

AMB 2013, 47, 40

Diabetes mellitus Typ 2: GLP-1-basierte Therapien, Pankreatitis und Pankreas-Neoplasien

Im August 2011 haben wir ausführlich über den damaligen Stand der Kenntnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen am Pankreas von Glucagon-like peptide-1(GLP1)-Analoga (Exenatid, Liraglutid) und von Dipeptidyl-Peptidase-Typ-IV-Inhibitoren (sog. Gliptinen) berichtet (1). Damals hatten Elashoff et al. aus Los Angeles über eine etwa 10-fach erhöhte Melderate von Pankreatitiden bei Anwendern von Exenatid oder Sitagliptin, verglichen mit Anwendern anderer Antidiabetika berichtet (2). Da die Berechnungen überwiegend auf ungeprüften Meldungen von Patienten und weniger von behandelnden Ärzten beruhten, blieben sie umstritten (3).

Kürzlich haben S. Singh et al. im JAMA Intern. Med. eine Fall-Kontroll-Studie publiziert, die auf einer großen Datenbank in den USA basiert (4). Insgesamt wurden 1.269 Diabetiker (Typ 2) im Alter zwischen 18 und 64 Jahren identifiziert, die wegen einer akuten Pankreatitis zwischen Februar 2005 und Dezember 2008 stationär aufgenommen worden waren. Sie wurden der gleichen Zahl vergleichbarer Diabetiker (Alter, Geschlecht, Diabetes-Komplikationen etc.) aus derselben Datenbank hinsichtlich verschiedener Merkmale und Medikamentengebrauch in den letzten Monaten gegenübergestellt.

Das mittlere Alter betrug 52 Jahre, 57,5% waren Männer. Patienten mit Pankreatitis hatten signifikant häufiger eine Hypertriglyzeridämie, waren deutlich häufiger Alkoholiker oder Gallensteinträger. Häufiger waren bei den Pankreatitispatienten auch: Rauchen, Adipositas, Gallengangs- oder Pankreas-Krebs sowie Krebserkrankungen insgesamt. Nach Herausrechnen dieser „Confounders“ ergab sich, dass die Diabetiker mit Pankreatitis etwa doppelt so häufig wie die Kontroll-Patienten GLP-1-basierte Arzneimittel verwendet hatten (Odds-ratio: 2,24; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,36-3,68). Lag die letzte Anwendung solcher Antidiabetika 30 Tage bis zwei Jahre vor Erkrankung an Pankreatitis zurück, dann war die Odds ratio 2,01 (CI: 1,37-3,18). Sofern die anderen Risikofaktoren als Einflussgrößen tatsächlich mit einiger Sicherheit herauszurechnen sind, dann muss man von einem

um den Faktor 2 erhöhten Pankreatitis-Risiko bei Anwendern GLP-1-basierter Therapien ausgehen.

Ein Koautor der Publikation von Elashoff et al. (3), A.E. Butler, hat kürzlich eine Studie publiziert, die die GLP-1-basierten Therapien (erneut) mit dem Risiko für Pankreas-Neoplasien belastet (5). Zusammen mit einer Arbeitsgruppe in Florida wird über acht diabetische Organspender berichtet, die bis zu ihrem Tod mit Inkretinmimetika behandelt worden waren (Gruppe 1). Die pathologisch-anatomischen Befunde der Bauchspeicheldrüsen wurden mit denen von 12 anderen diabetischen Organspendern (Gruppe 2) und von 14 nicht-diabetischen „Kontrollen“ (Gruppe 3) verglichen. Die Bauchspeicheldrüsen in Gruppe 1 hatten im Durchschnitt eine um 40% größere Masse mit gesteigerter Zellproliferation und intraepithelialen Neoplasien. Bei drei von acht der Gruppe 1 fanden sich Glukagon-exprimierende Mikroadenome (von Alpha-Zellen der Pankreas-Inseln) und in einem Pankreas ein neuroendokriner Tumor. Die Stimulation der Alpha-Zellen beruht wahrscheinlich auf der Hemmung der Glukagon-Sekretion durch die Inkretinmimetika. Die Autoren leiten aus ihren Befunden ein erhöhtes Risiko für neuroendokrine Pankreastumore bei Anwendern von Inkretinmimetika ab. Der Befund einer größeren Pankreasmasse unter Inkretinmimetika müsste sich mit MRT-Untersuchungen überprüfen lassen.

Die European Medicines Agency (EMA) macht in einer Pressemitteilung vom 26.3.2013 auf UAW am Pankreas bei Anwendern von Inkretinmimetika aufmerksam und verweist auf die hier referierten Publikationen (6). Sie habe bisher noch keine Schlüsse aus diesen Mitteilungen gezogen und empfiehlt eine bereits laufende Therapie in den zugelassenen Anwendungsgebieten fortzusetzen. Die Europäische Kommission finanziere eine „Safeguard“-Studie zu UAW von Inkretinmimetika (die vor 2011 zugelassen wurden) im Vergleich mit anderen Antidiabetika. Über andere Aspekte der Therapie mit Inkretinmimetika haben wir erst kürzlich berichtet (7).

Fazit: Die Inzidenz akuter Pankreatitiden bei Diabetikern beträgt ca. 5/1000 Patientenjahre (1). Sie ist nach der hier referierten Arbeit bei Anwendung von Inkretinmimetika etwa doppelt so hoch wie unter anderen Antidiabetika. Der Verdacht, dass Inkretinmimetika auch das Risiko für Neoplasien des exokrinen und endokrinen Pankreas erhöhen, wird durch eine aktuelle Publikation verstärkt. Wir

empfehlen, Inkretinmimetika in der Therapie von Typ-2-Diabetikern nur als Reserve-Medikamente einzusetzen.

Literatur

1. AMB 2011, **45**, 57.
2. Elashoff, M., et al.: Gastroenterology 2011, **141**, 150.
3. Spranger, J., et al.: Gastroenterology 2011, **141**, 20.
4. Singh, S., et al.: JAMA Intern. Med. 2013, **173**, 534.
5. Butler, A.E., et al.: Diabetes 2013, März 22. (Epub ahead of print).
6. EMA 26/03/2013.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
7. AMB 2013, **47**, 19.