte, Körpergewicht

Ergebnisse:

Messwert	Exenatide	Insulin glargin
Änderung des HbA _{1c} nach 26 Wochen (Basiswert: 8,18, bzw. 8,23)	-1,11	-1,11
Änderung des Körpergewichts nach 26 Wochen (Basiswert 87,5 kg, bzw. 88,3 kg)	-2,3 kg	+1,8 kg
Änderung des Nüchtern-glucose-Wertes (Basiswert: 182 mg/dL, bzw. 187 mg/dL)	-25,7 mg/dL	-51,5 mg/dL*
Studienabbrüche	19,4%	9,7%
▪ wegen UAW	9,5%	0,7%
UAW		
▪ Übelkeit	57,1%	8,6%*
▪ Erbrechen	17,4%	3,7%*
▪ Diarrhoe	8,5%	3,0%*
▪ abdominale Schmerzen	4,3%	0,7%*
▪ Anorexie	3,5%	0,4%*
▪ verminderter Appetit	3,2%	0,4%*

Daten entnommen von Heine et al. 2005 / *statistisch signifikant.

Diskussion:

- Exenatide ist einer Therapie mit Insulin glargin nicht unterlegen.
- Der HbA_{1c}-Wert wird durch beide Arzneimittel gleich gesenkt
- Unter Exenatide zeigten sich geringere postprandiale Glucose-Werte, während sich unter Insulin geringere Nüchtern-Blutzuckerwerte erreichen ließen
- Unter der Therapie mit Exenatide kommt es zur Gewichtsabnahme, unter Insulintherapie zu Gewichtszunahme
- Exenatide zeigt eine sehr hohe Nebenwirkungsrate: 19 % der Patienten brechen die Therapie vorzeitig ab, 57 % der Patienten leiden unter Übelkeit. Bei den Patienten, die nicht unter Übelkeit leiden, kommt es laut Angabe der Autoren ebenfalls zur Gewichtsreduktion, inwiefern dabei die Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Dyspepsie oder Anorexie zur Gewichtsreduktion beitragen, wird in der Studie nicht erwähnt.

Vergleich von Exenatide mit Insulin Aspart 30/70 (Nauck et al. 2006)

Studiendesign:

- offen, kontrolliert, multizentrisch, randomisiert
- Dauer: 52 Wochen
- 501 Patienten erhalten zweimal täglich Exenatide 10 µg oder Insulin Aspart
- Primärer Endpunkt: Änderungen des HbA_{1c} im Vergleich zum Basiswert
- weitere untersuchte Parameter: Nüchtern-glucose, Lipidwerte, Gewicht

Ergebnisse:

Messwerte	Exenatide n=253	Insulin aspart n=248
Änderung des HbA _{1c} nach 52 Wochen (Basiswert: 8,18, bzw. 8,23) in %-Punkten	-1,04	-0,89
Änderung des Körpergewichts nach 52 Wochen (Basiswert 87,5 kg, bzw. 88,3 kg)	-2,5	+2,9
Änderung des Nüchtern-glucose-Wertes in mmol/L (Basiswert: 182 mg/dL, bzw. 187 mg/dL)	-1,8	-1,7
Studienabbrüche	21,3% (54)	10,1% (25)
▪ wegen UAW	7,9% (20)	0% (0)
UAW		
▪ Übelkeit	33,2% (84)	0,4% (1)
▪ Erbrechen	15,0% (38)	3,2% (8)
▪ Diarrhoe	9,5% (24)	2,0% (5)
▪ Anorexie	2,8% (7)	0% (0)

Daten entnommen aus Nauck et al. 2007

Diskussion:

- Exenatide ist einer Therapie mit Insulin aspart nicht unterlegen.
- Der HbA_{1c}-Wert wird durch beide Arzneimittel gleich gesenkt, ebenso der Nüchtern-Glucosewert
- Unter der Therapie mit Exenatide kommt es zur Gewichtsabnahme, unter Insulintherapie zu Gewichtszunahme
- Exenatide zeigt eine sehr hohe Nebenwirkungsrate, 21,3% der Patienten brechen die Therapie vorzeitig ab, 33,2% der Patienten leiden unter Übelkeit. Bei den Patienten, die nicht unter Übelkeit leiden, kommt es laut Angabe der Autoren ebenfalls zur Gewichtsreduktion, inwiefern dabei die Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Dyspepsie oder Anorexie zur Gewichtsreduktion beitragen, wird auch in dieser Studie nicht erwähnt.
- Die EMA bezweifelt, dass in dieser Studie der Insulinarm ausreichend therapiert worden ist. Laut Ansicht der Autoren des europäischen Assessment Reports setzt eine Nichtunterlegenheit von Exenatide voraus, dass die Therapie mit Insulin maximal war. Da lediglich eine HbA_{1c}-Reduktion um 0,86%-Punkte erfolgte und gerade 8,5% der Behandelten einen HbA_{1c} von unter 6,5% erreichte, wird dies bezweifelt.

Literatur:

Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 18;143(8):559-69.

Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia.* 2007 Feb;50(2):259-67.

Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Mar;9(2):194-205.

European Public Assessment Report zu Exenatide, Scientific Discussion, abrufbar unter:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta.html>

European Public Assessment Report zu Januvia, Scientific Discussion, abrufbar unter:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.html>