Journal für
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

News-Screen

Plank J

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (4), 33-34

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
ÖGES
Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the
DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

News-Screen

J. Plank

Alogliptin After Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

White W, et al. N Engl J Med 2013; 369: 1327–35.

Abstract

Background: To assess potentially elevated cardiovascular risk related to new antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes, regulatory agencies require a comprehensive evaluation of the cardiovascular safety profile of new antidiabetic therapies. We assessed cardiovascular outcomes with alogliptin, a new inhibitor of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), as compared with placebo in patients with type 2 diabetes who had had a recent acute coronary syndrome.

Methods: We randomly assigned patients with type 2 diabetes and either an acute myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalization within the previous 15 to 90 days to receive alogliptin or placebo in addition to existing antihyperglycemic and cardiovascular drug therapy. The study design was a double-blind, noninferiority trial with a prespecified noninferiority margin of 1.3 for the hazard ratio for the primary end point of a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke.

Results: A total of 5380 patients underwent randomization and were followed for up to 40 months (median, 18 months). A primary end-point event occurred in 305 patients assigned to alogliptin (11.3 %) and in 316 patients assigned to placebo (11.8 %) (hazard ratio, 0.96; upper boundary of the one-sided repeated confidence interval, 1.16; $p < 0.001$ for noninferiority). Glycated hemoglobin levels were significantly lower with alogliptin than with placebo (mean difference, –0.36 percentage points; $p < 0.001$). Incidences of hypoglycemia, cancer, pancreatitis, and initiation of dialysis were similar with alogliptin and placebo.

Conclusions: Among patients with type 2 diabetes who had had a recent acute coronary syndrome, the rates of major adverse cardiovascular events were not increased with the DPP-4 inhibitor alogliptin as compared with placebo. (Funded by Takeda Development Center Americas; EXAMINE ClinicalTrials.gov number, NCT00968708.).

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und damit assoziierten Komplikationen. Auch wenn in der Vergangenheit durch blutzuckersenkende Medikation eine Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen erreicht werden konnte, konnte die Sicherheit dieser Intervention in Bezug auf makrovaskuläre Ereignisse, insbesondere bei Diabetikern mit bereits etablierter kardiovaskulärer Erkrankung, durch rezente Studien nicht einheitlich belegt werden.

Als Folge wird nun von den Zulassungsbehörden für neue blutzuckersenkende Medikamente der Nachweis eines zumindest neutralen kardiovaskulären Risikoprofils gefordert. Nach initialer Zulassung muss die Nichtunterlegenheit der Medikation in Bezug auf kardiovaskuläre Sicherheit in speziell darauf ausgerichteten Untersuchungen nachgewiesen werden. Die ersten Untersuchungen nach diesen Kriterien wurden nun für die beiden DDP-4-Hemmer Alogliptin und Saxagliptin vorgestellt.

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Scirica B, et al. N Engl J Med 2013; 369: 1317–26.

Abstract

Background: The cardiovascular safety and efficacy of many current antihyperglycemic agents, including saxagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, are unclear.

Methods: We randomly assigned 16,492 patients with type 2 diabetes who had a history of, or were at risk for, cardiovascular events to receive saxagliptin or placebo and followed them for a median of 2.1 years. Physicians were permitted to adjust other medications, including antihyperglycemic agents. The primary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke.

Results: A primary end-point event occurred in 613 patients in the saxagliptin group and in 609 patients in the placebo group (7.3 % and 7.2 %, respectively, according to 2-year Kaplan-Meier estimates; hazard ratio with saxagliptin, 1.00; 95-% confidence interval [CI], 0.89 to 1.12; $P = 0.99$ for superiority; $p < 0.001$ for noninferiority); the results were similar in the "on-treatment" analysis (hazard ratio, 1.03; 95-% CI, 0.91 to 1.17). The major secondary end point of a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, coronary revascularization, or heart failure occurred in 1059 patients in the saxagliptin group and in 1034 patients in the placebo group (12.8 % and 12.4 %, respectively, according to 2-year Kaplan-Meier estimates; hazard ratio, 1.02; 95-% CI, 0.94 to 1.11; $p = 0.66$).

More patients in the saxagliptin group than in the placebo group were hospitalized for heart failure (3.5 % vs. 2.8 %; hazard ratio, 1.27; 95-% CI, 1.07 to 1.51; $p = 0.007$).

Rates of adjudicated cases of acute and chronic pancreatitis were similar in the two groups (acute pancreatitis, 0.3 % in the saxagliptin group and 0.2 % in the placebo group; chronic pancreatitis, < 0.1 % and 0.1 % in the two groups, respectively).

Conclusions: DPP-4 inhibition with saxagliptin did not increase or decrease the rate of ischemic events, though the rate of hospitalization for heart failure was increased. Although saxagliptin improves glycemic control, other approaches are necessary to reduce cardiovascular risk in patients with diabetes. (Funded by AstraZeneca and

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Bristol-Myers Squibb; SAVOR-TIMI 53 ClinicalTrials.gov number, NCT01107886.).

Die Studie EXAMINE mit Alogliptin schloss 5380 Diabetiker (Alter 61 Jahre, 32 % Frauen, HbA_{1c} 8,0 %, Diabetes-Dauer 7 Jahre) unmittelbar (15–90 Tage) nach einem Myokardinfarkt oder einem stationären Aufenthalt wegen instabiler Angina ein. Zusätzlich zur bestehenden blutzuckersenkenden Therapie wurden die Teilnehmer zu einer Behandlung mit Alogliptin oder Placebo randomisiert und median 18 Monate nachbeobachtet. Die Begleittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (97 %), Betablockern (82 %) und Statinen (90 %) war angemessen und zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Durch die Behandlung mit Alogliptin konnte im Vergleich zur Placebogruppe eine verbesserte glykämische Kontrolle erzielt werden (HbA_{1c} Δ –0,36 %). Der primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) trat in der Alogliptin- und in der Placebogruppe mit ähnlicher Häufigkeit auf: 11,3 % (Alogliptin) vs. 11,8 % (Placebo). Das Risikoverhältnis lag bei 0,96, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 1,16 und damit unter der geforderten Grenze von 1,3 lag. Damit konnte die Anforderung der „Nichtunterlegenheit" für Alogliptin erfüllt werden. Auch die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts sowie sämtliche sekundäre Endpunkte (u. a. Gesamtmortalität) unterschieden sich statistisch nicht voneinander. Ebenfalls zeigte die Analyse von Sicherheitsparametern, wie etwa die Anzahl von Hypoglykämien und das Auftreten von Pankreatiden und Pankreaskarzinomen, keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

In die SAVOR-Studie wurden 16.492 Diabetiker (Alter 65 Jahre, 33 % Frauen, HbA_{1c} 8,0 %, Diabetes-Dauer 10 Jahre) mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung bzw. zumindest Vorhandensein eines weiteren kardiovaskulären Risikofaktors (Dyslipidämie, Hypertonie oder Nikotinabusus) eingeschlossen und über median 2,1 Jahre mit Saxagliptin oder Placebo behandelt. Die Begleittherapie (Betablocker 62 %, Aspirin 76 %, Statine 78 %) war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Auch in dieser Studie konnte mit dem DDP-4-Inhibitor im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle erzielt werden (HbA_{1c} Δ –0,3 %). Wie in der EXAMINE-Studie bestand der primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall, nichttödlichem Herzinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall, der unter Saxagliptin bei 613 Patienten (7,3 %) und unter Placebo bei 609 Patienten (7,2 %) eintrat. Das Risikoverhältnis lag bei 1,0, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 1,12 lag und damit ebenfalls das Kriterium der „Nichtunterlegenheit" für Saxagliptin erfüllt wurde. Auch in vielen weiteren klinischen Endpunkten gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings wurden unter der Therapie mit Saxagliptin signifikant mehr Patienten als in der Placebogruppe wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (3,5 % vs. 2,8 %). Des Weiteren stieg das Risiko für Hypoglykämien, auch das für schwere Formen, in der Saxagliptin-Gruppe im Vergleich zu Placebo an. In einer am EASD in Barcelona präsentierten weiteren Analyse traten diese Hypoglykämien signifikant häufiger bei Patienten mit HbA_{1c} < 7 % zum Studieneinschluss sowie bei vorbestehender Sulfonylharnstofftherapie auf. Im Gegensatz dazu waren die Entstehung sowie die Progression der Mikroalbuminurie in der Saxagliptin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert. Die Häufigkeit des Auftretens von Erkrankungen des Pankreas war gering und in beiden Gruppen vergleichbar.

In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit einem DPP-4-Inhibitor ein vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil wie Placebo hatte. Eine positive Auswirkung auf makrovaskuläre Ereignisse, wie sie in einer rezenten Metaanalyse diverser kleinerer DPP-4-Studien gezeigt wurde, konnte in keiner der beiden Studien gezeigt werden. Ob es sich bei der höheren Rate an Hospitalisierungen wegen akuter Herzinsuffizienz in der SAVOR-Studie um ein möglicherweise sicherheitsrelevantes Signal handelt oder um ein Zufallsprodukt aufgrund der Testung von multiplen Endpunkten wird hoffentlich durch weitere DPP-4-Studien geklärt werden. Auf jeden Fall hatte die blutzuckersenkende Wirkung nicht nur keine günstigen Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Prognose der Patienten, sondern war in einer Studie auch mit einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien behaftet. Betreffend das Sicherheitsprofil beider Präparate ist der Nachweis eines im Vergleich zu Placebo ähnlichen Auftretens von Pankreaserkrankungen beruhigend.

Relevanz für die Praxis

Studien dieser Art sind notwendig, um sichere Therapien für Diabetiker zu gewährleisten. Die DPP-4-Inhibitoren Saxagliptin und Aloglitptin zeigten in den Studien bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. ausgeprägtem kardiovaskulärem Risiko ein zu Placebo weitgehend vergleichbares Risikoprofil.

Ein relevant klinisch günstiger Effekt der zusätzlichen Blutzuckersenkung durch die DPP-4-Inhibitoren konnte für diese Patienten nicht nachgewiesen werden. Ob eine solche Wirkung, wie sie z. B. für neu manifestierte Diabetiker in der „United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) erst nach vielen Jahren gezeigt wurde, bei Patienten mit bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung überhaupt erzielbar ist, bleibt spekulativ. Im Gegensatz dazu wurde gezeigt, dass die Intensivierung der Therapie bei einigen Patienten zum vermehrten Auftreten von Hypoglykämien führt. Insofern ist eine zu strenge Blutzuckereinstellung bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung nicht bedingungslos anzustreben. Der Fokus sollte hier bei nachgewiesenen günstigen Interventionen wie antihypertensiver Therapie, Statintherapie und Beendigung des Nikotinabusus liegen.

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Johannes Plank
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Elisabethinen
A-8020 Graz,
Elisabethinergasse 14
E-Mail: johannes.plank@elisabethinen.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**