

Gemeinsame Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung

Kassenärztliche Vereinigung
Westfalen-Lippe

Verbände der Krankenkassen
in Westfalen-Lippe

Ansprechpartner: Verbände der KK
Herr Dr. Pirasteh, Tel.: 0231 4193-843
E-Mail: Gholamreza.Dr.Pirasteh@wl.aok.de
Verordnungsmanagement KVWL
Sekretariat, Tel.: 0231 9432-3929
Datum: November 2007

Glitazone: Teuer und umstritten

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

die gemeinsame Arbeitsgruppe möchte Sie über aktuelle Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Glitazonen informieren.

Rosiglitazon und Pioglitazon sind seit 2000 zur Behandlung des Typ 2-Diabetes in Deutschland im Handel. Die Verordnungen in Deutschland zeigen, auch nach der Zulassung von Kombinationspräparaten, eine deutliche, stetige Zunahme, 2005 um 50% (1). Obwohl die Glitazone rund 4 bis 6 mal so teuer sind als andere orale Antidiabetika, steigt die Verordnung weiter an. Im Jahr 2006 lag der Bruttoumsatz glitazonhaltiger Arzneimittel bei 7,42 Mio. EUR in Westfalen-Lippe.

Ihre Verordnungen für orale Antidiabetika im 1. Quartal 2007

Orale Antidiabetika	Verordnungen in DDD	Brutto in EUR	Ø Kosten je DDD in EUR
glitazonhaltige Arzneimittel	1.507	2.675	1,78
Andere orale Antidiabetika	10.738	2.938	0,27
Gesamt	12.245	5.613	0,46

In Westfalen-Lippe wurden rund 7.450 Patienten, die älter als 55 Jahre sind, im 1. Quartal 2007 mit glitazonhaltigen Arzneimitteln therapiert; 81,4% der Gesamtverordnungen (DDD) entfielen auf Patienten über 55 Jahre. Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ist mit zunehmendem Alter und insbesondere bei Diabetikern deutlich erhöht. Aktuelle Hinweise zu Sicherheitsaspekten sollten bei der Anwendung von Glitazonen beachtet werden.

Kardiale Risiken

Ergebnisse einer aktuell publizierten Metaanalyse von 42 kontrollierten, randomisierten Studien (2) erhärten den Verdacht eines kardiovaskulären Risikos unter der Therapie mit Rosiglitazon. Die mit Rosiglitazon behandelten Patienten hatten ein signifikant erhöhtes Herzinfarktisiko. Das Risiko, an einer kardiovaskulären Ursache zu sterben, war numerisch erhöht. Trotz methodischer Einschränkungen der Metaanalyse sind die Ergebnisse als ein deutliches Risikosignal zu werten (3, 4). Zwei im Jahr 2006 publizierte kontrollierte Studien (7, 8) sowie die aktuelle Zwischenanalyse einer noch laufenden Langzeitstudie mit Rosiglitazon (9) können den schon länger bestehenden Verdacht auf kardiovaskuläre Unverträglichkeiten (6) nicht ausräumen, da Herzinfarkte zumindest numerisch häufiger auftraten als in den Kontrollgruppen (3).

Ergebnisse einer Metaanalyse des Herstellers gemäß einem Warnhinweis der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Mai 2007 (5), eine eigene Datenanalyse der FDA (14) sowie eine weitere Metaanalyse (15) weisen in ähnlicher Weise auf ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiale ischämische Ereignisse hin. Die europäische Zulassungsbehörde verweist in einer Pressemitteilung auf Angaben in der Fachinformation zu kardial ischämischen Ereignissen (16).¹

In den vorgenannten Analysen und Studien wurde zudem das bereits bekannte Risiko einer z.T. signifikanten Zunahme der Herzinsuffizienzrate bestätigt, das auch für Pioglitazon bekannt ist. Beide Glitazone sind gemäß Fachinformation für Patienten mit manifester oder anamnestischer Herzinsuffizienz aller Schweregrade kontraindiziert.²

Eine erhöhte Rate ischämischer Herzereignisse wurde für Pioglitazon in der PROactive-Studie nicht gefunden; die Herzinfarktrate war numerisch geringer als unter Placebo (10). Eine aktuelle Metaanalyse von 19 kontrollierten, randomisierten Studien findet eine signifikante Senkung für einen kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall bei nicht signifikanter Verringerung für die Einzelkomponenten und bestätigt eine signifikant erhöhte Herzinsuffizienzrate (17). Dieses Ergebnis wird wesentlich durch die PROactive-Studie geprägt, aus der ca. 80% der Endpunktdaten stammen.

Das arznei-telegramm hatte diesen kombinierten, sekundären Endpunkt der PROactive-Studie kritisch und als nicht ausreichenden Nutzenbeleg bewertet, da dieser im vorveröffentlichten Design gar nicht erwähnt und daher offenbar nachträglich definiert wurde. Auf den primären Endpunkt dieser Studie mit einer weitergehenden Kombination vaskulärer Ereignisse hatte Pioglitazon dagegen keinen signifikanten Einfluss (18).

¹ Tab. 1 der deutschen Fachinformation Avandia® (Stand Mai 2007)

² Fachinformation Actos® (Stand Januar 2007)

Daher verbleiben nach Einschätzung der Arbeitsgruppe Unsicherheiten hinsichtlich der kardialen Sicherheit bzw. des therapeutischen Nutzen auch für dieses Glitazon.³

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sieht keinen ausreichenden Beleg für einen klinisch relevanten Nutzen von Pioglitazon auf der Grundlage der PROactive-Studie (11):

„Im Vergleich zu Placebo ziehen 2,0% der Patienten einen gewissen Nutzen aus der Therapie (zusammengesetzter Endpunkt), aber 3,3% erleiden einen Schaden (Herzinsuffizienz).“

Erhöhtes Frakturrisiko

Im März 2007 warnten beide Glitazon-Hersteller mit einem Rote-Hand-Brief vor einer erhöhten Frakturinzidenz v.a. an den Extremitäten bei Frauen unter einer Langzeitbehandlung mit Glitazonen. Bei Männern soll das Risiko nicht erhöht sein. Die Lokalisation der Frakturen unterscheidet sich von denen bei postmenopausaler Osteoporose (v.a. Hüfte, Wirbelkörper). Beide Hersteller empfehlen, das Frakturrisiko bei der Behandlung – insbesondere von Frauen – zu beachten.

Empfehlung

Trotz Senkung der Surrogatparameter Blutzucker und HbA_{1c} ist für Glitazone, insbesondere Rosiglitazon, eine Verringerung kardiovaskulärer Komplikationen des Diabetes mellitus oder der Sterblichkeit als vorrangiges, klinisch relevantes Therapieziel von Antidiabetika nach den bislang publizierten Daten nicht ausreichend zuverlässig und abschließend belegt. Es bestehen Hinweise, dass Rosiglitazon das Risiko für ischämische Herzereignisse eher erhöht, Pioglitazon ggfs. erniedrigen kann. Für beide Glitazone ist ein erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko nachgewiesen. Bislang ungeklärt ist, warum trotz vergleichbarer Beeinflussung von Surrogatparametern des Blutzuckerstoffwechsels und des Herzinsuffizienzrisikos die Wirkstoffe derselben Substanzklasse nach derzeitiger Datenlage unterschiedliche Effekte auf kardiovaskulär ischämische Ereignisse zu haben scheinen (19).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sieht die Anwendung von Glitazonen nachrangig zu „altbewährten“ oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen und Metformin, ggfs. auch in Kombination mit Insulin, für die Behandlung des Typ 2-Diabetikers (12, 13). Das arznei-telegramm rät von der Anwendung von Glitazonen ab (3).

Die gemeinsame Arbeitsgruppe bittet Sie vor dem Hintergrund der dargestellten und bislang nicht abschließend bewertbaren Erkenntnislage, den Einsatz von Glitazonen in jedem Einzelfall konsequent kritisch zu prüfen.

Mit freundlichen Grüßen
für die gemeinsame Arbeitsgruppe

³ s. Schreiben zur Zielvereinbarung Nr. 4 Antidiabetika vom September 2006

- (1) Arzneiverordnungsreport 2005, 2006
- (2) St. Nissen, K. Wolsky: Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes; N.E.J.Med. 356 (May 2007); S. 2457-2471
- (3) arznei-telegramm 2007, Jg. 38, Nr. 6, S. 61.; Mehr Herzinfarkte unter Antidiabetikum Rosiglitazon (Avandia): Verdacht auf Kardiotoxizität erhärtet.
- (4) Der Arzneimittelbrief 2007, Jg. 41, Nr. 6, S. 45.; Erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und kardiovaskulären Tod bei Diabetikern, die Rosiglitazon anwenden.
- (5) FDA Alert 2: 5/21/2007:Ongoing FDA review of clinical data to assess a potential increased risk for ischemic cardiovascular events in patients taking rosiglitazone; www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets
- (6) arznei-telegramm 2000, Jg. 31, Nr.8, S. 66: Vorsicht: Bedenkliche Neuerung – Antidiabetikum Rosiglitazon (Avandia). 31: 66-7
- (7) Gerstein H.C. et al.: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial: Lancet 2006; 368: 1096-105
- (8) Krentz A.J. et al.: Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus; Drugs 2005; 65: 385-411
- (9) Ph.D. Home et al. for the RECORD Study Group: Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An Interim Analysis; NEJM 357 (July 2007); S. 28 – 38
- (10) Dormandy J.A. et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial IN macroVascular Events): a randomised controlled trial; Lancet 2005; 366: 1279-89
- (11) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Pioglitazon – geeignet zur Sekundärprävention makrovaskulärer Ereignisse bei Typ 2-Diabetikern?; Arzneiverordnung in der Praxis, 2006; 33: 42 – 43
- (12) Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Diabetes Mellitus; Arzneiverordnung in der Praxis; 2. Auflage 2002
- (13) Arzneiverordnungen (Hrsg. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft), Deutscher Ärzteverlag, 21. Auflage, 2006
- (14) C.J. Rosen: The Rosiglitazone Story – Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting, Perspective; NEJM 357 (August 2007), S. 844 – 846
- (15) S. Singh et al.: Long-Term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone, A Meta-analysis; JAMA 298 (September 2007), S. 1189 – 1195
- (16) European Medicines Agency: Press Release: EMEA statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avaglim); London, 23 May 2007
- (17) A.M. Lincoff et al.: Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; JAMA 298 (September 2007), S. 1180 – 1188
- (18) arznei-telegramm 2005, Jg. 36, Nr. 11, S. 95.; PROactive-Studie: Klinischer Nutzen von Pioglitazon (Actos) belegt? Verdacht auf Datenmanipulation.
- (19) Solomon D.H., Winkelmayer W.C.: Cardiovascular risk and the thiazolidinediones: Déjà vu over again?; JAMA 298 (September 2007); S. 1216-1218